

P.- 46.746

Case 5/440 I



28 FEB 1971

Memoria descriptiva

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

387553

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

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

(Clase Internacional C07d)

19.1.71

387553

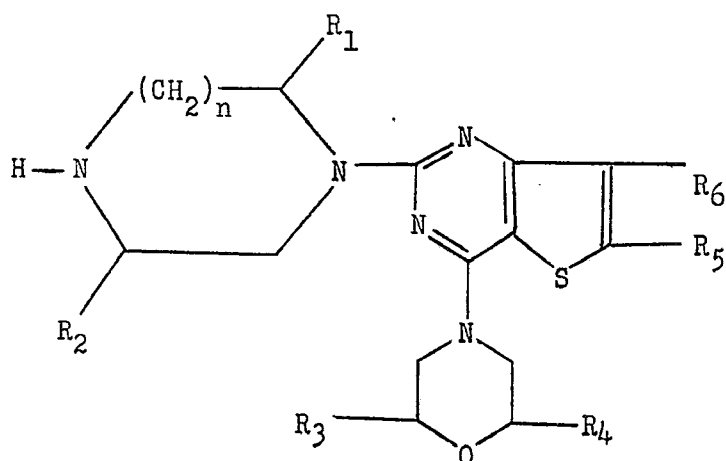
23 FEB 37



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

5

10



I

15

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

20

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

25

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales son nuevos y se caracterizan, a diferencia de compuestos similares, antes conocidos, por un efecto inhibitor de la aglomeración de los trombocitos muy bueno en la sangre humana; impiden la aglomeración de los trombocitos en la sangre humana incluso en una concentración menor de 10^{-5} moles/litro.

30

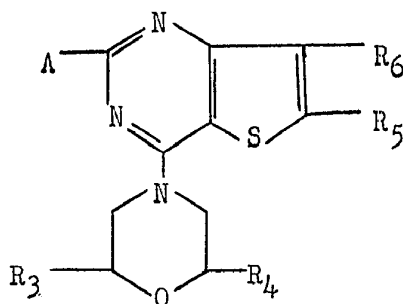
Los nuevos compuestos son preparados según el invento de acuerdo con el siguiente procedimiento:

19.1.71



Por reacción de un compuesto de la fórmula
general II

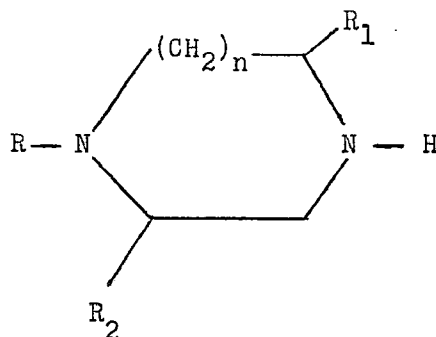
5



II

10 en la que el radical A posee el significado de un átomo de
halógeno, de un grupo alcohilsulfonilo tal como por ejem-
plo el grupo metilsulfonilo, o el grupo mercapto libre o
un grupo mercapto sustituido por un radical alcohilo infe-
rior y los radicales R_3 hasta R_6 son como se han definido
15 inicialmente, con un compuesto de la fórmula general III

20



III

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 for-
milo, n y R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, en
que el radical R, caso de que signifique un grupo suscepti-
ble de ser separado tal como se ha citado anteriormente, es
30 separado de nuevo después de haber tenido lugar la reacción.

19.1.71

387553

23



Las reacciones tienen lugar a temperatura entre 0 y 200°C; caso de que el radical A que ha de ser intercambiado signifique un átomo de halógeno, es ventajosa la presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno. En calidad de este se puede utilizar una base inorgánica u orgánica terciaria, pero se puede utilizar también un exceso al menos equimolar de la amina de la fórmula general III que ha de ser hecha reaccionar en calidad de agente fijador de ácidos. Un exceso adicional de esta amina puede ser utilizado también como disolvente. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente, son apropiados en calidad de disolvente especialmente alcoholes tales como por ejemplo etanol, o éteres tales como por ejemplo dioxano, o cetonas de elevado punto de ebullición o dimetilformamida. No obstante, no es indispensablemente necesaria la utilización de un disolvente; la reacción transcurre igualmente en ausencia de disolventes.

