

408415

P.- 52.419

Case 5/516



Memoria descriptiva

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 Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS TIAZO  
LO  $\angle$ 5,4-d $\angle$ PIRIMIDINAS"  
(Clase Internacional C07d)

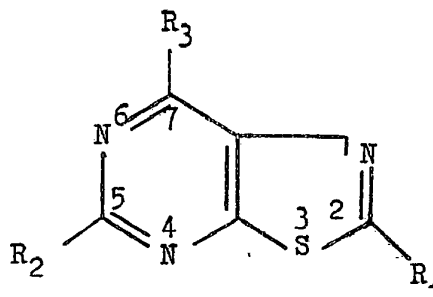
23.1.71

- 1 -



El invento concierne a nuevas tiazolo[5,4-d]pirimidinas de la fórmula general I

5



(I)

10

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo o alcoholo inferior,  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos piperazino o 1,4-diazecicloheptano eventualmente sustituidos en posición 4 por un radical acilo, carbamoilo, bencilo, alcoholo inferior o hidroxialcoholo inferior; grupos morfolino, hexahidro-1,4-oxazepino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolino, hexahidro-1,4-tiazepino, 1-óxido-hexahidro-1,4-tiazepino, 1,1-dióxido-hexahidro-1,4-tiazepino, alcanolamino, dialcanolamino, metoxialcohol-alcanolamino, alcoholalcandiolamino, cicloalcoholalcandiolamino, alcoholalcandiolamino o alcoholéndiamino, pudiendo todos los radicales heterocíclicos arriba citados estar sustituidos en el esqueleto carbonado por uno o dos radicales alcoholo inferior; y a sus sales por adición de ácido fisiológicamente

23.1.73



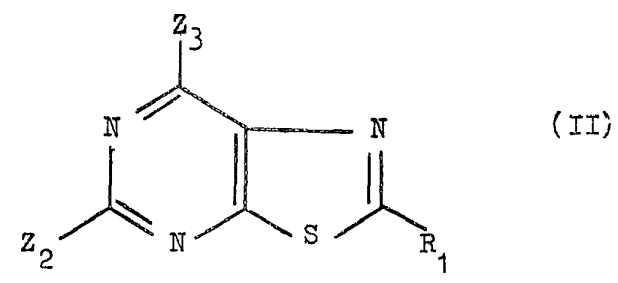
compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos; así como también a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas, además de efectos de disminución de la presión sanguínea, especialmente, efectos antitrombóticos, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general

II

10



15

en la que  $R_1$  es como se ha definido inicialmente, uno de los dos radicales  $Z_2$  o  $Z_3$  significa un grupo intercambiable tal como un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, mercapto, sulfinilo o sulfonilo sustituido por un radical alcohilo, arilo o aralcohilo, y el otro de los radicales  $Z_2$  o  $Z_3$  representa también uno de los grupos intercambiables arriba citados o ya posee los significados inicialmente citados para  $R_2$  o  $R_3$ , con una amina de la fórmula general

20

III

25

23.1.73



en la que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son como se han definido inicialmente.

La reacción, dependiendo de la capacidad para reaccionar del radical intercambiable, se efectúa a temperaturas entre 0 y 250°C eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos convenientemente en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, acetona, dioxano, glicoldimetiléter, dimetilsulfóxido o un exceso de la amina utilizada de la fórmula general III y eventualmente en un recipiente a presión; no obstante, la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente. En calidad de agentes fijadores de ácidos entran en consideración bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o ter-butilato de potasio y bases orgánicas terciarias, tales como trietilamina o piridina; estas últimas pueden servir también como disolventes.

