

402302

27 JUL



Int. Cl. C07D 1/18 61K

P.- 50.714

Case 5/502

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Fe-
deral Alemana

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

(Clase Internacional C07d)

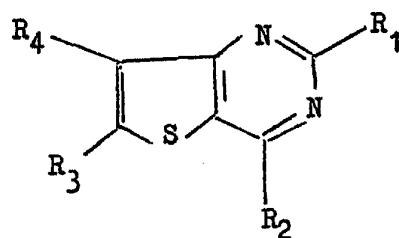
402302

23 NOV



El invento concierne a nuevas tieno [3,2-d] pirimidinas de la fórmula general

5



I

10

15

20

25

en la que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos piperazino, grupos 1,4-diazacicloheptano, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, hexahidro-1,4-tiazepino o hexahidro-1,4-tiazepino-1-óxido eventualmente sustituidos en posición 4 por un radical bencilo, alcoholo o hidroxialcoholo inferior, pudiendo todos los radicales heterocíclicos arriba citados estar sustituidos en el núcleo carbonado por 1 ó 2 radicales alcoholo, inferiores también significan grupos dialcanolamino, metilmercaptoetilmetilamino o metil-sulfiniletalmetilamino; R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o de halógeno, grupos alcoholo inferior, radicales fenilo o grupos nitro, no pudiendo significar R_2 ningún radical morfolino en el caso de que R_3 signifique un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o fenilo y R_4 signifique un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compa-

402302

27 JUL 1972

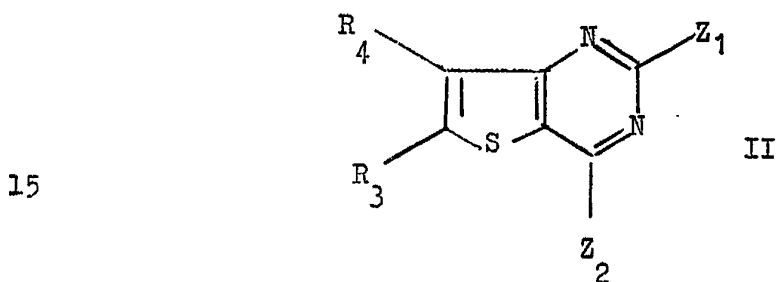


tibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, así como a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de la fórmula I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos antitrombóticos.

Las nuevas tieno[3,2-d]pirimidinas pueden ser preparadas de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que R_3 y R_4 son como se han definido inicialmente,

uno de los radicales Z_1 o Z_2 representa un radical intercambiable tal como un átomo de halógeno, un grupo mercapto, o un grupo mercapto, sulfinilo o sulfonilo sustituido por un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, y

20.7.72

402302

27



el otro de los radicales Z_1 ó Z_2 posee los significados inicialmente citados para R_1 ó R_2 , con una amina de la fórmula general

5



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente.

10

La reacción, dependiendo de la capacidad de reacción del radical intercambiable, se efectúa a temperaturas entre 0 y 250°C, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos y convenientemente en un disolvente tal como dioxano, glicoldimetiléter, dimetilsulfóxido, etanol o un exceso de una amina utilizada de fórmula general III.

15

20

Si Z_1 significa un átomo de halógeno, un grupo sulfinilo o sulfonilo sustituido por un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 100 y 150°C, pero si Z_1 representa un grupo mercapto sustituido por un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, esta reacción se lleva a cabo eventualmente en un recipiente de presión preferiblemente a 150 hasta 200°C.

25

Si Z_2 significa un átomo de halógeno, la



reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 0 y 40°C, pero si Z₂ representa un grupo mercapto, o un grupo mercapto, sulfinilo o sulfonilo sustituido por un radical alcohilo, arilo o aralcohilo, ésta se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 100 y 200°C.

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R₁ y R₂ son iguales, se puede partir, sin embargo, también de un compuesto de la fórmula general II, en la que ambos radicales Z₁ y Z₂ representan radicales intercambiables, y entonces la reacción transcurre de modo escalonado. Así, por ejemplo, en la reacción de una 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina, el átomo de cloro en posición 4 ya es intercambiado a temperaturas entre 0 y 40°C y sólo a continuación el átomo de cloro en posición 2 es intercambiado a temperaturas elevadas.

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R₁ y/o R₂ representan un grupo piperazino o 1,4-diazacicloheptano libre en posición 4, puede ser ventajoso además que el grupo imino en un compuesto de la fórmula general II y/o un grupo imino en una piperazina o un 1,4-diaza-cicloheptano adecuadamente sustituido esté

402302

27



protegido durante la reacción por un grupo protector usual, por ejemplo por un radical acilo, tal como el radical carboetoxi, formilo, acetilo o benzoilo. Este radical protector puede ser separado de nuevo a continuación, por ejemplo por hidrólisis en presencia de un ácido o una base y a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La separación de un radical acilo en el caso de compuestos de S-óxido se efectúa, sin embargo, preferiblemente por hidrólisis en presencia de una base, por ejemplo de hidróxido de potasio.

Las sustancias de partida de la fórmula general II utilizados en el procedimiento se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (véase por ejemplo memoria de publicación alemana 1.470.356 o patente de los Estados Unidos 3.475.429). Así, por ejemplo, en la reacción de una 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina con una correspondiente amina a temperaturas inferiores, por ejemplo a 0 hasta 40°C, se obtiene un correspondiente compuesto 2-cloro-4-amínico de la fórmula general II.

Por hidrólisis suave de una 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina con un equivalente de hidró-

402302

27 JUL 1952



xido de metal alcalino a temperaturas inferiores se obtiene una correspondiente 2-cloro-4-hidroxitieno/3,2-d/pirimidina, que a continuación es hecha reaccionar a temperaturas elevadas con una correspondiente amina. El compuesto 2-amino-4-hidroxílico obtenido es transformado a continuación en el correspondiente compuesto 2-amino-4-halogenado de la fórmula general II.

Un compuesto halogenado de la fórmula general II puede ser transformado, con un correspondiente compuesto mercáptico o hidroxílico en presencia de una base fuerte, en un correspondiente compuesto mercáptico o hidroxílico sustituido de la fórmula general II; un compuesto mercáptico adecuadamente sustituido de la fórmula general II que se obtiene puede ser transformado además por medio de oxidación en un correspondiente compuesto sulfinílico o sulfonílico.

Los compuestos de la fórmula general II en los que R_3 y/o R_4 representan átomos de halógeno o grupos nitro, que se utilizan como sustancias de partida, se obtienen por nitración o halogenación de 2,4-dihidroxi-tieno/3,2-d/pirimidina, transformación en el correspondiente compuesto 2,4-dihalogenado y subsiguiente reacción con una correspon

20.7.72

402302

27 J



diente amina a temperaturas inferiores, por ejemplo a temperaturas entre 0 y 40°C.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado en sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles. Como ácidos se han mostrado apropiados para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácidos tartáricos o ácido maleico.

Tal como ya se ha citado inicialmente, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto inhibitorio muy intenso sobre la aglomeración y adhesividad de los trombocitos. Diferentes compuestos, por ejemplo los compuestos de la fórmula general I, que están sustituidos por un radical tiomorfolin-1-óxido, tienen también efectos de disminución de la presión sanguínea. Así, por ejemplo, la administración por vía intravenosa de 0,1 mg/kg de 7-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno[3,2-d]pirimidina a gatos narcotizados produce una disminución de la presión sanguínea de un 25% en comparación con el valor de partida durante un tiempo mayor de 60 minutos

20.7.72

402302



(modo de registro: en una arteria carótida mediante un convertidor de presión de Statham).

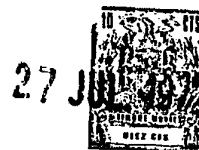
El efecto inhibitorio sobre la aglomeración de los trombocitos puede ser comprobado por ejemplo con el método de Born y Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) o K. Breddin (Schweiz. Med. Wschr. 95, 655 - 660 (1965)), y el efecto sobre la adhesividad se puede comprobar con el llamado ensayo de la retención, tal como por ejemplo de acuerdo con Morris (E. Deutsch., E Gerlach y K. Moser: 1 Internationale Symposium über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Viena 1.969; Georg Thieme Verlag Stuttgart). Las investigaciones sobre la circulación se llevaron a cabo en gatos narcotizados o en perros (Eckenhoff, Amer. J. Physiol. 148, 582 (1947)).