La temperatura de reacción depende de la capacidad para reaccionar de los participantes en la reacción. En general, el intercambio de un átomo de halógeno o de un grupo alcohol sulfonilo transcurre con mayor rapidez y a temperaturas más bajas que el intercambio de un grupo mercapto.

Si en la reacción se obtiene un compuesto de la fórmula I, que además en la posición 4 del anillo de piperazina o de diazacicloheptano contiene el radical R de los compuestos de partida de la fórmula general III, la separación de este radical tiene lugar convenientemente por puesta en ebullición con ácidos inorgánicos fuertes, especialmente con ácido clorhídrico concentrado. A

387553

23 EN



partir de las sales de los compuestos de la fórmula I que resultan en este caso se pone en libertad a continuación la base libre mediante lejías acuosas. Evidentemente el radical R puede ser separado también por puesta en ebullición con lejías.

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 ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de estos entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico o ácido fumárico. La preparación de las sustancias de partida de la fórmula general II, en la que A es un átomo de halógeno, el grupo mercapto libre o un grupo mercapto sustituido por alcohol, tiene lugar de modo análogo a los métodos descritos en la patente alemana federal (memoria de publicación alemana 1470356).

En este caso se hace reaccionar en primer lugar un ácido 3-amino-tiofén-2-carboxílico o un derivado capaz de reaccionar del mismo, con urea o con tiourea. En calidad de derivados capaces de reaccionar de los ácidos 3-amino-tiofén-2-carboxílicos entran en consideración especialmente sus ésteres o sus amidas. Resultan compuestos que poseen en posición 4 grupos hidroxilo primero libres. La reacción con tiourea conduce a compuestos con un grupo mercapto libre 2 y la reacción con urea conduce a un compuesto con un grupo hidroxilo libre en posición 2.

Estas reacciones tienen lugar en general a temperaturas elevadas, preferiblemente a temperaturas entre 100 y 200°C, eventualmente en presencia de un disolvente

387553

20



inerte de elevado punto de ebullición, tal como por ejemplo tolueno, xileno, tetrahidronaftaleno.

Los compuestos así obtenidos, que en posición 2 y/o en posición 4 tienen grupos hidroxilo libres, son transformados a continuación de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por calentamiento con un óxihalogenuro de fósforo, en los correspondientes compuestos sustituidos por halógeno.

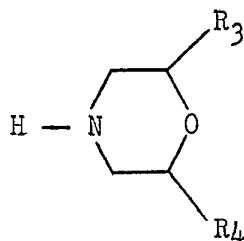
Las tieno[3,2-d]pirimidinas que contienen grupos mercapto libres o sustituidos por grupos alcoholilo, pueden ser obtenidas también por intercambio de los átomos de halógeno de los compuestos correspondientemente sustituidos por halógeno mediante hidrógenosulfuros alcalinos, mercaptidas alcalinas o tiourea. Finalmente, pueden ser preparados también a partir de los correspondientes compuestos hidroxílicos por reacción con pentasulfuro de fósforo. Compuestos con grupos mercapto libres pueden ser transformados por alcoholilación, por ejemplo mediante halogenuros de alcoholilo, en los correspondientes compuestos alcoholil-mercapto (véase también el ejemplo E).

Las sustancias de partida de la fórmula II, en las que A significa un átomo de halógeno, pueden ser preparadas convenientemente por ejemplo del siguiente modo: las 2,4-dioxi-tieno[3,2-d]pirimidinas obtenidas por reacciones de cierre de anillo de urea con correspondientes ésteres de ácidos 3-amino-tiofén-2-carboxílicos, son hechas reaccionar con un oxihalogenuro de fósforo para formar las 2,4-dihalógeno-tieno[3,2-d]pirimidinas y estas últimas son hechas reaccionar con la cantidad calculada de una morfolina de la fórmula general IV. Véanse los ejemplos A hasta D.

