

P.- 46.747

Case 5/440 II

387554

387554

28 FEB 1971



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</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 Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

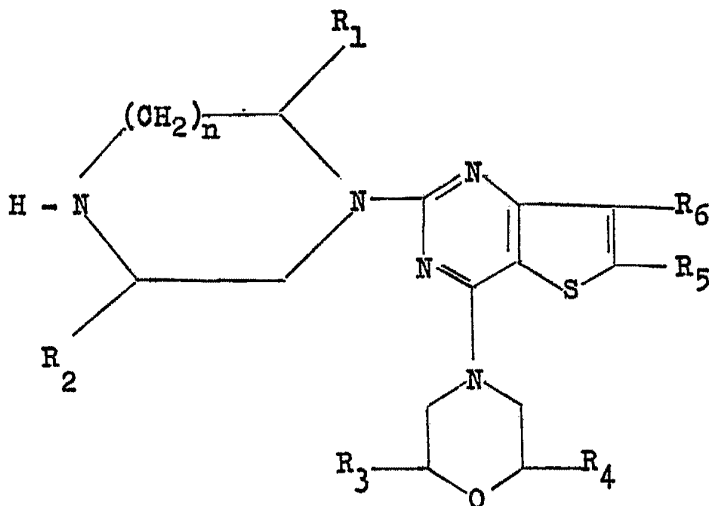
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-MORFOLINO-  
TIENO [3,2] PIRIMIDINAS"  
(Clase Internacional C07d)



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

5

10



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  $n$  puede significar 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 anteriormente conocidos, por un efecto inhibitor de la aglomeración de los trombocitos muy bueno en la sangre humana; impiden la aglomeración

30

387554

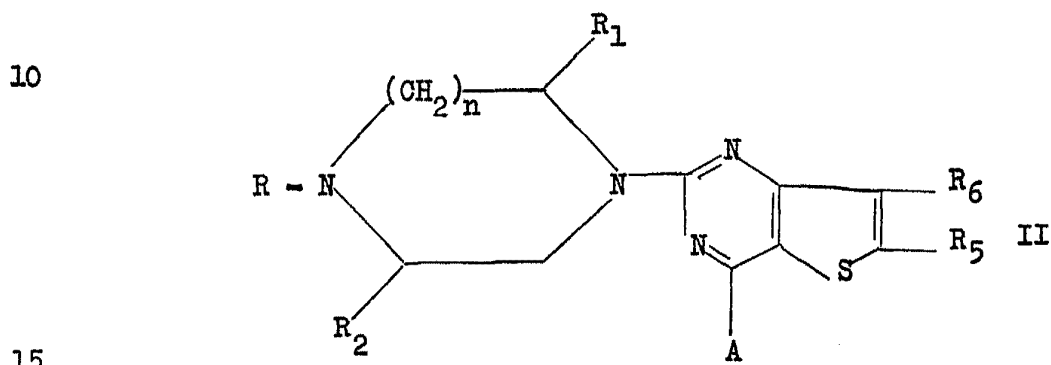


de los trombocitos en la sangre humana incluso con una -  
concentración menor de  $10^{-5}$  moles/litro.

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

5

Por reacción de un compuesto de la fórmula  
general II



15

201

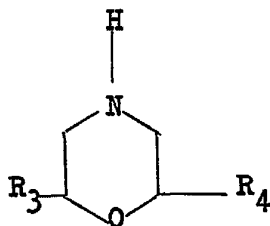
en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
susceptible de ser separado por tratamiento con ácidos -  
o álcalis, tal como por ejemplo el radical carboestoxi o  
formilo, A posee el significado de un átomo de halógeno,  
de un grupo alcohilsulfonilo tal como por ejemplo el - -  
grupo metilsulfonilo, o el grupo mercapto libre o un gru  
po mercapto sustituido por un radical alcoholo inferior,  
y los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $R_6$  y n son como se han de--  
finido inicialmente, con una morfolina de la fórmula ge-  
neral III

25

30



5



III

en la que los radicales  $R_3$  y  $R_4$  poseen los significados  
 arriba indicados, en que el radical R, caso de que tenga  
 10 los significados arriba indicados con excepción del de -  
 un átomo de hidrógeno, es separado de nuevo después de -  
 haber tenido lugar la reacción.

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

387554



20

5 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 alcohilsulfonilo tiene lugar con mayor rapidez y a temperaturas más bajas que el intercambio de un grupo mercapto.