Por ejemplo, los siguientes compuestos fueron investigados de acuerdo con el método de Born y de Morris:

- A = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-7-metil-tieno/3,2-d7pirimidina;
- B = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina
- C = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-(tiomorfolino-

20.7.72

402302



-1-óxido)-6-metil-tieno[3,2-d]pirimidina;

D = Diclorhidrato de 4-piperazino-2-(tiomorfolino-
-1-óxido)-6-metil-tieno[3,2-d]pirimidina;

E = Diclorhidrato de 4-piperazino-2-(tiomorfolino-
1-óxido)-tieno[3,2-d]pirimidina;

F = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-tiomorfolino-
7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina;

G = Diclorhidrato de 2-piperazino-4-tiomorfolino-
tieno[3,2-d]pirimidina;

H = Diclorhidrato de 7-bromo-2-piperazino-4-(tio-
morfolino-1-óxido)-tieno[3,2-d]pirimidina;

I = Diclorhidrato de 7-cloro-2-piperazino-4-(tiomor-
folino-1-óxido)-tieno[3,2-d]pirimidina;

J = Diclorhidrato de 6-cloro-2-piperazino-4-(tio-
morfolino-1-óxido)-tieno[3,2-d]pirimidina; y

K = Diclorhidrato de 7-bromo-4-morfolino-2-pipera-
zino-tieno[3,2-d]pirimidina.

1). Determinación de la aglomeración de los trom-
bocitos de acuerdo con Morris:

Para la determinación del efecto inhibi-
torio de las sustancias a investigar sobre la aglo-
meración de los trombocitos se introducen con pi-
peta en cada caso 1 ml de sangre humana en un pe-
queño tubito de ensayo, y también la sustancia a
ensayar hasta una concentración final de 5×10^{-5}



moles/litro o 1×10^{-5} moles/litro. Los tubitos son incubados durante 10 minutos a 37°C . A la mitad de los tubitos se añade luego en cada caso 1 g de perlas de vidrio (perlas o glóbulos de vidrio para cromatografía gaseosa de la firma BDH, Poole, Gran Bretaña), A continuación, los tubitos cerrados son fijados a un disco que gira alrededor de un eje horizontal y son movidos durante un período de tiempo de 1 minuto. De este modo se produce un buen contacto de las perlas de vidrio con la sangre. Después de esto la sangre permanece en reposo en los mismos tubitos durante una hora más a la temperatura ambiente, efectuándose una satisfactoria sedimentación de los eritrocitos. Luego se toman 0,01 ml del plasma sobrenadante, se diluyen con solución de Celloskop 1:8.000 y se recuentan las plaquetas en el Celloskop. Se determina la disminución porcentual de la "pegajosidad" bajo la influencia de la sustancia (en comparación con tubitos sin perlas de vidrio) (valores promedios de 4 a 6 ensayos).

2). Determinación de la aglomeración de trombocitos de acuerdo con Born y Cross:

La aglomeración de trombocitos fue medida en el plasma rico en plaquetas de personas de

402302



5 ensayo sanas. En este caso se midió fotométricamente y se registró el transcurso de la disminución de la densidad óptica después de adición de difosfato de adenosina (ADP). A partir del ángulo de inclinación de la curva de densidades se obtuvieron conclusiones acerca de la velocidad de aglomeración. El punto de la curva, en el cual se presentaba la máxima permeabilidad a la luz, sirvió para el cálculo de la "densidad óptica".

10 Las dosis de ADP se escogieron lo más pequeñas que fueron posibles, pero de tal modo que resultase una aglomeración irreversible. Antes de la adición de ADP se incubó el plasma a 37°C en cada caso durante 10 minutos con diferentes cantidades de la sustancia a investigar.

15 En la siguiente tabla se reproducen el retraso de la velocidad de aglomeración y la disminución de la permeabilidad a la luz del plasma rico en plaquetas. Las cifras significan variaciones porcentuales en comparación con el mismo plasma sin influencia de la sustancia. Los datos numéricos de un ensayo son siempre valores promedios de 2 determinaciones individuales.

20 La primera cifra reproduce la velocidad de aglomeración y la segunda cifra reproduce la

"densidad óptica".

3). Las toxicidades agudas de las sustancias fueron calculadas en ratones (tiempo de observación 14 días) en parte a título orientativo, o se calculó la DL₅₀ a partir del porcentaje de los animales que murieron después de diferentes dosis dentro del período de observación (véase J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)).

La siguiente tabla contiene los valores encontrados:

Sustancia	Ensayo de Morris Concentración molar		Ensayo de Born Concentración molar		DL ₅₀ p. o. (Ratón)
	5.10 ⁻⁵	1.10 ⁻⁵	3.10 ⁻⁵	1.10 ⁻⁵	
A	75%	26%	65/82	25/28	290 mg/kg
B	93%	76%	100/100	100/100	472 mg/kg
C	97%	83%	100/100	100/100	1070 mg/kg
D	87%	54%	100/100	100/100	> 250 mg/kg
E	100%	86%	100/100	96/98	-
F	94%	67%	55/85	48/49	-
G	100%	85%	96/98	72/92	450 mg/kg
H	93%	91%	100/100	100/100	~ 350 mg/kg
I	96%	91%	-	100/100	> 250 mg/kg
J	92%	91%	100/100	100/100	> 150 mg/kg
K	96%	80%	100/100	82/92	-

402302

27



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo A

7-bromo-2,4-dicloro-tieno/3,2-d/ pirimidina

5 90 g (0,54 moles) de 2,4-dihidroxi-tieno
/3,2-d/ pirimidina (preparada a partir de éster me-
tílico de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico y
urea) son suspendidos en 2,5 litros de ácido acé-
tico glacial y son calentados a 80°C. A esta mez-
10 cla se añaden luego gota a gota, bajo agitación,
275 g (1,72 moles) de bromo y se sigue agitando
durante 2 horas más a 80°C. La mezcla de reacción
es concentrada en vacío hasta 500 ml y es vertida
en aproximadamente 2 litros de agua. La 7-bromo-2,4-
15 dihidroxi-tieno/3,2-d/ pirimidina que precipita en
forma cristalina es filtrada con succión y es se-
cada en vacío a 100°C (rendimiento bruto: 85 g).

 70 g (0,282 moles) de 7-bromo-2,4-dihi-
droxi-tieno/3,2-d/ pirimidina bruta son incorporados
20 en una mezcla de 600 ml de oxiclорuro de fósforo
y 80 ml de piridina. Bajo calentamiento a aproxi-
madamente 60°C y coloración de oscuro la sustan-
cia pasa ampliamente a disolución. Para el comple-
tamiento de la reacción se calienta a reflujo du-
25 rante 2 horas más. El oxiclорuro de fósforo en ex-



caso es separado por destilación en vacío y el residuo es incorporado con agitación cuidadosamente en agua helada. La fase acuosa se extrae con cloroformo y la fase en cloroformo se seca con carbonato de sodio anhidro. El disolvente es eliminado en vacío y el residuo cristalino remanente es recristalizado dos veces en etanol/dioxano con adición de carbón activo:

P. de f.: 177,5-178,5°C.

Rendimiento: 40 g (50% de la teoría).

$C_6H_7BrCl_2N_2S$ (284,0)

Calc.: C 25,40 H 0,36 Br 28,18 N 9,88 S 11,30

Enc.: 25,80 0,52 27,90 9,86 11,35

Ejemplo B

2,4,6-tricloro-tieno/3,2-d7pirimidina y 2,4,7-tricloro-tieno/3,2-d7pirimidina.