Si, en un compuesto de la fórmula general II,  $\text{Z}_3$  significa un átomo de halógeno, éste es intercambiado ya a temperaturas entre 0 y 40°C, y si  $\text{Z}_2$  y/o  $\text{Z}_3$  significan un grupo sulfinilo o sulfonilo sustituido por un radical alcohilo, arilo o aralcohilo o  $\text{Z}_2$  significa un átomo de halógeno, la reacción se efectúa preferiblemente a temperaturas entre 100°C y 200°C, y si  $\text{Z}_2$  y/o  $\text{Z}_3$  representan un grupo hidroxilo o mercapto sustituido por un radical alcohilo



lo, arilo o aralcohilo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 150 y 250°C.

5 Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_2$  y/o  $R_3$  representan un grupo piperazino o 1,4-diazacicloheptano libre eventualmente sustituido en posición 4 por 1 o 2 radicales alcoholo inferior, puede ser ventajoso además que durante la reacción esté protegido el grupo imino en un correspondiente compuesto de la fórmula general II y/o un grupo imino en una correspondiente amina de la fórmula general III, mediante un grupo protector usual, por ejemplo mediante un radical acilo tal como los radicales carboetoxi, formilo, acetilo, carbamoilo, benzoilo o toluensulfonilo. Este radical protector es separado de nuevo a continuación, por ejemplo por hidrólisis en presencia de un ácido o de una base y a temperaturas que llegan hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La separación de un radical acilo en el caso de compuestos S-oxídicos se efectúa sin embargo preferiblemente por hidrólisis en presencia de una base tal como hidróxido de potasio.

10

15

20

Si de acuerdo con el procedimiento se obtiene un compuesto de la fórmula general I con un grupo imino libre, éste puede ser transformado en caso deseado por subsiguiente reacción con un ácido correspondiente, en presencia de un agente sustractor de agua tal como ciclohexilcarbodiimí

25



da o con un correspondiente anhídrido de ácido o halogenu-  
ro de ácido, en el correspondiente compuesto N-acílico.

5 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos  
pueden ser transformados en caso deseado en sus sales con  
ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compati-  
bles. Como ácidos se han mostrado como apropiados para  
ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,  
ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cí-  
trico, ácido tartárico o ácido maleico.

10 Los compuestos de la fórmula general II utiliza-  
dos como sustancias de partida son en parte conocidos en  
la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con  
procedimientos de por sí conocidos.

Así, por ejemplo, una 5,7-dihalógeno-tiazolo  
15  $\langle 5,4-d \rangle$ pirimidina de la fórmula general II se obtiene por  
reacción de un correspondiente tiazolo  $\langle 5,4-d \rangle$ pirimidin-  
-5,7-diol con un oxihalogenuro de fósforo a temperaturas  
elevadas, por ejemplo a 150-200°C (véase Scott J. Childress  
y R. L. Mc Kee, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3862-3864 (1951)).  
20 El tiazolo  $\langle 5,4-d \rangle$ pirimidin-5,7-diol utilizado en este ca-  
so se obtiene calentando con ácido fórmico o anhídrido de  
ácido acético o anhídrido de ácido benzoico el ácido 2-hi-  
droxi-4,6-dimercapto-5-amino-barbitúrico, que a su vez se  
obtiene por reacción de ácido 5-amino-barbitúrico y penta-  
25 sulfuro de fósforo, y oxidando subsiguientemente con peró



xido de hidrógeno.

Un compuesto 5-halógeno-7-aminico de la fórmula general II se obtiene por ejemplo por reacción de una correspondiente 5,7-dihalógeno-tiazolo/5,4-d/ pirimidina con una correspondiente amina a bajas temperaturas, por ejemplo a temperaturas entre 0 y 40°C.

Un compuesto de 5- o 7-monohalogenado o 5,7-dihalo-  
logenado de la fórmula general II puede ser transformado con un correspondiente compuesto mercáptico o hidroxílico en presencia de una base fuerte, tal como un alcoholato de metal alcalino o de un hidruro de metal alcalino, en un correspondiente compuesto mercáptico o hidroxílico sustituido de la fórmula general II. Un compuesto mercáptico sustituido obtenido de este modo puede ser transformado además, mediante oxidación, en un correspondiente compuesto sulfínico o sulfonílico de la fórmula general II.