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

15 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.

20 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 alcoholilo, tiene lugar de modo análogo a

30



los métodos descritos en la patente alemana federal (memoria de publicación alemana 1.470.356).

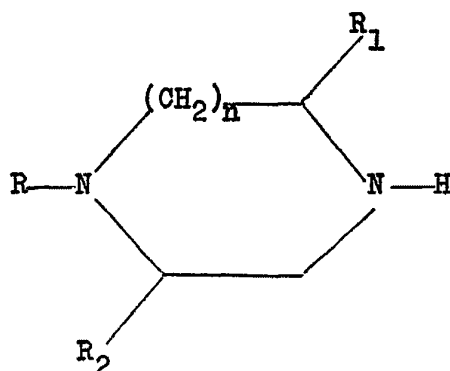
5 Se hace reaccionar en este caso primero --  
un ácido 3-amino-tiofén-2-carboxílico o un derivado del  
mismo capaz de reaccionar con tiocianato de potasio o --  
tiourea. En calidad de derivados capaces de reaccionar  
de los ácidos 3-amino-tiofén-2-carboxílicos entran en --  
consideración especialmente sus ésteres, sus amidas o --  
tioamidas. A partir de una tioamida se obtiene una tie-  
10 no[3,2-d]pirimidina, que en posición 4 tiene un grupo -  
mercapto libre; en todos los otros casos resultan com-  
puestos que primero poseen grupos hidroxilo libres en po-  
sición 4. Las reacciones conducen a compuestos con un -  
grupo mercapto libre en posición 2.

15 Estas reacciones tienen lugar en general -  
a temperaturas elevadas, preferiblemente a temperaturas  
entre 100 y 200° C, eventualmente en presencia de un di-  
solvente inerte de elevado punto de ebullición, tal como  
por ejemplo tolueno, xileno, tetrahidronaftaleno.

20 Para la preparación de un compuesto de la  
fórmula general II, en la que A representa un átomo de -  
halógeno, la reacción de cierre de anillo se lleva a ca-  
bo convenientemente con tiourea o tiocianato de potasio  
y la 2-mercapto-4-oxi-tieno[3,2-d]pirimidina que resul-  
25 ta de este modo es alcoholada a continuación (véanse -  
también los ejemplos A y B). Después de esto el grupo -  
alcoholmercapto en posición 2 es intercambiado por un --  
radical de la fórmula IV

30

387554



10 (véase también ejemplo C), y luego el grupo hidroxilo --  
 en posición 4 es reemplazado por un átomo de halógeno --  
 (véase ejemplo D).

15 Los compuestos de la fórmula II, en los --  
 cuales A representa un grupo alcohilsulfonilo, pueden --  
 ser obtenidos por ejemplo por oxidación de los correspon-  
 dientes compuestos, en los cuales A significa un grupo --  
 alcohilmercapto (véase ejemplo F).

20 Las tieno/3,2-d/pirimidinas que contienen  
 grupos mercapto libres o sustituidos por grupos alcohi--  
 lo, pueden obtenerse también por intercambio de los áto-  
 mos de halógeno de los correspondientes compuestos sus-  
 tituidos por halógeno mediante hidrógenosulfuros alcali-  
 nos, mercaptidas alcalinas o tiourea. Finalmente pue--  
 den prepararse también a partir de los correspondientes  
 25 compuestos hidroxílicos por reacción con pentan-sulfuro  
 de fósforo. Compuestos con grupos mercapto libres pueden  
 ser transformados en los correspondientes alcohilmercap-  
 to por alcoholación por ejemplo mediante halogenuros --  
 de alcoholo (véanse también los ejemplos E y G).

30



El efecto inhibitor de la aglomeración de los trombocitos fué determinado de acuerdo con el método de Born y Cross (Journ. Physiol. 170, 397 (1964)). La aglomeración de los trombocitos fué 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 fué añadida en cada caso 10 minutos antes de la adición de difosfato de adenosina.

La aglomeración de los trombocitos fué medida además de acuerdo con el método de Morris (1. Internationales Symposium über Stoff-wechsel und Membran-permeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Viena 1968, E. Deutsch, E. Gerlach, K. Moser; Georg Thieme Verlag Stuttgart). Sangre humana con citrato fué 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 desaglomeración de los aglomerados reversibles. Las plaquetas en el plasma rico en plaquetas sobrenadante fueron recu- contadas mediante un microscopio antes y después del contacto con las perlas de vidrio.