387553



23 FIVE 31



IV

5

Los compuestos de la fórmula II, en los que A representa un grupo alcohilsulfonilo, pueden obtenerse por ejemplo por oxidación de los correspondientes compuestos, en los cuales A significa un grupo alcoholmercapto (véase Ejemplo F).

El efecto inhibitor de la aglomeración de 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 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 adición de difosfato de adenosina.

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 1968, 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

19.1.71

387553

23



de hacer posible la desaglomeración de los aglomerados reversibles. Las plaquetas en el plasma rico en plaquetas sobrenadante fueron recontadas mediante 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 para 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 acuerdo con 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/l	Morris en moles/litro
Como comparación: A B	1,10 ⁻⁴ 3,10 ⁻⁵	1,10 ⁻⁴ 1,10 ⁻⁵
4-(2-metil-morfolino)-2-piperazino-tieno 3,2-d-pirimidina 6-metil-4-morfolino-2-piperazino-tieno 3,2-d-pirimidina 7-metil-4-morfolino-2-piperazino-tieno 3,2-d-pirimidina 2-(2,5-dimetilpiperazino)-4-morfolino-tieno 3,2-d-pirimidina 2-piperazino-4-morfolino-tieno 3,2-d-pirimidina	9,10 ⁻⁶ 9,10 ⁻⁶ 9,10 ⁻⁶ 9,10 ⁻⁶ 5,10 ⁻⁶	7,10 ⁻⁶ 6,10 ⁻⁶ 7,10 ⁻⁶ 6,10 ⁻⁶ 3,10 ⁻⁶

387553

23 FEB 1971



3875538 ENC 83



Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplos para la preparación de las sustancias de partida:

5 Ejemplo A:

2,4-dioxi-tieno[3,2-d]pirimidina.

1,6 g (0,01 moles) de éster metílico de ácido 3-amino-tiofén-2-carboxílico y 3 g (0,05 moles) de urea son mezclados íntimamente y son calentados durante 2 horas a 200°C. Resulta una masa fundida de color pardo transparente, que solidifica al enfriar. Se disuelve en lejía de sosa 1 N moderadamente caliente, se decolora con carbón y se acidifica con ácido clorhídrico 2 N.

El producto cristalino precipitado es filtrado con succión y es recristalizado en agua.

p. de f.: > 300°C

Rendimiento: 1,2 g (72% de la teoría)

$C_6H_4N_2O_2S$	(168,18)	Calc.:	C 42,84	H 2,40	N 16,66
		Enc.:	42,75	2,57	16,82

De la misma manera se prepararon los siguientes compuestos:

a) 2,4-dioxi-6-metil-tieno[3,2-d]pirimidina.

a partir de éster metílico de ácido 3-amino-5-metil-tiofén-2-carboxílico y urea. p. de f.: > 320°C.

b) 2,4-dioxi-7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina.

a partir de éster metílico de ácido 3-amino-4-metil-tiofén-2-carboxílico y urea. p. de f. : > 300°C.

c) 2,4-dioxi-6,7-dimetil-tieno[3,2-d][3,2-d]pirimidina.

a partir de éster metílico de ácido 3-amino-4,5-dimetil-tiofén-2-carboxílico y urea. p. de f.: > 360°C.

387553

23 FEB



d) 2,4-dioxi-6-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina.

a partir de éster metílico de ácido 3-amino-5-fenil-tiofén-2-carboxílico y urea. p. de f.: $>300^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo B:

5 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina.

8,4-g (0,05 moles) de 2,4-dioxi-tieno[3,2-d]pirimidina y 100 ml de oxiclورو de fósforo son calentados a reflujo durante 10 horas, apareciendo solución transparente.

10 El oxiclورو de fósforo en exceso es eliminado en vacío, el aceite remanente es descompuesto en agua helada y es extraído con cloroformo.