200 g (1,19 moles) de 2,4-dihidroxi-tieno/3,2-d7pirimidina son suspendidos en 3 litros de ácido acético glacial y son calentados a reflujo. En esta suspensión se incorporan en el espacio de cinco horas 120 g (1,7 moles) de cloro, pasando la sustancia a disolución con coloración de pardo. La mezcla de reacción es concentrada en vacío hasta 1000 ml y es mezclada con 2 kg de hielo. La mezcla, que precipita en forma cristalina, de 6-cloro-2,4-

402302

27 JUL 1972



dihidroxi-tieno[3,2-d]pirimidina y 7-cloro-2,4-dihidroxi-tieno[3,2-d]pirimidina es filtrada con succión, lavada con acetona y secada en vacío a 100°C (rendimiento bruto: 160 g).

5 El producto bruto obtenido es suspendido en 1,4 litros de oxiclورو de fósforo y es puesto en ebullición a reflujo durante 8 horas. De este modo resulta una solución transparente y oscura. La mezcla de reacción es concentrada en vacío a

10 aproximadamente 400 ml y es incorporada con agitación cuidadosamente en 2 litros de agua helada. La fase acuosa se extrae 5 veces cada vez con 500 ml de cloroformo. Las fases en cloroformo reunidas son decoloradas por tratamiento con carbón activo,

15 son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación hasta sequedad. El residuo (150 g) es separado por cromatografía en columna (gel de sílice para cromatografía en columna, 0,05-0,2 mm, Merck; agente eluyente: hexano/cloruro de metileno = 1:3). Después de una pequeña cantidad de 2,4,6,7-

20 tetracloro-tieno[3,2-d]pirimidina, se eluye una fracción de 2,4,6-tricloro-tieno[3,2-d]pirimidina y luego una fracción de 2,4,7-tricloro-tieno[3,2-d]pirimidina. Las fracciones homogéneas son concentradas hasta sequedad y recristalizadas:

25

20.7.72

402302

27 JUL



a) 2,4,6,7-tetracloro-tieno/3,2-d/pirimidina.

Rendimiento: 1,6 g

P. de f. 118-120°C.

5 $C_6Cl_4N_2S$ (273,94)
Calc.: C 26,32 H 0,00 N 10,22
Enc.: 26,25 0,17 10,27

b) 2,4,6-tricloro-tieno/3,2-d/pirimidina.

10 P. de f.: 144°C (en etanol).

Rendimiento: 70 g (24,6% de la teoría).

$C_6H_1Cl_3N_2S$ (239,53)
Calc.: C 30,05 H 0,42 N 11,72 S 13,40
Enc.: 29,55 0,32 12,14 13,61

15 c) 2,4,7-tricloro-tieno/3,2-d/pirimidina.

P. de f.: 177,5-178,5°C (en isopropanol).

Rendimiento: 40 g (14,1% de la teoría).

20 $C_6H_1Cl_3N_2S$ (239,53)
Calc.: C 30,05 H 0,42 N 11,72
Enc.: 30,10 0,39 11,94

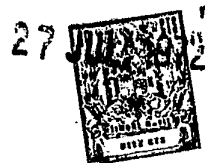
Ejemplo C

2,4-dicloro-6-nitro-tieno/3,2-d/pirimidina y 2,4-dicloro-7-nitro-tieno/3,2-d/pirimidina.

25 En una mezcla de 400 ml de ácido sulfúrico

20.7.72

402302



co concentrado y 400 ml de ácido nítrico fumante se incorporan en porciones, en el transcurso de una hora, bajo vigorosa agitación a -5 hasta -2°C, 142,5 g (0,85 moles) de 2,4-dihidroxi-tieno[3,2-d]pirimidina. Después de que ha resultado una solución transparente, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se filtra con succión la mezcla, que resulta en forma cristalina, de 2,4-dihidroxi-6-nitro-tieno[3,2-d]pirimidina y 2,4-dihidroxi-7-nitro-tieno[3,2-d]pirimidina, se lava con agua a neutralidad y se seca en vacío (rendimiento bruto: 112 g).

El producto bruto obtenido es calentado a reflujo con 500 ml de oxiclорuro de fósforo y 75 ml de piridina, hasta que ha resultado una solución de color pardo rojo transparente (en aproximadamente 4 horas). El oxiclорuro de fósforo en exceso es eliminado en vacío y el residuo es vertido cuidadosamente sobre hielo. El producto bruto de color pardo claro separado es filtrado con succión, es lavado con agua a neutralidad, secado en vacío y separado por cromatografía en columna (gel de sílice para cromatografía en columna 0,2-0,5 mm, Merck; agente eluyente: hexano/acetato de etilo = 5:1). Se eluyen sucesivamente dos fracciones homo-



géneas, que son concentradas hasta sequedad y recristalizadas:

a) 2,4-dicloro-6-nitro-tieno/3,2-d/ pirimidina

P. de f.: 171°C (en isopropanol)

5 Rendimiento: 21 g (16% de la teoría)

$C_6H_4Cl_2N_3O_2S$ (250,08)

Calc.: C 28,80 H 0,40 Cl 28,37 N 16,80 S 12,82

Enco.: 29,00 0,49 28,70 16,57 12,70

b) 2,4-dicloro-7-nitro-tieno/3,2-d/ pirimidina

10 P. de f.: 205°C (en etanol/acetato de etilo).

Rendimiento: 19,5 g (14,8% de la teoría).

$C_6H_4Cl_2N_3O_2S$ (250,08)

Calc.: C 28,80 H 0,40 N 16,80 S 12,82

Enco.: 28,90 0,59 17,17 12,78

15 Ejemplo D.

2-cloro-4-morfolino-6-nitro-tieno/3,2-d/ pirimidina.

20 Una mezcla de 2,5 g (0,01 moles) de 2,4-dicloro-6-nitro-tieno/3,2-d/ pirimidina, 2,6 g (0,03 moles) de morfolina y 100 ml de etanol es agitada a la temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación es mezclada con la cantidad doble de agua. Los cristales amarillos son filtrados con succión, lavados con agua y recristalizados en

25 etanol/dioxano.

402302



P. de f.: 272°C.

Rendimiento: 2,5 g (83,0% de la teoría).

$C_{10}H_9ClN_4O_3S$ (300,74)

Calc.: C 39,95 H 3,02 Cl 11,78 N 18,63 S 10,66

5 Enc.: 40,05 2,94 11,95 18,47 10,42

Los siguientes Ejemplos describen la
preparación de los nuevos compuestos:

Ejemplo 1.

10 7-bromo-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno- β ,2-dipirimidina.

En una masa fundida de 10 g de piperazina anhídrida se incorporan, bajo agitación a 140°C, 6 g (0,016 moles) de 7-bromo-2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno- β ,2-dipirimidina (p. de f. 215°C) y se mantiene la mezcla durante 15 minutos más a 140°C. Después del enfriamiento se vierte sobre agua la mezcla de reacción y se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es secada sobre sulfato de sodio, es concentrada hasta sequedad y el residuo es recristalizado dos veces en isopropanol.

15

20

P. de f.: 229°C.

Rendimiento: 5 g (73,5% de la teoría).

$C_{14}H_{18}BrN_5OS_2$ (416,37)

Calc.: C 40,40 H 4,36 Br 19,20 S 15,40

25 Enc.: 40,45 4,34 19,23 15,21



La base obtenida es disuelta en un poco de etanol y es mezclada con ácido clorhídrico etanólico. El clorhidrato es precipitado con éter y recristalizado en isopropanol/agua.

5 P. de f.: 256-258°C.

$C_{14}H_{18}BrN_5OS_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (470,86)

Calc.: C 35,71 H 4,50 N 14,87 Cl 7,53 Br 16,97

Enc.: 36,02 4,32 14,85 7,55 17,20

10 Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 7-bromo-2-piperazino-4-morfolino-tieno/3,2-d/pirimidina

Preparada a partir de 7-bromo-2-cloro-4-morfolino-tieno/3,2-d/pirimidina (p. de f.: 212°C) y piperazina.

15

P. de f.: 184-185°C.

b) 7-bromo-2-dietanolamino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/pirimidina

Preparada a partir de 7-bromo-2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/pirimidina (p. de f. 215°C) y dietanolamina.

20

P. de f.: 210-211°C (en dioxano).

c) 7-bromo-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d/pirimidina.

25

402302



Preparada a partir de 7-bromo-2-cloro-4-tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.: 189-190°C) y piperazina.

5 P. de f. del clorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 296-297°C (en isopropanol/agua).

d) 7-bromo-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-dpirimidina.