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 8069:

2-dietanolamino-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina = A

387554



28

2-(4-metilpiperazino)-4-morfolino-tieno  
 $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina

= B

5 La siguiente tabla contiene los valores en  
 contrados con algunos compuestos de acuerdo con la fór--  
 mula general I, y muestra que estas sustancias son clara  
 mente superiores a las sustancias A y B.

10	Sustancia	Efecto inhibitorio unívoco de - acuerdo con el método de:	
		Born y Cross, en moles/litro	Morris en - moles/litro
15	Como comparación :		
	A	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$
	B	$3 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$
20	4-(2-metilmorfolino)-2-pi perazino-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pi- rimidina	$9 \cdot 10^{-6}$	$7 \cdot 10^{-6}$
	6-metil-4-morfolino-2-pipe razino-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimi dina	$9 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$
	7-metil-4-morfolino-2-pipe razino-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimi dina	$9 \cdot 10^{-6}$	$7 \cdot 10^{-6}$
25	2-(2,5-dimetilpiperazino)- 4-morfolino-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina	$9 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$
	2-piperazino-4-morfolino- tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina	$5 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-6}$

30



Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

Ejemplos para la preparación de las sustancias de partida:

5

Ejemplo A:

2-mercapto-4-oxi-tieno/3,2-d/pirimidina

10

A una solución caliente a 70° C de 15,7 g (0,1 moles) de éster metílico de ácido 3-amino-tiofén-2-carboxílico en 150 ml de ácido clorhídrico al 80 % se añaden gota a gota en el espacio de 30 minutos, bajo agitación, 19,4 g (0,2 moles) de tiocianato potásico, disueltos en 20 ml de agua. Se separan instantáneamente -

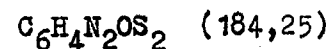
15

cristales blancos. La mezcla de reacción es calentada durante 2,5 horas más a 95° C luego es filtrada con succión y la sustancia cristalina es disuelta en caliente en 250 -

20

ml de lejía de sosa 2 N. Al acidificar la solución enfriada con ácido acético glacial precipita el compuesto deseado en forma pura según análisis. Este es filtrado con succión, -

25



Calculado: C 39,12 H 2,19

30

Encontrado: 39,20 2,21

387554



Ejemplo B: 2-etilmercapto-4-oxi-tieno/3,2-d/  
pirimidina

5 Una solución de 10,0 g (0,055 moles) de -  
2-mercapto-4-oxi-tieno/3,2-d/pirimidina en 50 ml de le-  
jía de sosa es mezclada lentamente bajo agitación a 50°  
C con 30,0 g (0,275 moles) de bromuro de etilo. A con--  
tinuación se calienta durante 2 horas a reflujo, se deja  
enfriar y se acidifica la solución transparente con áci-  
10 do acético glacial. Precipita una sustancia cristalina,  
que es filtrada con succión, es lavada con agua y es --  
recristalizada en etanol. P. de f.: 201-203° C. Rendi-  
miento: 9,0 g (77 % de la teoría).

15  $C_8H_8N_2OS_2$  (212,30)  
Calculado: C 45,26 H 3,80 S 30,21  
Encontrado: 45,40 3,85 30,13

20 Ejemplo C: 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-  
oxi-tieno/3,2-d/  
pirimidina.

25 2,1 g (0,01 moles) de 2-etilmercapto-4-oxi-  
-tieno/3,2-d/pirimidina y 7,9 g (0,05 moles) de 1-car-  
boetoxi-piperazina son calentados durante 7 horas a --  
150° C.

30 La mezcla de reacción enfriada es mezclada  
con 50 ml de etanol, apareciendo en primer lugar una so-  
lución transparente. Después de corto tiempo se separa

387554

28



por cristalización la 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-oxi-  
-tieno/3,2-d/7pirimidina; la sustancia cristalina es --  
filtrada con succión. Esta última es lavada con éter --  
y es recristalizada en etanol. P. de f.: 208-210° C; ren-  
dimiento: 18 g (59 % de la teoría).

5

Ejemplo D: 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-  
cloro-tieno/3,2-d/7pirimidina.

10

1,5 g (0,005 moles) de 2-(4-carboetoxi-pi-  
perazino)-4-oxi-tieno/3,2-d/7pirimidina y 10 ml de oxi--  
cloruro de fósforo son calentados a reflujo durante 3 --  
horas. El oxiclорuro de fósforo en exceso es eliminado  
en vacío, el residuo oleoso es descompuesto en agua he--  
lada y es extraído con cloroformo.