La fase orgánica es lavada con agua hasta quedar neutra y es secada sobre sulfato de sodio.

15 El residuo sólido obtenido después de la eliminación del disolvente es recristalizado en etanol. p. de f.: $141-142^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 7,6 g (74% de la teoría).

$\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ (205,08) Calc.: C 35,13 H 0,98 Cl 34,58
Enc.: 35,25 1,02 34,68

20 De la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos:

a) 2,4-dicloro-6-metil-tieno[3,2-d]pirimidina

a partir de 2,4-dioxi-6-metil-tieno[3,2-d]pirimidina y oxiclورو de fósforo. p. de f.: 150°C (en etanol).

25 b) 2,4-dicloro-7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina

a partir de 2,4-dioxi-7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina y oxiclورو de fósforo. p. de f.: 186°C (en etanol).

c) 2,4-dicloro-6,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina

30 a partir de 2,4-dioxi-6,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina y oxiclورو de fósforo. P. de f.: 169°C (en acetato de

19.1.71.

387553



23 FKT

etilo).

d) 2,4-dicloro-6-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina

5 a partir de 2,4-dioxi-6-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina
y oxocloruro de fósforo. P. de f.: 175-177°C (en acetona).

Ejemplo C.

2-cloro-6,7-dimetil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina.

10 7,9 g (0,034 moles) de 2,4-dicloro-6,7-dimetil-
tieno[3,2-d]pirimidina son mezclados con 150 ml de eta-
nol absoluto. A la suspensión obtenida se añaden gota a gota
bajo vigorosa agitación a la temperatura ambiente 8,7 g
(0,1 moles) de morfolina. La mezcla de reacción es agitada
durante 2 horas más a la temperatura ambiente y luego es
mezclada con agua.

15 Se filtra con succión el producto de reacción
precipitado, se lava con agua y se recristaliza en éter
de petróleo/acetona. P. de f.: 157°C. Rendimiento: 8,4 g
(87,2% de la teoría).

$C_{12}H_{14}ClN_3OS$ (283,79)

20 Calc.: C 50,80 H 4,97 Cl 12,51 N 14,87 S 11,29
Enc.: 50,60 4,94 12,50 14,60 11,07

De la misma manera, se prepararon los siguien-
tes compuestos:

a) 2-cloro-6-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina

25 a partir de 2,4-dicloro-6-metil-tieno[3,2-d]pirimidina
y morfolina.

p. de f.: 180-181°C (en acetona).

b) 2-cloro-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina

30 a partir de 2,4-dicloro-7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina
y morfolina.

387553

23 FEB 3



p. de f.: 128°C (en etanol).

c) 2-cloro-4-(2-metilmorfolino)-tieno[3,2-d]pirimidina
a partir de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina y 2-me-
til-morfolina.

5 p. de f.: 169-171°C (en etanol).

d) 2-cloro-4-morfolino-6-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina
a partir de 2,4-dicloro-6-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina y
morfolina.

p. de f. 183-185°C (en acetona).

10 e) 2-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)-tieno[3,2-d]pirimi-
dina

a partir de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina y 2,6-
dimetilmorfolina.

p. de f.: 144-146°C (en etanol).

15 Ejemplo D: 2-cloro-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina

5,1 g (0,025 moles) de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]
pirimidina son mezclados con 200 ml de etanol absoluto.

A la suspensión obtenida se añaden bajo vigorosa agita-
ción y enfriamiento a 20°C 4,8 g (0,055 moles) de morfo-
lina. Resulta una solución transparente, desde la que se

20 separa después de corto tiempo un compuesto cristalino.
La mezcla de reacción es agitada a la temperatura ambien-
te durante 2 horas más.

Se filtra con succión, se lava el producto con
25 agua y etanol y se recristaliza en metiletilcetona. p.
de f. : 196-198°C. Rendimiento: 5,75 g (90% de la teo-
ría).