10 Preparada a partir de 7-bromo-2-cloro-4-(tiomorfolino-1,1-dióxano)-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f. 298°C) y piperazina.

P. de f. del clorhidrato: 299-301°C (en etanol/agua).

15 e) 7-cloro-4-morfolino-2-piperazino-tieno/3,2-dpirimidina.

Preparada a partir de 2,7-dicloro-4-morfolino-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.: 186-187°C) y piperazina.

20 P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 256°C (con descomposición en etanol/agua).

f) 7-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina.

25 Preparada a partir de 2,7-dicloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.:

402302

27 JUL



244-245°C) y piperazina.

P. de f.: 245-246,5°C (en xileno).

g) 7-cloro-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d/
pirimidina.

5

Preparada a partir de 2,7-dicloro-4-tio-
morfolino-tieno/3,2-d/pirimidina (p. de f.: 179°C)
y piperazina.

P. de f. del clorhidrato (con 2 moles
de agua de cristalización): 288°C (con descomposi-
ción).

10

h) 7-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-
tieno/3,2-d/pirimidina.

Preparada a partir de 2,7-dicloro-4-(tio-
morfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d/pirimidina (p.
de f.: 312-313°C) y piperazina.

15

P. de f. del clorhidrato (con 3 moles de
agua de cristalización): 281°C (con descomposi-
ción).

i) 7-cloro-2-dietanolamino-4-(tiomorfolino-1-óxi-
do)-tieno/3,2-d/pirimidina.

20

Preparada a partir de 2,7-dicloro-4-(tio-
morfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/pirimidina (p. de f.
244-245°C) y dietanolamina.

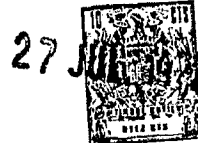
P. de f.: 179-180°C.

25

j) 6,7-dicloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxi-

20.7.72

402302



do)-tieno/3,2-d7pirimidina

Preparada a partir de 2,6,7-tricloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 207-209°C) y piperazina.

5 P. de f.: 230-232°C (en isopropanol).

k) 7-cloro-2-(N-metil-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 2,7-dicloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 244-245°C) y N-metil-piperazina.

10

P. de f.: 140°C (en isopropanol).

Ejemplo 2

4-morfolino-7-nitro-2-piperazino-tieno/3,2-d7pirimidina.

15

Una solución de 2,26 g (0,0075 moles) de 2-cloro-4-morfolino-7-nitro-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 208°C) y 6,5 g (0,075 moles) de piperazina anhidra en 50 ml de dioxano es calentada a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento la mezcla de reacción coloreada de naranja oscuro es recogida en cloruro de metileno, es lavada tres veces con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es filtrada sobre carbón activo. Los cristales que quedan después de la concentración se disuelven y precipitan de nuevo en isopropanol.

20

25

20.7.72

402302

27



P. de f.: 202-205°C.

Rendimiento: 2,0 g (76% de la teoría).

$C_{14}H_{18}N_6O_3$ S (350,41)

Calc.: C 48,00 H 5,17 N 24,00 S 9,14

5 Enc.: 47,90 5,14 23,70 9,22

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 7-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7
pirimidina.

10 Preparada a partir de 2-cloro-7-nitro-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 217°C) y piperazina (tiempo de reacción: 3 horas).

P. de f. del clorhidrato: 282°C (en etanol/agua).

15 b) 7-nitro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina.

20 Preparada a partir de 2-cloro-7-nitro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 216-218°C) y piperazina (tiempo de reacción: 3 horas).

P. de f. del clorhidrato (con 0,5 moles de agua de cristalización): 245°C (con descomposición).

25 c) 7-nitro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina

20.7.72

- 25 -

402302

27



Preparada a partir de 2-cloro-7-nitro-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.: 267°C) y piperazina (tiempo de reacción: 2 horas).

5

P. de f. del clorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización) : \geq 330°C (en etanol/agua).

d) 4-morfolino-6-nitro-2-piperazino-tieno/3,2-d/ pirimidina.

10

Preparada a partir de 2-cloro-4-morfolino-6-nitro-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.: 272°C) y piperazina (temperatura de reacción 70°C, duración de la reacción: 30 minutos).

P. de f.: 196°C (con descomposición).

15

e) 6-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-6-nitro-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.: 222°C) y piperazina (temperatura de reacción: 80°C, tiempo de reacción: 30 minutos).

20

P. de f. del clorhidrato (con 0,5 moles de agua de cristalización) : \geq 330°C (en etanol/agua).

f) 6-nitro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina.

25

20.7.72

402302



5 Preparada a partir de 2-cloro-6-nitro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/pirimidina (p. de f.: 293°C con descomposición) y piperazina (temperatura de reacción: 80°C, tiempo de reacción: 1 hora).

P. de f. del clorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización) : > 330°C (en etanol/agua).

g) 6-nitro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-óxido)-1-tieno/3,2-d/pirimidina.

10 Preparada a partir de 2-cloro-6-nitro-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d/pirimidina (p. de f.: 269°C) y piperazina (temperatura de reacción: 60°C, tiempo de reacción: 30 minutos).

P. de f.: > 300°C.

15 h) 6-cloro-4-morfolino-2-piperazino-tieno/3,2-d/pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4-morfolino-tieno/3,2-d/pirimidina (p. de f.: 169°C) y piperazina (reflujo durante 3 horas).

20 P. de f. del diclorhidrato (con 0,5 moles de agua de cristalización): 195°C (con descomposición) (en etanol/agua).

i) 6-nitro-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d/pirimidina.

25 Preparada a partir de 2,6-dicloro-4-tio-

402302

27



morfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.: 165°C)
y piperazina (reflujo durante 3 horas): P. de f.
del diclorhidrato (con 0,5 moles de agua de crista-
lización): 265°C (con descomposición) (en etanol/
5 agua).

j) 6-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4-(tio-
morfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina (p.
10 de f.: 237-238°C) y piperazina (reflujo durante 2
horas).

P. de f. del clorhidrato (con 0,5 moles
de agua de cristalización): 280°C (con descomposi-
ción).

15 k) 6-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 2,6-dicloro-4-(tio-
morfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.:
263°C) y piperazina (reflujo durante 3 horas).

20 P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol
de agua de cristalización): 208°C (con descomposi-
ción).

Ejemplo 3.

25 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/
pirimidina.

402302



Una mezcla de 10 g (0,035 moles) de 2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno[3,2-d]pirimidina (p. de f. 233°C) y 14 g (0,088 moles) de 1-carboetoxi-piperazina es calentada a 150°C durante 20 minutos y después del enfriamiento es vertida en agua helada. La 2-(4-carboetoxipiperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno[3,2-d]pirimidina precipitada es filtrada con succión, lavada con agua, secada y recristalizada en tolueno.

Rendimiento: 10,2 g (73% de la teoría).
p. de f.: 197-198°C.

$C_{17}H_{23}N_5O_3S_2$ (409,54)

Calc.: C 49,97 H 5,65 N 17,10 S 15,63

Enc.: 50,25 5,60 17,05 15,84

Una mezcla de 10,2 g (0,025 moles) del anterior compuesto de carboetoxipiperazina, 12 g (0,214 moles) de hidróxido de potasio y 250 ml de isopropanol es calentada a reflujo durante 10 horas. A continuación se elimina ampliamente el disolvente en vacío, se mezcla con agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y el disolvente es eliminado en vacío. El residuo obtenido se recristaliza en isopropanol.

20.7.72

402302



Rendimiento: 6,5 g (78% de la teoría);

p. de f. 166-168°C.

$C_{14}H_{19}N_5OS_2$ (337,46)

Calc.: C 49,80 H 5,78 N 20,74

5 Enc.: 49,60 5,91 20,70

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 6-metil-4-piperazino-2-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

10 Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-piperazino)-2-cloro-6-metil-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 167°C) y tiomorfolin-1-óxido, y por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-6-metil-2-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno

15 /3,2-d7pirimidina (p. de f.: 230°C) obtenida.