Un compuesto 5-amino-7-halogenado de la fórmula general II se obtiene por ejemplo mediante saponificación ácida de una correspondiente 5-amino-7-alcoxi-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y subsiguiente reacción del compuesto 5-amino-7-hidroxílico obtenido con un oxihalogenuro de fósforo a temperaturas elevadas.

Tal como ya se ha indicado inicialmente, los nuevos compuestos de la fórmula general I, al mismo tiempo que tienen una buena resorción oral, poseen valiosas pro-



piedades farmacológicas, a saber junto con un efecto de disminución de la presión sanguínea especialmente un efecto inhibitorio muy intenso sobre la aglomeración y adhesividad de los trombocitos.

5 Por ejemplo, los compuestos:

A = Diclorhidrato de 5-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo  
[5,4-d]pirimidina;

B = Diclorhidrato de 5-piperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-  
-tiazolo[5,4-d]pirimidina;

10 C = Diclorhidrato de 5-piperazino-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-  
-tiazolo[5,4-d]pirimidina; y

D = Clorhidrato de 5-dietanolamino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-  
-tiazolo[5,4-d]pirimidina,

15 fueron investigados con más detalle en lo que se refiere a sus efectos biológicos.

1.-) Determinación del efecto inhibitorio sobre la adhesividad de los trombocitos, de acuerdo con Morris.

20 Para la determinación del efecto inhibitorio de las sustancias a investigar sobre la adhesividad de los trombocitos se introduce con pipeta en cada caso 1 ml de sangre humana con citrato en pequeños tubitos de ensayo y también la sustancia a ensayar en diferentes concentraciones finales. Los tubitos son incubados a 37°C durante 10 minutos. En la mitad de los tubitos se añaden en cada caso  
25 sendas porciones de 1 g de perlas de vidrio (glóbulos o per





las de vidrio para cromatografía gaseosa de la firma BDH, Poole, Gran Bretaña). A continuación los tubitos cerrados son fijados en un disco que gira alrededor de un eje horizontal y son movidos en el espacio 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 a la temperatura ambiente durante una hora más en los mismos tubitos, efectuándose una satisfactoria sedimentación de los eritrocitos. Del plasma sobrenadante se toman entonces 0,01 ml, se diluyen con solución 1 : 8.000 de Celloskop y se recuentan las plaquetas en el Celloskop. Se determina la cantidad de sustancia ( $DE_{50}$ ) que disminuye en 50% la "adhesividad" (en comparación con los testigos con perlas de vidrio, pero sin sustancia):

15

Sustancia	$DE_{50}$ moles/l
A	$4,56 \cdot 10^{-6}$
B	$1,71 \cdot 10^{-7}$
20 C	$3,43 \cdot 10^{-6}$
D	$\sim 2,5 \cdot 10^{-5}$

25

2.) Determinación de la aglomeración de trombocitos de acuerdo con Born y Cross (véase J. Physiol. 170, 397 (1964)).

23.1.73



La aglomeración de trombocitos fué medida en el plasma rico en plaquetas de personas de ensayo sanas. En este caso se midió fotométricamente y se registró el transcurso de la disminución de la densidad óptica después de añadir difosfato de adenosina (ADP). A partir del ángulo de inclinación de la curva de densidad se obtuvo una conclusión en cuanto a la velocidad de aglomeración. El punto de la curva en el cual se presentaba la máxima permeabilidad a la luz sirvió para calcular la "densidad óptica".

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

Se determinó la cantidad de sustancia ( $DE_{50}$ ) que disminuye en 50% la máxima permeabilidad a la luz en el plasma rico en plaquetas después de adición del ADP:

Sustancia	$DE_{50}$ moles/l
A	$6,0 \cdot 10^{-6}$
B	$2,82 \cdot 10^{-7}$
C	$3,37 \cdot 10^{-7}$
D	$1,3 \cdot 10^{-6}$



3). Determinación de la prolongación del tiempo de hemorragia.