$C_{10}H_{10}ClN_3OS$ (255,74)

Calc.: C 46,97 H 3,95 N 16,44

30 Enc.: 47,10 4,03 16,30

19.1.71

387553

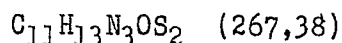
23



Ejemplo E: 2-metilmercapto-4-morfolino-tieno[3,2-d]pi-
rimidina.

Metilmercaptano en forma gaseosa, recientemente
preparado a partir de 6,0 g de sulfato de S-metil-isotio-
5 urea y 10 ml de lejía de sosa 5 N, es introducido en 15
ml de una solución de hidróxido de sodio en etanol, que
contiene 1 mol de hidróxido de sodio por litro. Esta so-
lución se añade gota a gota en el espacio de 5 minutos a
una solución hirviendo de 2,6 g (0,01 moles) de 2-cloro-
10 4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina en 25 ml de etanol.

La mezcla de reacción es enfriada a la tempera-
tura ambiente después de 30 minutos haciendo pasar a su
través dióxido de carbono a la temperatura ambiente. El
disolvente es eliminado bajo presión reducida. El producto
15 final que resulta de este modo es filtrado con succión, es
lavado con agua, es secado y es recristalizado en metanol.
P. de f.: 138-139°C. Rendimiento: 2,4 g (90% de la teoría).



Calc.:	C 49,41	H 4,90	S 23,99
20 Enc.:	49,50	4,99	23,85

Ejemplo F:

2-metilsulfonil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina.

A una solución de 2,7 g (0,01 moles) de 2-
metilmercapto-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina en 25
25 ml. de ácido acético glacial se añaden gota a gota a 25°C
en el espacio de 15 minutos 3,5 g (0,022 moles) de perman-
ganato de potasio, disueltos en 25 ml de agua. Después de
esto se agita la mezcla de reacción a 25°C durante 3 ho-
ras.

30

Se decolora con solución de bisulfito de sodio,

19.1.71

387553



23 FINE

se mezcla con lejía de sosa hasta reacción alcalina, y se extrae varias veces con cloruro de metileno.

Los extractos reunidos son lavados con agua, son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados por evaporación en vacío. Se recristaliza el residuo remanente en etanol. Rendimiento: 1,84 g (62% de la teoría). P. de f.: 191-193°C.

$C_{11}H_{13}N_3O_3S_2$ (299,38) Calc.: C 44,12 H 4,38 N 14,03
Enc.: 44,19 4,44 13,90

10 Ejemplos para la preparación de los productos finales.

Ejemplo 1. 4-morfolino-2-piperazino-tieno

3,2-dpirimidina

10,2 (0,04 moles) de 2-cloro-4-morfolino-tieno-3,2-d pirimidina, 15,6 g (0,08 moles) de hexahidrato de piperazina y 100 ml de etanol absoluto son calentados en el tubo-bomba durante 3 horas a 120°C. Después del enfriamiento, el etanol es eliminado en vacío y el residuo es disuelto en agua.

20 Se ajusta a 6 el valor del pH de la solución por introducción de ácido clorhídrico 2N y se extrae 3 veces con cloroformo. Después de esto se mezcla la fase acuosa con lejía de sosa al 30% hasta el valor de pH 12 y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Se secan los extractos reunidos sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica el residuo no cristalino por cromatografía en columna (sorbente: gel de sílice para cromatografía en columna, 0,2-0,5 mm., Merck; agente eluyente: benceno/acetona= 7:3).

30 Las fracciones homogéneas son reunidas, son

19.1.71

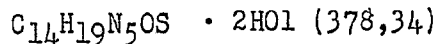
387553



23 FEB 1971

concentradas por evaporación, la 2-piperazino-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina no cristalina remanente es disuelta en etanol absoluto y el diclorhidrato es precipitado con ácido clorhídrico etéreo.

5 Se filtra con succión, se lava posteriormente con éter y se recristaliza en etanol absoluto. P. de f. con descomposición a partir de 175°C. Rendimiento: 2,9 g (19% de la teoría).