P. de f. 248°C (en etanol/dioxano).

b) 4-piperazino-2-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

20 Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-piperazino)-2-cloro-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 145-146°C) y tiomorfolin-1-óxido, y por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-2-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 196-197°C) obtenida.

25 P. de f.: 212-213°C (en isopropanol).

402302



c) 4-piperazino-2-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimi-
dina.

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-
piperazino)-2-cloro-tieno/3,2-d7pirimidina (p.
5 de f.145-146°C) y tiomorfolina, y por subsiguiente
saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-
-2-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.
154-155°C) obtenida.

P. de f. del diclorhidrato (contiene 1
10 mol de agua de cristalización): 294°C (con descom-
posición) (en isopropanol/agua).

d) 4-piperazino-2-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno
/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-
15 piperazino)-2-cloro-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de
f. 145-146°C) y tiomorfolin-1,1-dióxido, y por sub-
siguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-pi-
perazino)-2-tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d7
pirimidina (p. de f. 230-231°C) obtenida.

20 P. de f. del diclorhidrato: 245°C (con
descomposición) (en dioxano/agua).

e) 7-metil-4-piperazino-2-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-pi-
25 perazino)-2-cloro-7-metil-tieno/3,2-d7pirimidina

20.7.72

402302



27

(p. de f.: 117°C) y tiomorfolin-1-óxido, y por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-7-metil-2-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno Δ 3,2-d7pirimidina (p. de f. 203°C) obtenida.

5 P. de f. 204°C (em acetato de etilo/iso-propanol).

f) 7-metil-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno Δ 3,2-d7pirimidina

10 Preparada a partir de 2-cloro-7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno Δ 3,2-d7pirimidina (p. de f. 239°C) y 1-formil-piperazina o 1-acetil-piperazina o 1-benzoil-piperazina, y por subsiguiente saponificación de las 2-(4-formil-piperazina-7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno Δ 3,2-d7pirimidina (p. de f. 186°C) ó 2-(4-acetil-piperazino)-
15 7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno Δ 3,2-d7pirimidina (p. de f. 214-217°C) o 2-(4-benzoil-piperazino)-7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno Δ 3,2-d7pirimidina (p. de f. 211-213°C) obtenidas.

20 P. de f. del diclorhidrato (contiene 0,5 moles de agua de cristalización: 240°C).

g) 6-metil-2-(2-metilmercapto-etil)-metilamino-4-piperazino-tieno Δ 3,2-d7pirimidina.

25 Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-piperazino)-2-cloro-6-metil-tieno Δ 3,2-d7pirimidina



(P. de f. 167°C) y (2-metilmercapto-etil)-metilamina, y por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-6-metil-2-[(2-metilmercapto-etil)-metilamino]-tieno[3,2-d]pirimidina (p. de f. 105-107°C) obtenida.

5

P. de f. 122°C (en isopropanol).

h) 6-metil-2-[(2-metilsulfinil-etil)-metilamino]-4-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina.

10

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-piperazino)-2-cloro-6-metil-tieno[3,2-d]pirimidina (p. de f. 167°C) y (2-metilsulfiniletiletil)-metilamina, y por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-6-metil-2-[(2-metilsulfiniletiletil)-metilamino]-tieno[3,2-d]pirimidina (p. de f. 124°C) obtenida.

15

P. de f. del diclorhidrato: 232°C (con descomposición) (en isopropanol).

i) 6-cloro-4-piperazino-2-tiomorfolino-tieno[3,2-d]pirimidina.

20

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-piperazino)-2,6-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (p. de f.: 178°C) y tiomorfolina, y por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-6-cloro-2-tiomorfolino-tieno[3,2-d]pirimidina (p. de f.: 157°C) obtenida.

25

402302

27 JUN 1952



P. de f. 194°C (en isopropanol/bencina).

j) 6-cloro-2-morfolino-4-piperazino-tieno/3,2-d7-
pirimidina.

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-
5 piperazino)-2,6-dicloro-tieno/3,2-d7pirimidina (p.
de f.: 178°C) y morfolina, y por subsiguiente saponi-
ficación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-6-clo-
ro-2-morfolino-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.:
157°C) obtenida.

10 P. de f.: 1789-179°C.

k) 6-cloro-4-piperazino-2-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-
15 piperazino)-2,6-dicloro-tieno/3,2-d7pirimidina
(p. de f.: 178°C) y tiomorfolin-1-óxido, y por
subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboeto-
xi-piperazino)-6-cloro-2-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 242°C) obteni-
da.

20 P. de f.: 260°C (en etanol/dioxano).

l) 6-cloro-4-piperazino-2-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-
25 piperazino)-2,6-dicloro-tieno/3,2-d7pirimidina
(p. de f.: 178°C) y tiomorfolin-1,1-dióxido, y por

20.7.72

27 JUL



subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-6-cloro-2-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.: 248-250°C) obtenida.

5

P. de f.: 255-257°C.

m) 7-cloro-2-morfolino-4-piperazino-7-tieno/3,2-d/ pirimidina.

10

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-piperazino)-2,7-dicloro-tieno/3,2-d/ pirimidina (P. de f.: 174-175°C) y morfolina, y por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-7-cloro-2-morfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f. 193°C) obtenida.

P. de f.: 121-124°C (en ligroína).

15

n) 7-cloro-4-piperazino-2-tiomorfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina.

20

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-piperazino)-2,7-dicloro-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.: 174-175°C) y tiomorfolina, y por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-7-cloro-2-tiomorfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina obtenida (p. de f.: 171,5-172,5°C).

P. de f.: 151,5-152,5°C.

25

o) 7-cloro-4-piperazino-2-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina.

402302



Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-
piperazino)-2,7-dicloro-tieno/3,2-dpirimidina
(p. de f.: 174-175°C) y tiomorfolin-1-óxido, y por
subsiguiente saponificación de la 4-(4-carboetoxi-
5 piperazino)-7-cloro-2-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno
3,2-dpirimidina (p. de f.: 197-199°C) obtenida.

P. de f.: 237-238°C (en tolueno).

p) 7-cloro-4-piperazino-2-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-dpirimidina.

10 Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-
piperazino)-2,7-dicloro-tieno/3,2-dpirimidina (p.
de f.: 174-175°C) y tiomorfolin-1,1-dióxido, y
por subsiguiente saponificación de la 4-(4-carbo-
etoxi-piperazino)-7-cloro-2-(tiomorfolino-1,1-dió-
15 xido)-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.: 232°C) ob-
tenida.

P. de f. 231°C (en etanol/dioxano).

q) 7-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-dpirimidina.

20 Preparada a partir de 2,7-dicloro-4-
(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina
(p. de f.: 246°C) y 1-carboetoxi-piperazina, y por
subsiguiente saponificación de la 2-(4-carboetoxi-
piperazino)-7-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno
25 3,2-dpirimidina (p. de f.: 238°C) obtenida.



P. de f.: 245-246°C (en xileno).

r) 6-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina.

5 Preparada a partir de 2,6-dicloro-4-
(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina
(p. de f.: 263°C) y 1-carboetoxi-piperazina, y
por subsiguiente saponificación de la 2-(4-carbo-
etoxi-piperazino)-6-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 188°C) obteni-
10 da.

P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol
de agua de cristalización): 208°C (con descomposi-
ción).

s) 7-bromo-4-piperazino-2-tiomorfolino-tieno/3,2-d7
pirimidina.

15 Preparada a partir de 7-bromo-4-(4-carboe-
toxi-piperazino)-2-cloro-tieno/3,2-d7pirimidina (p.
de f.: 216°C) y tiomorfolina, y por subsiguiente
saponificación de la 7-bromo-4-(4-carboetoxi-pipe-
razino)-2-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina (p.
20 de f.: 177,5-178°C) obtenida.

P. de f. del clorhidrato: 314°C (con des-
composición).

t) 7-bromo-2-morfolino-4-piperazino-tieno/3,2-d7
pirimidina.

25

402302

27



Preparada a partir de 7-bromo-4-(4-carboe-
toxi-piperazino)-2-cloro-tieno/3,2-d/7pirimidina (p.
de f.: 216°C) y morfolina, y por subsiguiente sa-
ponificación de la 7-bromo-4-(4-carboetoxi-pipera-
5 zino)-2-morfolino-tieno/3,2-d/7pirimidina obtenida
(p. de f.: 192-193°C).