15

El extracto es secado sobre sulfato de so-  
dio. Después de la concentración de la solución en clo-  
roformo queda un residuo muy viscoso, que cristaliza --  
después de corto tiempo. La sustancia es recristalizada  
en etanol. P. de f.: 168-170° C (con descomposición). --  
Rendimiento: 1,1 g (68% de la teoría).

20

Ejemplo E: 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-  
metilmercapto-tieno/3,2-d/7pirimidina.

25

3,2 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-pi--  
perazino)-4-mercapto-tieno/3,2-d/7pirimidina son disuel-  
tos en 30 ml de lejía de potasa 0,5 N. Se enfría a 0° C  
y se añaden gota a gota bajo agitación 2,1 g (0,015 mo--

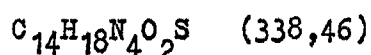
30

387554

23 Lit



5 les) de yoduro de metilo. Después de algún tiempo se --  
separa un producto cristalino. Después de esto, la mez-  
cla de reacción es dejada durante 1 hora más a 25° C, --  
los cristales son filtrados con succión, son lavados con  
agua y son recristalizados en etanol. Rendimiento: 2,5  
g (74 % de la teoría). P. de f.: 110-111° C



Calculado: C 49,67 H 5,36 N 16,55

10 Encontrado: 49,60 5,43 16,70

Ejemplo F: 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-  
metilsulfonil-tieno/3,2-d/ pirimidina.

15

3,4 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-pi-  
perazino)-4-metil-mercapto-tieno/3,2-d/ pirimidina son --  
disueltos en 100 ml de una mezcla 1:1 de ácido acético --  
glacial - anhídrido acético. A esto se añaden a 25° C --  
20 2,3 g (0,02 moles) de una solución acuosa al 30 % de per-  
óxido de hidrógeno y se mantiene durante 2 horas a esta  
temperatura.

La solución de reacción es concentrada has-  
ta sequedad por evaporación en vacío, el residuo sólido  
25 es triturado con éter de petróleo, es filtrado con suc-  
ción y es secado en vacío a 70° C. Rendimiento: 3,1 g --  
(84 % de la teoría). P. de f.: 142-144° C.

30

Ejemplo G: 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-

387554



mercapto-tieno/3,2-d/ pirimidina.

280

5 3,1 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-pi--  
perazino)-4-oxi-tieno/3,2-d/ pirimidina y 2,5 g (0,011 -  
moles) de pentasulfuro de fósforo son calentados a re--  
flujo durante 4 horas en 25 ml de piridina absoluta. La  
solución transparente es concentrada hasta sequedad por  
evaporación en vacío. Se mezcla con 20 ml de agua, se -  
calienta a ebullición durante una hora y se enfría a 5º  
10 C.

Por adición de lejía de sosa 2 N se ajus--  
ta un valor de pH de 12, se filtra la solución resultan--  
te sobre carbón activo y se precipita con ácido acético  
glacial la 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-mercapto-tieno  
15 /3,2-d/ pirimidina. Esta es filtrada con succión, es la  
vada con agua y es recristalizada en etanol. Rendimiento:  
1,6 g (49% de la teoría). P. de f.: 202-204º C:



20 Calculado: C 48,13 H 4,97 S 19,77

Encontrado 48,10 4,91 19,70

25 Ejemplos para la preparación de los produc--  
tos finales.

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

/3,2-d/ pirimidina

30

387554



5 a) 3,26 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidina y 15 ml de morfolina son calentados durante 1 hora a reflujo (a 130° C). La morfolina en exceso es separada por destilación en vacío, el residuo es mezclado con agua, es filtrado con succión y es lavado posteriormente con agua. Se recristaliza en etanol la 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina así obtenida. P. de f.: 139-141° C. Rendimiento: 2,8 g (74 % de la teoría).

10

15 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.

Después del enfriamiento se vierte la solución de reacción sobre hielo, se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa al 30 % y se extrae varias veces con cloruro de metileno.

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

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

30



Ejemplo 2: 4-(2-metilmorfolino)-2-piperazino-tieno/3,2-d/ pirimidina.