10 Calc.: C 44,44 H 5,60 N 18,51 Cl 18,75
Enc.: 44,15 5,71 18,30 18,51

Ejemplo 2: 4-morfolino-2-piperazino-tieno

[3,2-d]pirimidina.

15 a) 2,6 g (0,01 moles) de 2-cloro-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 6,3 g (0,04 moles) de 1-carboetoxi-piperazina son calentados a 120°C durante 3 horas.

20 Después del enfriamiento, la solución de reacción es vertida en aguahelada, precipitando en forma pastosa 2-(4-carboetixi-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina. Esta es triturada en forma cristalina, es filtrada con succión y es recristalizada en etanol. P. de f.: 139-141°C. Rendimiento: 3,2 g (86% de la teoría).

25 b) 1,9 g (0,005 moles) de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado son calentados a reflujo durante 10 horas.

30 Después del enfriamiento se vierte la so-

387553

23 ene 1971



lución de reacción sobre hielo, se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa al 30% y se extrae varias veces con cloruro de metileno.

5 Los extractos reunidos son secados sobre sulfato de sodio, son concentrados por evaporación el residuo no cristalino es recogido en etanol absoluto y el diclorhidrato es precipitado por adición de ácido clorhídrico etéreo.

10 Se filtra con succión, se lava posteriormente con éter y se recristaliza en metanol absoluto. Descomposición a partir de 175°C. Rendimiento: 1,2 g (63% de la teoría).

Ejemplo 3: 4-morfolino-2-piperazino-
tieno[3,2-d]pirimidina.

15 a) 2,7 g (0,01 moles) de 2-metilmercapto-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina (p. de f. 138-139°C) y 11,4 g (0,1 moles) de 1-formil-piperazina son calentados durante 10 horas a 150°C.

20 La solución de reacción enfriada se vierte en agua, precipitando en forma pastosa 2-(4-formil-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina.

25 Por trituración o frotamiento con una varilla de vidrio se puede obtener el compuesto en forma cristalina. Este es recristalizado en etano. P. de f.: 139°C (con descomposición). Rendimiento: 1,8 g (54% de la teoría).

30 b) 1,6 g (0,005 moles) de 2-(4-formil-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado son calentados a reflujo durante 9 horas.

387553

23 ENE.



La solución de reacción enfriada es vertida sobre hielo, es alcalinizada con lejía de sosa al 30% y es extraída varias veces con cloruro de metileno. Se secan los extractos reunidos sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente por destilación en vacío, se recoge el residuo no cristalino en etanol absoluto y se precipita el diclorhidrato con ácido clorhídrico etéreo. Este es filtrado con succión, es levado posteriormente con éter y es recristalizado en etanol. Descomposición a partir de 175°C. Rendimiento: 1,35 g (71% de la teoría).

Ejemplo 4: 6,7-dimetil-4-morfolino-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina.

Una mezcla de 4,25 fg (0,015 moles) de 2-cloro-6,7-dimetil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 30 g (0,35 moles) de piperazina anhidra es calentada a 130°C durante una hora bajo agitación. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción es mezclada con agua y es extraída dos veces con cloruro de metileno. Se secan los extractos con sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica el residuo por cromatografía en columna (sorbente: gel de sílice para cromatografía en columna, 0,2-0,5 mm, firma Merck, agente eluyente: benceno/acetona/metanol/amoníaco = 60:25:15:1. Las fracciones homogéneas son concentradas y el residuo es recristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1).

P. de f.: 156°C. Rendimiento: 3,8 g (76% de la teoría).

$C_{16}H_{23}N_5OS$ (333,47)

Calc.: C 57,60 H 6,96 N 21,00 S 9,61

Enc.: 57,80 6,89 20,70 9,53

387553

28 FEB 1971



De manera análoga, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 6,7-dimetil-2-(1,4-diazacicloheptano)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina.