P. de f. del clorhidrato (con 0,5 moles
de agua de cristalización): 307°C (con descomposi-
ción).

10 u) 7-metil-4-piperazino-2-tiomorfolino-tieno/3,2-d/7
pirimidina.

Preparada a partir de 4-(4-carboetoxi-pi-
perazino)-2-cloro-7-metil-tieno/3,2-d/7pirimidina
(p. de f.: 117°C) y tiomorfolina, y por subsiguien-
15 te saponificación de la 4-(4-carboetoxi-piperazino)-
7-metil-2-tiomorfolino-tieno/3,2-d/7pirimidina (p.
de f.: 149°C) obtenida.

P. de f. del diclorhidrato: 305-310°C
(con descomposición) (en isopropanol/agua).

20 Ejemplo 4.

7-metil-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)
-tieno/3,2-d/7pirimidina

En una masa fundida de 30 g (0,35 moles)
de piperazina anhidra se incorporan a 140°C, bajo
25 agitación, en porciones, 10,6 g (0,033 moles) de

402302

27



2-cloro-7-metil-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno
[3,2-d]pirimidina (p. de f. 244°C) y se mantiene
durante 30 minutos a 140°C.

5 Después del enfriamiento, se mezcla con
agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase
en cloruro de metileno se lava con agua, se seca
sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente
en vacío. El residuo es purificado por cromatografía
10 en columna (gel de sílice para cromatografía
en columna, 0,2-0,5 mm, Merck; agente eluyente:
metanol/acetato de etilo/amoníaco = 20:20:1). Las
fracciones homogéneas son reunidas y concentradas
por evaporación. El residuo se recoge en etanol,
se precipita el diclorhidrato mediante adición de
15 ácido clorhídrico etanólico y se recristaliza en
etanol/agua.

P. de f. del diclorhidrato: (con 2 mo-
les de agua de cristalización): a partir de 200°C.

Rendimiento: 12 g (76,3% de la teoría).

20 $C_{15}H_{21}N_5O_2S_2 \cdot 2 HCl \cdot 2H_2O$ (476,47)
Calc.: C 37,80 H 5,71 Cl 14,87 N 14,69 S 13,45
Enc.: 37,75 5,52 14,79 14,45 13,34

Análogamente, se prepararon los siguien-
tes compuestos:

25 a) 6-metil-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d

20.7.72

402302

27 JUN



pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-6-metil-4-tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.: 158-160°C) y piperazina.

5 P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización) : a partir de 257°C (en etanol).

b) 4-(hexahidro-1,4-tiazepino)-2-piperazino-tieno
3,2-dpirimidina.

10 Preparada a partir de 2-cloro-4-(hexahidro-1,4-tiazepino)-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.: 130°C) y piperazina.

P. de f.: 142°C (en ligroína).

15 c) 2-(1,4-diaza-cicloheptano)-4-tiomorfolino-tieno
3,2-dpirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-4-tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f. 173-174°C) y 1,4-diaza-cicloheptano.

20 P. de f. del diclorhidrato: 265°C (en etanol).

d) 2-(1,4-diaza-cicloheptano)-6-metil-4-tiomorfolino-tieno
3,2-dpirimidina.

25 Preparada a partir de 2-cloro-6-metil-4-tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.: 158-160°C) y 1,4-diaza-cicloheptano.

402302

27 JUN



P. de f.: 116-118°C.

P. de f. del diclorhidrato: 248-250°C.

e) 6-fenil-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7
pirimidina.

5 Preparada a partir de 2-cloro-6-fenil-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 183-184°C) y piperazina.

10 P. de f. del diclorhidrato (con 0,5 moles de agua de cristalización): 260°C (con descomposición) (en metanol).

f) 4-(2-metil-tiomorfolino-1-óxido)-2-piperazino-tieno/3,2-d7
pirimidina.

15 Preparada a partir de 2-cloro-4-(2-metil-tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 229-230°C) y piperazina.

P. de f.: 124-126°C (en xileno/éter de petróleo).

g) 2-(2,5-dimetil-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7
pirimidina.

20 Preparada a partir de 2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 233°C) y 2,5-dimetil-piperazina.

25 P. de f. del diclorhidrato (con 0,5 moles de agua de cristalización): 300 - 304°C (con descomposición) (en metanol/acetona).

20.7.72

402302

27 JUL 1972



h) 2-(1,4-diaza-cicloheptano)-4-(tiomorfolino-1-
óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina

Preparada a partir de 2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 233°C) y 1,4-diaza-cicloheptano.

P. de f. del diclorhidrato: 315-318°C (con descomposición) (en etanol/agua).

i) 2-piperazino-4-(hexahidro-1,4-tiazepino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina

Preparada a partir de 2-cloro-4-(hexahidro-1,4-tiazepino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 190°C) y piperazina.

P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 268-270°C (con descomposición) (en isopropanol/agua).

j) 6-metil-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-6-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 228°C) y piperazina.

P. de f. del diclorhidrato (con dos moles de agua de cristalización): a partir de 235°C (en isopropanol/agua).

k) 6,7-dimetil-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina

20.7.72

402302



Preparada a partir de 2-cloro-6,7-dimetil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina y piperazina.

5 P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 270°C (con descomposición).

l) 4-(2-metilmercapto-etil)-metil-amino-2-piperazino-tieno/3,2-d/ pirimidina.

10 Preparada a partir de 2-cloro-4-(2-metilmercapto-etil)-metil-amino-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f. 108-109°C) y piperazina.

P. de f. del diclorhidrato (con 0,5 moles de agua de cristalización): 265-266°C (en isopropanol/agua).

15 m) 4-(2-metilsulfinil-etil)-metil-amino-2-piperazino-tieno/3,2-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-4-(2-metilsulfinil-etil)-metil-amino-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f. 169°C) y piperazina.

20 P. de f. del diclorhidrato (con 2 moles de agua de cristalización): 246°C (con descomposición).

n) 7-metil-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina

25 Preparada a partir de 2-cloro-7-metil-4-

402302

27



tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.: 103-104°C) y piperazina.

P. de f.: 126-127°C (en éter de petróleo de 50-70°C).

5 o) 4-(4-metil-piperazino)-2-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-4-(4-metil-piperazino)-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f.: 117-118°C) y tiomorfolin-1-óxido.

10 P. de f.: 177-179°C.

p) 6-metil-2-(4-metil-piperazino)-4-tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina.

15 Preparada a partir de 2-cloro-6-metil-4-tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f. 158-160°C) y 1-metil-piperazina.

P. de f. del diclorhidrato: 300-302°C.

Ejemplo 5.

2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-dpirimidina.

20 Una mezcla de 9,1 g (0,03 moles) de 2-cloro-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-dpirimidina p. de f.: 264°C) y 20 g (0,232 moles) de piperazina anhidra es calentada a 130 hasta 140°C bajo agitación, hasta que resulte una masa fundida
25 transparente (después de aproximadamente 30 minutos).

402302



Después del enfriamiento se recoge la mezcla de reacción en cloruro de metileno, se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. El residuo es tratado con etanol. A continuación se separa por filtración del producto insoluble y a partir del filtrado se precipita el diclorhidrato por adición de ácido clorhídrico etanólico. Se filtra con succión y se recristaliza en metanol/agua.

10 P. de f. del diclorhidrato: 270°C (con descomposición).

Rendimiento: 11,8 g (92,3% de la teoría).

$C_{14}H_{19}N_5O_2S_2 \cdot 2HCl$ (426,20)

Calc.: C 39,45 H 4,96 Cl 16,62 S 15,03

15 Enc.: 39,20 5,23 16,45 14,95

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno
3,2-d7pirimidina.

20 Preparada a partir de 2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 233°C) y piperazina.

25 P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 303-305°C (con descomposición) (en etanol/agua).

402302



P. de f.: 166-168°C (en isopropanol).

b) 2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina.

5 Preparada a partir de 2-cloro-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 173-174°C) y piperazina.

P. de f. de la base: 154-155°C (en acetato de etilo/éster de petróleo 5:1).

10 c) 6,7-dimetil-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-6,7-dimetil-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 128°C) y piperazina.