5 Para la determinación del tiempo de hemorragia, las sustancias a investigar son administradas por vía peroral a ratones no narcotizados en una dosis de 10 mg/kg de cada una de ellas. Después de 1 ó 3 horas se cortan aproximadamente 0,5 mm de la punta de la cola de cada animal y la sangre que brota es empapada cuidadosamente a intervalos de 30 segundos en un papel de filtro. El número de las gotitas de sangre así obtenidas proporciona una medida del tiempo de hemorragia en comparación con el de animales no tratados (5 animales por ensayo).

10 Prolongación del tiempo de hemorragia en  $\bar{x}$  para la sustancia.

15

Tiempo de medición	A	B	C	D
1 hora	125	100	108	132
3 horas	85	58	105	32

20 4.) Efecto de disminución de la presión sanguínea.

El ensayo de las sustancias a investigar se efectuó después de administración por vía intravenosa (en la Vena Saphena) a gatos, en narcosis con cloralosa-uretano. Se determinó la cantidad de sustancia (DE  $\frac{1}{25}$ ) que disminuye en 25% la presión sanguínea arterial media:



Sustancia	DE <sub>25</sub> mg/kg i.v.	Duración del efecto
A	0,28	120 Minutos
B	0,01	> 20 "
C	~1,00	90 "
5 D	0,70	120 "

5.) Toxicidad aguda.

Las toxicidades agudas de las sustancias a investigar fueron determinadas en ratones (tiempo de observación: 14 días) después de administración por vía oral. Se calculó la DL<sub>50</sub> a partir del porcentaje de los animales que murieron después de diferentes dosis dentro del tiempo de observación (véase J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)).

15

Sustancia	DL <sub>50</sub> mg/kg p.o.
A	218
B	300
C	560
20 D	> 1.000

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo A.

25 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/pirimidina.



A una suspensión de 48,3 g de 5,7-dicloro-tiazolo  
10/5,4-d/7pirimidina en 500 ml de metanol se añade una so-  
lución de 59,5 g de bicarbonato de sodio en 200 ml de agua  
y se añaden gota a gota rápidamente, con agitación a la  
5 temperatura ambiente, 29,2 g de tiomorfolina, y en corto  
tiempo se forma una solución transparente. Después de una  
hora se filtran con succión los cristales precipitados, se  
lavan con agua y después del secado se recristalizan en  
bencina (p. de eb.: 100-140°C).

10 Rendimiento: 39,0 g (61% de la teoría), p. de f.:  
169-170°C.

Ejemplo B

5-fenoxi-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.

15 5,4 g de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo /5,4-d/7  
pirimidina, 3,0 g de fenol y 2,8 g de ter-butilato de po-  
tasio son calentados a ebullición durante 6 horas en 15 ml  
de dimetilformamida. Después del enfriamiento se mezcla con  
20 ml de agua, se filtra con succión, se lava con agua y  
20 etanol, y se recristaliza el residuo en tolueno con utili-  
zación de carbón activo.

Rendimiento: 5,0 g (76% de la teoría), p. de f.  
166°C.

Ejemplo C

25 5-metilmercapto-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.



5,4 g de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/7pi  
rimidina son añadidos a una solución de 0,7 g de sodio en  
25 ml de metanol y 1,5 g de metilmercaptano (tomado en for  
ma líquida del frasco a presión) y son calentados durante  
5 8 horas a reflujo. Después del enfriamiento se diluyen con  
25 ml de agua, se filtra con succión la papilla cristali-  
na, se lava con agua y con un poco de metanol. Se recrista-  
liza en tolueno con adición de carbón activo (la cristali-  
zación es completada por adición de la cantidad triple de  
10 éter de petróleo).

Rendimiento: 3,5 g (62% de la teoría), p. de f.:  
138,5-141°C.

#### Ejemplo D

15 5-metilsulfinil-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pi-  
rimidina.