5 a partir de 2-cloro-6,7-dimetil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 1,4-diazacicloheptano. P. de f. del diclorhidrato: 283°C (con descomposición) (en isopropanol).

b) 6-metil-4-morfolino-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina

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

c) 2-(1,4-diazacicloheptano)-6-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina.

15 a partir de 2-cloro-6-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 1,4-diazacicloheptano. P. de f. del diclorhidrato a partir de 185°C (con descomposición) (en etanol).

d) 7-metil-4-morfolino-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina

20 a partir de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y piperazino. P. de f. 92-93°C (en éter de petróleo/acetato de etilo 1:1).

e) 2-(1,4-diazacicloheptano)-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina

25 a partir de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 1,4-diazacicloheptano. P. de f. del diclorhidrato: 273-275°C (con descomposición) (en etanol).

f) 4-morfolino-2-piperazino-6-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina

30 a partir de 2-cloro-4-morfolino-6-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina y piperazina. P. de f. del diclorhidrato:

387553

28/10/79



298-300°C (en etanol al 90%)

g) 2-(2,5-dimetil-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina

5

a partir de 2-cloro-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 2,5-dimetil-piperazina. P. de f. del diclorhidrato: 250-255°C (con descomposición). (en isopropanol).

h) 4-(2-metil-morfolino)-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina.

10

a partir de 2-cloro-4-(2-metil-morfolino)-tieno[3,2-d]pirimidina y piperazina. P. de f. del diclorhidrato: 220°C (con descomposición)(en etanol).

i) 4-(2,6-dimetil-morfolino)-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina.

15

a partir de 2-cloro-4-(2,6-dimetil-morfolino)-tieno[3,2-d]pirimidina y piperazina. P. de f. del diclorhidrato: descomposición a partir de 264°C,(en etanol).

j) 2-(1,4-diazacicloheptano)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina.

20

a partir de 2-cloro-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 1,4-diazacicloheptano. P. de f. del diclorhidrato: descomposición a partir de 290°C (en etanol).

Ejemplo 5: 4-morfolino-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina.

25

a) 3,0 g (0,01 moles) de 2-metilsulfonil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y 6,3 g (0,04 moles) de 1-carboetoxipiperazina son calentados durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción moderadamente caliente es vertida sobre agua helada, precipitando en forma pastosa 2-(4-carboetoxipiperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina. Esta cristaliza a fondo después de algunas horas.

30

Se filtra con succión y se recrystaliza en etano. P. de f.:

19.1.71

387553

23 ENE



23 ENE

139-141°C. Rendimiento: 3,4 g (90% de la teoría).

5 b) 1,9 g (0,005 moles) de 2-(4-carboeto-
xi-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina y
20 ml de ácido clorhídrico concentrado son calentados a
reflujo durante 10 horas.

10 Después del enfriamiento se vierte la so-
lución de reacción sobre hielo, se alcaliniza fuertemente
con lejía de sosa al 30% y se extrae varias veces con clo-
ruro de metileno, los extractos reunidos son secados sobre
sulfato de sodio, son concentrados por evaporación el re-
siduo no cristalino es recogido en etanol absoluto y el
diclorhidrato es precipitado por adición de ácido clorhí-
drico etéreo.

15 Se filtra con succión, se lava posterior-
mente con éter y se recristaliza en metanol absoluto. Des-
composición a partir de 175°C. Rendimiento: 1,2 g (63%
de la teoría).

20 Esta solicitud que corresponde a la pre-
sentadas en la República Federal Alemana los días 28 de
Enero de 1970, bajo el Nº P 20 03 714.3-44, 26 de Noviem-
bre de 1970 bajo el Nº P 20 58 086.3 y 26 de Noviembre de
1970 bajo el Nº P 20 58 085.2., se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