P. de f.: 123-125°C (en acetona).

15 d) 4-(2-metil-tiomorfolino)-2-piperazino-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-4-(2-metil-tiomorfolino)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 157-158°C) y piperazina.

20 P. de f. del diclorhidrato: 263-266°C (en etanol/acetona).

e) 6-fenil-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

25 Preparada a partir de 2-cloro-6-fenil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p.

402302

27 JUL 1972



de f. 137-138,5°C) y piperazina.

P. de f.: 198-200°C (en isopropanol).

f) 2,4-di-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pi-
rimidina

5 Preparada a partir de 2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 233°C) y tiomorfolin-1-óxido.

P. de f. de la base: 230-231°C (en etanol/éter).

10 g) 7-metil-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-7-metil-4 (tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 239°C) y piperazina.

15 P. de f. del diclorhidrato (con 0,5 moles de agua de cristalización): 243°C (con descomposición) (en etanol).

P. de f. de la base: 228-230°C (en dioxano).

20 Por mezclado de una solución metanólica de la anterior base con cantidades equivalentes de un ácido se pueden obtener las siguientes sales:

Sulfato $C_{15}H_{21}N_5OS_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$;

p. de f. a partir de 170°C (en etanol/agua).

25 Maleato: $C_{15}H_{21}N_5OS_2 \cdot C_4H_4O_4$; p. de f.

20.7.72

402302



188°C.

h) 2-(4-metil-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina

5 Preparada a partir de 2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7 pirimidina (p. de f. 233°C) y 1-metil-piperazina.

P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 305°C (con descomposición).

10 i) 2-(4-bencil-piperazino)-7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 239°C) y 1-bencil-piperazina.

15 P. de f.: 179°C (en isopropanol).

j) 2-(4-hidroxietil-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

20 Preparada a partir de 2-cloro-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 233°C) y 1-hidroxietil-piperazina.

P. de f. 120-122°C (en agua).

k) 2-dietanolamino-7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina

25 Preparada a partir de 2-cloro-7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p.

402302

27 JUL 1972



de f. 239°C) y dietanolamina.

P. def.: 148-150°C (en acetato de etilo).

1) 7-metil-2-(4-metil-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina.

5

Preparada a partir de 2-cloro-7-metil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f. 239°C) y N-metil-piperazina.

P. de f. de la base: 213°C (en isopropanol/agua).

10

m) 7-metil-2-(4-metil-piperazino)-4-tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-7-metil-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.: 244°C) y N-metil-piperazina.

15

P. de f. de la base: 178°C (en isopropanol).

n) 2,4-di-tiomorfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 2-cloro-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f. 173-174°C) y tiomorfolina.

20

P. de f. de la base: 137-139°C (en etanol).

Ejemplo 6.

2) piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina.

25

402302

27 JUL 1972



5 Análogamente al Ejemplo 5 se hacen reaccionar por calentamiento durante 10 minutos a aproximadamente 110°C 2-bromo-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f. 247°C con descomposición) y piperazina.

P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 303-305°C (con descomposición) (en etanol/agua).

10 Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina

15 Preparada a partir de 2-bromo-4-tiomorfolino-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f. 165°C) y piperazina.

P. de f. 154-155°C (en acetato de etilo/etanol = 5:1).

b) 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-dpirimidina.

20 Preparada a partir de 2-bromo-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f. 229-230°C) y piperazina.

P. de f. del diclorhidrato: 270°C (con descomposición) (en metanol/agua).

25 Ejemplo 7



2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina.

Una mezcla de 3 g (0,0106 moles) de 2-metilmercapto-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 137°C) y 20 g (0,23 moles) de piperazina anhidra es calentada a 200°C durante 20 horas en un autoclave. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción es recogida en cloroformo, es lavada varias veces con agua, es secada sobre sulfato de sodio y el disolvente es eliminado en vacío. El residuo obtenido es purificado por tres recristalizaciones en acetato de etilo/éter de petróleo.

P. de f.: 152-153,5°C.

Rendimiento: 1,45 g (43% de la teoría).

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

a) 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina

Preparada a partir de 2-metilmercapto-4(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 204-205°C) y piperazina.

P. de f.: 166-168°C (en isopropanol).

b) 7-metil-2-piperazino-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 7-metil-2-metilmercapto-4-tiomorfolino-tieno/3,2-d7pirimidina y pi-

402302

27



piperazina.

P. de f.: 126-127°C (en éter de petróleo, p. de eb.: 50-70°C).

5 c) 7-metil-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 7-metil-2-metilmercapto-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina y piperazina.

P. de f.: 228-230°C (en dioxano).

10 d) 7-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 7-cloro-2-metilmercapto-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f.: 224-226°C).

P. de f.: 245-246°C (en xileno).

15 e) 6-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina.

Preparada a partir de 6-cloro-2-metilmercapto-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimidina (p. de f. 253°C) y piperazina.

20 P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 208°C (en xileno) (con descomposición).

Ejemplo 8

25 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7



pirimidina.

En una masa fundida de 5,2 g (0,06 moles) de piperazina anhidra se incorporan, bajo agitación a 140°C, en porciones, 1,7 g (0,0054 moles) de 2-metilsulfinil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno[3,2-d]pirimidina (p. de f.: 241°C). Después de terminada la adición se calienta durante media hora más a 140°C. A continuación se enfría, se mezcla con agua y se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice para cromatografía en columna, 0,2-0,5 mm, Merck; agente eluyente: metanol/acetato de etilo/amoníaco = 10:10:1). Las fracciones homogéneas son reunidas y concentradas por evaporación. El residuo se recoge en etanol, se precipita el diclorhidrato por adición de ácido clorhídrico etanólico y se recristaliza en etanol/agua.

P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 303 - 305°C.

Rendimiento: 1,1 g (47,5% de la teoría).

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

402302

27 JUN



a) 7-metil-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina

Preparada a partir de 7-metil-2-metil-
sulfinil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7piri-
5 midina y piperazina.

P. de f.: 228-230°C (en dioxano).

b) 7-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina

Preparada a partir de 7-cloro-2-metilsul-
10 finil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pirimi-
dina (p. de f.: 246-247°C) y piperazina.

P. de f.: 245-246,5°C (en xileno).

c) 6-cloro-2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-
tieno/3,2-d7pirimidina,

15 Preparada a partir de 6-cloro-2-metil-
sulfinil-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d7pi-
rimidina (p. de f.: 288°C) y piperazina.

P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol
de agua de cristalización): 208°C (con descomposi-
20 ción).

Ejemplo 9

2-piperazino-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno
/3,2-d7pirimidina.

Una mezcla de 1,73 g (0,005 moles) de
25 2-metilsulfonil-4-(tiomorfolino-1,1-dióxido)-tieno



5 3,2-dpirimidina (p. de f. 286°C con descomposición) y 4,3 g (0,05 moles) de piperazina anhidra es calentada a 140°C, bajo agitación, hasta que resulte una masa fundida de color pardo, transparente (en aproximadamente 30 minutos). Después del enfriamiento se recoge la mezcla de reacción en cloroformo, se lava con agua, se seca y se elimina el disolvente en vacío. El residuo se recoge con metanol, por adición de ácido clorhídrico metanólico se precipita el diclorhidrato y se recristaliza en metanol/agua.

10

P. de f. del diclorhidrato (con 1 mol de agua de cristalización): 270°C (con descomposición).

15 Rendimiento: 1,5 g (70,3% de la teoría).

Ejemplo 10

2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d pirimidina.

20 3,26 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxipiperazino)-4-cloro-tieno/3,2-d pirimidina (p. de f. 168-170°C con descomposición) y 6 g (0,05 moles) de tiomorfolin-1-óxido son calentados conjuntamente a 140°C durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción es mezclada con

25

402302



agua, se filtra con succión el precipitado y se lava posteriormente éste con agua. La 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno /3,2-d/ pirimidina así obtenida se seca y se recris-
5 taliza en tolueno.