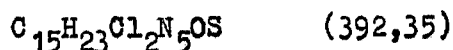
5 a) 3,26 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-cloro-tieno/3,2-d/ pirimidina y 15 ml de 2-metilmorfolina son calentados a reflujo durante 1 hora. La 2-metilmorfolina en exceso es separada por destilación en vacío, el residuo es mezclado con agua, es filtrado con succión y es lavado posteriormente con - -

10 agua. Se recristaliza en etanol la 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-(2-metilmorfolino)-tieno/3,2-d/ pirimidina así obtenida. P. de f.: 121-123° C. Rendimiento: 2,6 g - (67 % de la teoría).

15 b) 1,95 g (0,005 moles) de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-(2-metil-morfolino)-tieno/3,2-d/ pirimidina y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado son calentados a reflujo durante 15 horas. Después del enfria- -

20 miento se vierte la solución de reacción sobre hielo, se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa al 30 % y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos reunidos son secados sobre sulfato de sodio. Por --

25 adición de ácido clorhídrico etéreo se precipita el di-clorhidrato. Se filtra con succión, se lava posteriormente con éter y se recristaliza en etanol absoluto. P. de f.: 220° C (con descomposición). Rendimiento: 1,45 g (74 % de la teoría).



30 Calculado: C 45,90 H 5,90 N 17,83

387554 28 mg



Encontrado: C 45,81 H 6,01 N 17,75

Del mismo modo se preparó:

5 Diclorhidrato de 6-metil-4-morfolino-2-piperazino-tieno  
[3,2-d]pirimidina.

por reacción de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-cloro-6-  
metil-tieno [3,2-d]pirimidina con morfolina para formar  
2-(4-carboetoxi-piperazino)-6-metil-4-morfolino-tieno [3,  
10 2-d]pirimidina (p. de f.: 175° C) (con descomposición)  
[en etanol], y saponificación y descarboxilación con  
ácido clorhídrico concentrado: P. de f.: 291-293° C (  
con descomposición) (en etanol absoluto).

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

a) 3,2 g (0,02 moles) de 2-(4-carboetoxi  
-piperazino)-4-mercapto-tieno [3,2-d]pirimidina y 0,87  
20 g (0,01 moles) de morfolina son disueltos en 20 ml de --  
dimetilsulfóxido y son calentados durante 3 horas a 150°  
C. Se deja enfriar la solución de reacción, se vierte --  
en agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase or  
gánica es secada sobre sulfato de sodio, es concentrada  
25 por evaporación en vacío y la 2-(4-carboetoxi-piperazi--  
no)-4-morfolino-tieno [3,2-d]pirimidina remanente es re-  
cristalizada en etanol. P. de f.: 139-141° C.; Rendi--  
miento: 0,87 g (23 % de la teoría).

30



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:

5                   Después del enfriamiento se vierte la solu-  
ción de reacción sobre hielo, se alcaliniza fuertemen-  
te con lejía de sosa al 30 % y se extrae varias veces con  
cloruro de metileno.

10                   Los extractos reunidos son secados sobre -  
sulfato de sodio, son concentrados por evaporación, el  
residuo no cristalino es recogido en etanol absoluto y -  
se precipita el diclorhidrato por adición de ácido clor-  
hídrico etéreo.

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

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

25                   a) 3,4 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-  
piperazino)-4-metil-mercapto-tieno[3,2-d]pirimidina y -  
0,87 g (0,01 moles) de morfolina son disueltos en 20 ml  
de dimetilsulfóxido y son calentados durante 2 horas a -  
150° C.

30                   Se deja enfriar la solución de reacción,  
se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno.  
La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, es -

387554

23 [unclear]



concentrada por evaporación en vacío y la 2-(4-carboeto-  
xi-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina rema-  
nente es recristalizada en etanol. P. de f.: 139-141°C.  
Rendimiento: 2,7 g (72% 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 re-  
flujo durante 10 horas.

10

Después del enfriamiento se vierte la solu-  
ción de reacción sobre hielo, se alcaliniza fuertemente  
con lejía de sosa al 30 % y se extrae varias veces con -  
cloruro de metileno.

15

Los extractos reunidos son secados sobre -  
sulfato de sodio, son concentrados por evaporación, el -  
residuo no cristalino es recogido en etanol absoluto y -  
se precipita el diclorhidrato por adición de ácido clor-  
hídrico etéreo.

20

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

25

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

30

a) 1,85 g (0,005 moles) de 2-(4-carboeto-  
xi-piperazino)-4-metilsulfonil-tieno[3,2-d]pirimidina -  
y 5 ml de morfolina son calentados durante 1/2 hora a --



80° C. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua helada, precipitando 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina. Esta es filtrada con succión, es lavada posteriormente con agua y es recristalizada en etanol. P. de f.: 139-141° C. Rendimiento: 0,92 g (49% de la teoría).