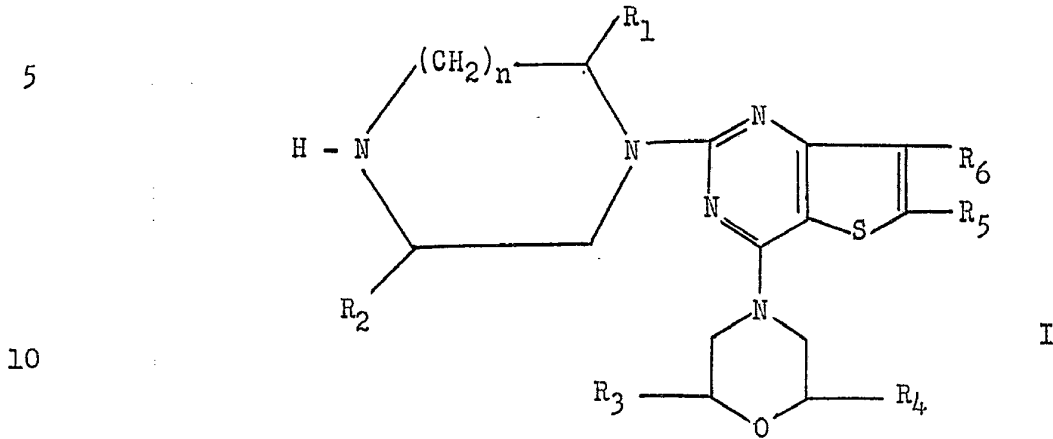
25 R E I V I N D I C A C I O N E S

30 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:

19.1.71



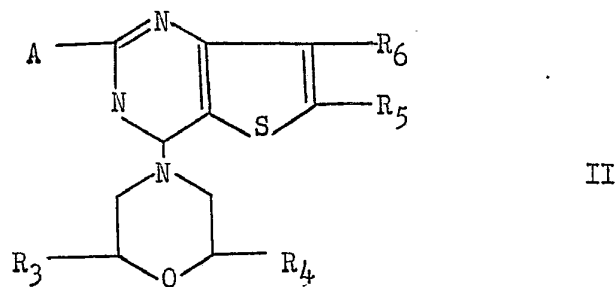
1.- Procedimiento para la preparación de
4-morfolino-tieno [3,2-d]pirimidinas de la fórmula gene-
ral I



en la que los radicales R_1 hasta R_6 , que pueden ser igua-
les o diferentes entre sí, pueden significar átomos de
15 hidrógeno o grupos metilo, R_5 puede significar adicional-
mente el grupo fenilo y n puede significar el número 1 ó
2, y de sus sales por adición de ácido con ácidos orgáni-
cos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar
un compuesto de la fórmula general II

20

25



en la que el radical A tiene el significado de un átomo
de halógeno, de un grupo alcohol sulfonilo, del grupo
30 mercapto libre o de un grupo mercapto sustituido por un

19.1.71

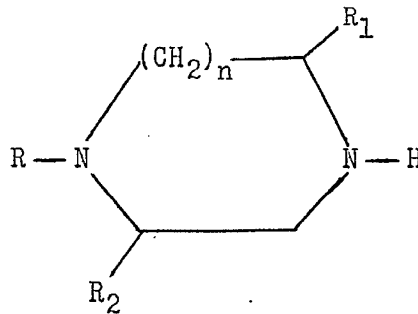
387553

23 ENE 1971



radical alcoholo inferior, y los radicales R_3 hasta R_6 son como se han definido inicialmente, con un compuesto de la fórmula general III

5



III

10 en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo susceptible de ser separado por tratamiento con ácidos o álcalis, n y R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, en que el radical R, caso de que posea uno de los significados arriba indicados con excepción del de un átomo
15 de hidrógeno, es separado a continuación mediante un ácido o lejía, 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.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la reacción, en el caso en que A sea un átomo de halógeno, se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de halógeno.

25

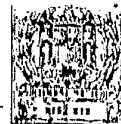
3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente o en un exceso de la amina que ha de ser hecha reaccionar.

30

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 200°C.

19.1.71

3875530 23 FIN



5.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
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.

5

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

23 ENL 1971

Madrid,

P.A.

[Handwritten signature]
For Files

19.1.71

f.b.

[Handwritten signature]