1,14 g de 5-metilmercapto-7-tiomorfolino-tiazolo  
/5,4-d/7pirimidina son suspendidos en 20 ml de ácido acéti-  
co glacial y son mezclados, con agitación, con 1,0 g de  
peróxido de hidrógeno al 30%. Después de aproximadamente  
20 10 minutos la mezcla de reacción se transforma en una solu-  
ción de color amarillo claro con calentamiento propio, a  
continuación se calienta durante 5 horas más a 50°C. Luego  
se mezcla con 20 ml de etanol y se concentra hasta seque-  
dad por evaporación en vacío. El residuo obtenido es disuel-  
25 to en 20 ml de una mezcla de benceno/etanol/amoníaco con-



centrado = 70:30:3 y es cromatografiado con la misma mezcla de disolventes sobre una columna de gel de sílice (tamaño de granos: 0,2 - 0,5 mm). Las fracciones que en el cromatograma en capa delgada (gel de sílice con colorante fluorescente y la misma mezcla de disolventes) contienen la mancha principal de la mezcla de reacción son reunidas y concentradas por evaporación. De este modo se obtienen 0,95 g (74,8 % de la teoría) de cristales blancos de p. de f. 238-239°C.

#### Ejemplo E

10 5-metilsulfonil-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

568 mg de 5-metilmercapto-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidina son suspendidos en 20 ml de ácido acético glacial y son mezclados con 1,13 g de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de alrededor de 10 minutos se ha formado una solución amarilla, que luego se calienta a 70°C durante 15 horas. Resulta un precipitado cristalino blanco, que después del enfriamiento se filtra con succión, se lava posteriormente con agua y se seca sobre cloruro de calcio.

20 Rendimiento: 470 mg (67,5% de la teoría), p. de f.: 298-299°C.

#### Ejemplo F

25 5-tiomorfolino-7-bromo-tiazolo[5,4-d]pirimidina.



5 a) 20,5 g de 5,7-dicloro-tiazolo[5,4-d]pirimidina son añadidos bajo agitación a una solución de 10,5 g de metilato de potasio en 500 ml de metanol y son calentados a 50°C en el transcurso de 1½ horas. Se separa por destilación la parte principal del metanol, se mezcla con hielo y se extrae tres veces con cloroformo. Se secan los extractos sobre sulfato de sodio, se filtra y se separa por destilación el disolvente. El residuo se recrystaliza en bencina-acetato de etilo = 1:1 y de esta manera se obtienen 10 16,4 g de 5-cloro-7-metoxi-tiazolo[5,4-d]pirimidina (81,5% de la teoría) en forma de cristales blancos de p. de f. 137-141°C.

15 b) 16,4 g de 5-cloro-7-metoxi-tiazolo[5,4-d]pirimidina son añadidos a una solución de 29,5 g de tiomorfolina en 100 ml de dioxano y son calentados a 90°C., separándose cristales después de corto tiempo. Después de transcurrir 5 minutos a esta temperatura, se enfría a la temperatura ambiente y se vierte en 1 litro de agua. La sustancia cristalina se filtra con succión, se seca en aire a 20 80°C y se recrystaliza en acetato de etilo. De este modo se obtienen 17,1 g (80% de la teoría) de 5-tiomorfolino-7-metoxi-tiazolo[5,4-d]pirimidina en forma de cristales coloreados de beige de p. de f. 169,5-172,5°C.

25 c) 16,1 g de 5-tiomorfolino-7-metoxi-tiazolo[5,4-d]pirimidina son calentados a ebullición durante ½ ho



6 FEB 1972

ra con 100 ml de ácido clorhídrico al 20%, son enfriados y diluidos con agua hasta volumen doble. Se tampona con acetato de sodio a pH 4,0, se extrae con cloroformo, se separa el disolvente por destilación y se recrystaliza en acetato de etilo. De este modo se obtienen 5,2 g (34% de la teoría) de 5-tiomorfolino-7-hidroxi-tiazolo[5,4-d]pirimidina en forma de cristales de color pardo café, de p. de f. 319-324°C (con descomposición).