P. de f.: 197-198°C.

Rendimiento: 2,78 g (68% de la teoría).

b) Una mezcla de 1,02 g (0,0025 moles) de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno /3,2-d/ pirimidina, 1,2 g (0,02 moles) de hidróxido de potasio y 25 ml de isopropanol es calentada bajo reflujo durante 10 horas. A continuación se expulsa ampliamente el disolvente en vacío, se mezcla con agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada
10 con agua, secada sobre sulfato de sodio, y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recristaliza en isopropanol.
15

P. de f.: 166-168°C.

Rendimiento: 0,55 g (66% de la teoría).
20

Ejemplo 11

2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno /3,2-d/ pirimidina.

a) 3,2 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-mercapto-tieno /3,2-d/ pirimidina (p.
25



de f. 202-204°C) y 1,2 g (0,01 moles) de tiomorfolín-1-óxido son disueltos en 20 ml de dimetilsulfóxido y son calentados durante 5 horas a 150°C.

Después del enfriamiento se vierte la mezcla de
 5 reacción en agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, concentrada por evaporación en vacío, y la 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina remanente es recristalizada en tolueno.
 10

P. de f.: 197-198°C.

Rendimiento: 0,89 g (21,7% de la teoría).

b) La subsiguiente hidrólisis para formar 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno
 15 3,2-dpirimidina se lleva a cabo análogamente al Ejemplo 11b.

P. de f. 166-168°C.

Ejemplo 12

20 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina.

a) 3,4 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-metilmercapto-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f. 110-111°C) y 1,2 g (0,01 moles)
 25 de tiomorfolin-1-óxido son disueltos en 20 ml de

402302



dimetilsulfóxido y calentados durante 3 horas a 150°C.

5 Se deja enfriar la solución de reacción, se la vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, concentrada por evaporación en vacío, y la 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina remanente es recristalizada en tolueno.

10 P. de f.: 197-198°C.

Rendimiento: 2,66 g (65% de la teoría).

15 b) La subsiguiente hidrólisis para formar 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina se lleva a cabo análogamente al Ejemplo 11b.

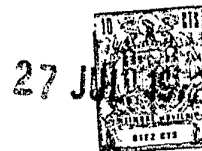
P. de f.: 166-168°C.

Ejemplo 13

2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-dpirimidina.

20 a) 3,7 g (0,01 moles) de 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-metilsulfonil-tieno/3,2-dpirimidina (p. de f. 142-144°C) y 6 g (0,05 moles) de tiomorfolin-1-óxido son calentados a 100°C durante 1 hora. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua
25 helada, precipitando 2-(4-carboetoxi-piperazino)-4-

402302



(tiomorfolino-1-óxido)-tieno/3,2-d/ pirimidina. Es ta es filtrada con succión, lavada con agua, seca da y recristalizada en tolueno.

P. de f.: 197-198°C.

5 Rendimiento: 1,8 g (44% de la teoría).

b) La subsiguiente hidrólisis para formar 2-piperazino-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno /3,2-d/ pirimidina se lleva a cabo análogamente al Ejemplo 11b.

10 P. de f.: 166-168°C.

La asociación del sustituyente R₃ ó R₄ = cloro, bromo, nitro con las posiciones 6 y 7 se efectuó tomando como base los espectros de resonancia nuclear y de modo análogo a la publicación de M. Robba, J.-M. Lecomte, M. C. de Sevrécourt en Bull. Soc. chim. France 1970, 3.630 - 3.636 y Tetrah. 27, 487 - 499 (1.971).

Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden ser incorporados de acuerdo con métodos de por sí conocidos incluso en combinaciones con otras sustancias activas, en preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual para adultos es de 5 a 100 mg, preferiblemente de 10 a 50 mg, y la dosis diaria es de 100 mg a 200 mg.

25 La presente solicitud que corresponde

402302

27 JUL 1972



5 a la presentada en la República Federal Alemana,
el 4 de Mayo de 1971, bajo el N° P 21 21 950.1;
26 de Julio de 1971, N° P 21 37 341.1 y 29 de Mar-
zo de 1972, N° P 22 15 299.4, se acoge a los bene-
ficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

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

25

1.- Procedimiento para la preparación
de nuevas tieno/3,2-d/pirimidinas de la fórmula ge

20.7.72

omc

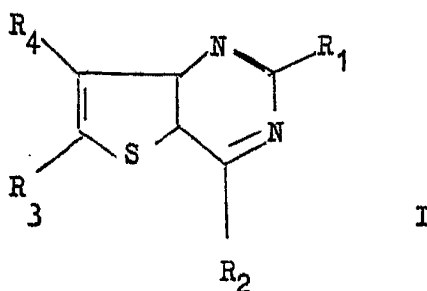
- 60 -

402302

23 NOV 1968

neral

5



en la que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos piperazino, grupos 1,4-diazacicloheptano, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, hexahidro-1,4-tiazepino o hexahidro-1,4-tiazepino-1-óxido eventualmente sustituidos por un radical bencilo, alcoholo o hidroxialcoholo inferior, pudiendo todos los radicales heterocíclicos arriba citados estar sustituidos en el núcleo carbonado por 1 ó 2 radicales alcoholo inferiores, grupos dialcanolamino, metilmercaptoetil-metilamino o metilsulfiniletíl-metilamino; R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o de halógeno, grupos alcoholo inferior, radicales fenilo o grupos nitro, no pudiendo significar R_2 ningún radical morfolino en el caso de que R_3 signifique un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o fenilo y R_4 signifique un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; así como de sus sales -----

25

17.11.73

- 61 -

mE

402302

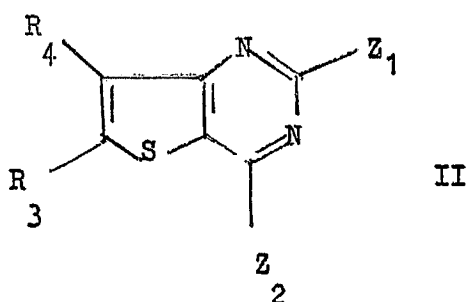
27 JUN 1972



por adición de ácido fisiológicamente compatibles
con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado
porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmu
la general

5

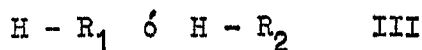
10



15

20

en la que R_3 y R_4 son como se han definido inicial
mente, uno de los radicales Z_1 ó Z_2 significa un
radical intercambiable tal como un átomo de haló-
geno, un grupo mercapto, o un grupo mercapto, sul-
finilo o sulfonilo sustituido por un radical alco-
hilo, arilo o aralcohilo, y el otro de los radica-
les Z_1 ó Z_2 posee los significados inicialmente ci
tados para R_1 ó R_2 , con una amina de la fórmula
general



25

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicial

20.7.72

mge



mente, a temperaturas entre 0 y 250°C; y se transforma un compuesto obtenido de la fórmula general I, en caso deseado, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria.

15 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 100°C y 150°C, caso de que Z₁ represente un átomo de halógeno, un grupo sulfinilo o sulfonilo sustituido por un radical alcoholilo, arilo o aralcoholilo.

20 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 150 y 200°C, caso de que Z₁ represente un grupo mercapto sustituido por un radical alcoholilo, arilo o aralcoholilo.

25 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la reacción

402302

27 JUL 1972



se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 40°C, caso de que Z_2 represente un átomo de halógeno.

5 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 100 y 200°C, caso de que Z_2 represente un grupo mercapto, un grupo mercapto, sulfinilo o sulfonilo sustituido por un radical alcohilo, arilo o aralcohilo.

10 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 hasta 7, caracterizado porque el grupo imino en un compuesto de la fórmula general II y/o un grupo imino en una piperazina o 1,4-diazacicloheptano adecuadamente sustituido es protegido durante la reacción por un radical protector, que a continuación es separado de nuevo por hidrólisis.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque en calidad de radical protector se utiliza un radical acilo tal como el radical formilo, acetilo, benzoilo o carboe-

20 toxi.

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

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especifici

20.7.72

AKG

402302

27



cado.

Esta Memoria consta de sesenta y cinco
hojas escritas a máquina por una sola de sus ca-
ras.

5

Madrid, 27 JUL. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburo
Por F. de

20.7.72/RTA.-

mle