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.

Después del enfriamiento se vierte la solución de reacción sobre hielo, se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa al 30 % y se extrae varias veces con cloruro de metileno.

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

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).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 28 de enero de 1.970, bajo el número P 20 03 714.3-44, el 26 de noviembre de 1.970, bajo el número P 20 58 086.3 y el 26 de noviembre de 1.970, bajo el número P 20 58 085.2, se

387554

28 Ene.



acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

10

15

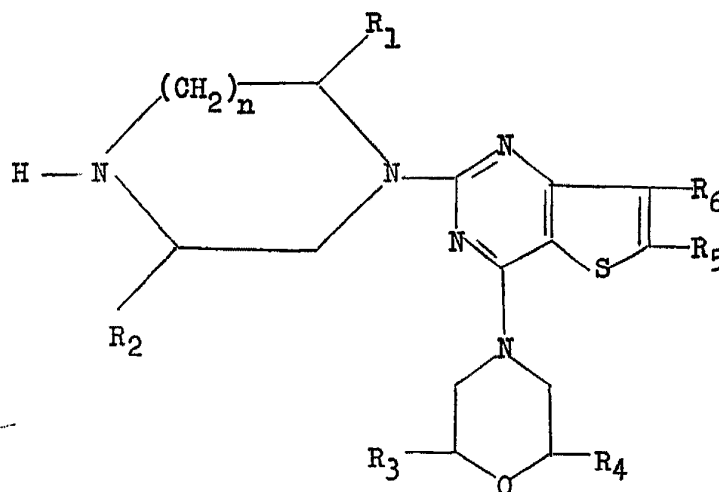
Los puntos de invención, propia y nueva, - que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

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

25

30



387554

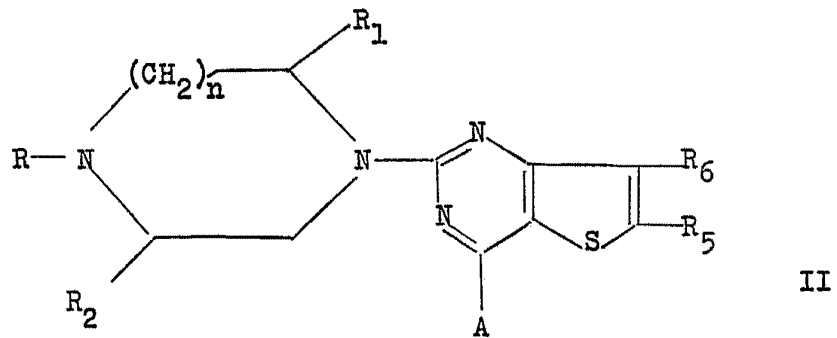


en la que los radicales  $R_1$  hasta  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno o grupos metilo,  $R_5$  pueden significar adicionalmente el grupo fenilo y  $n$  puede significar el número 1 ó 2, y de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos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

5

10

15



20

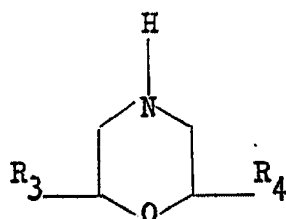
25

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo susceptible de ser separado por tratamiento con ácidos o lejías, A posee el significado de un átomo de halógeno, de un grupo alcohilsulfonilo o del grupo mercapto libre o de un grupo mercapto sustituido por alcohol, y los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $R_6$  y  $n$  son como se han definido arriba, con una morfolina de la fórmula general III

30

387554

28/1/71



III

5

en la que los radicales  $R_3$  y  $R_4$  poseen los significados  
 arriba indicados, en que el radical R, cuando posee los  
 otros significados arriba indicados con excepción del de  
 un átomo de hidrógeno, es separado posteriormente median-  
 10 te un ácido o lejía, y eventualmente se transforma un --  
 compuesto de la fórmula general I así obtenido, a conti-  
 nuación, mediante ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus  
 sales por adición de ácido.

15

2.- Procedimiento según la reivindica- -  
 ción 1, caracterizado porque la reacción, en el caso en  
 que A sea un átomo de halógeno, se lleva a cabo en pre--  
 sencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno.

20

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

25

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

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

30

387554



Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

5

Madrid,

28

P.A.