d) 5,2 g de 5-tiomorfolino-7-hidroxi-tiazolo[5,4-d]pirimidina son mezclados con 40 ml de oxibromuro de fósforo y son calentados con agitación durante 2½ horas en un baño de aceite de 130°C. La carga se colorea de pardo oscuro hasta negro. Después de este tiempo se separa el oxibromuro del fósforo en exceso por destilación en el vacío de la bomba de trompa de agua, se digiere el residuo en cloroformo, se filtra y se separa por evaporación el disolvente. El residuo se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo/bencina (p. de eb. 60-80°C) = 1:1 y de esta manera se obtienen 1,7 g (26% de la teoría) de 5-tiomorfolino-7-bromo-tiazolo[5,4-d]pirimidina en forma de cristales de color amarillo claro de p. de f. 185,5-189,0°C.

Ejemplo 1.

5-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

19,0 g de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]



pirimidina son incorporados en porciones en una masa fundida caliente a 140°C de 38,0 de piperazina anhidra. Después de que se ha dejado la mezcla de reacción a esta temperatura durante 40 minutos, se sublima en el vacío de la bomba de trompa de agua la mayor parte de la piperazina en exceso, se incorpora en agua la mezcla de reacción y se extrae por agitación con cloroformo. Para la eliminación de la piperazina se lava tres veces con agua la fase en cloroformo, luego se concentra por evaporación hasta sequedad, se recoge en ácido clorhídrico 2 N y se separa por filtración del producto insoluble. El producto filtrado es mezclado con carbón activo, es nuevamente filtrado, y a partir del producto filtrado se precipita la base con lejía de sosa. Se filtra con succión y al recrystalizar en etanol se obtienen cristales de p. de f. 161-167°C.

La base es disuelta en etanol y mezclada con ácido clorhídrico etéreo hasta la total precipitación. Se filtra con succión, se lava con un poco de etanol y éter, se seca en el desecador sobre ácido sulfúrico y sosa cáustica.

Rendimiento: 18,4 g (68% de la teoría), p. de f. del diclorhidrato: 265-271°C.

Ejemplo 2.

5-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

16 FEB 1973

3,3 g de 5-fenoxi-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d] pirimidina son incorporados en una masa fundida caliente a 140°C de 3,5 g de piperazina anhidra y son mantenidos a esta temperatura durante 2 horas. Después del enfriamiento se recoge en 50 ml de cloroformo y se lava cinco veces cada vez con 50 ml de agua. La fase en cloroformo es concentrada por evaporación, el residuo es recogido con ácido clorhídrico 2 N, es separado por filtración del producto no disuelto y a partir del producto filtrado se pone en libertad la base con lejía de sosa. La base libre cristalina es disuelta en etanol, es mezclada gota a gota con ácido clorhídrico etéreo y el diclorhidrato precipitado es filtrado con succión y secado.

Rendimiento: 2,7 g (68,5% de la teoría), punto de fusión del diclorhidrato: 265-271°C.

Ejemplo 3.

5-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

a) 2,7 g de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d] pirimidina son mezclados con 2,0 g de N-carboetoxipiperazina y 2,0 g de trietilamina y son calentados a 140°C durante 30 minutos. Después del enfriamiento se mezcla con agua, se filtran con succión los cristales precipitados y se recristalizan en etanol. De este modo se obtienen 3,3 g de 5-(N'-carboetoxipiperazino)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]



pirimidina de p. de f. 156-158°C.

b) 394 mg de 5-(N'-carboetoxipiperazino)-7-tio  
 morfolino-tiazolo/5,4-d/pirimidina son calentados a refluj  
 jo durante 6 horas con 800 mg de hidróxido de potasio en  
 5 20 ml de isopropanol. Después de evaporar el isopropanol  
 se mezcla con agua y se extrae con cloroformo. Después  
 del secado de la fase en cloroformo sobre sulfato de sodio  
 anhidro se mezcla con carbón activo y se separa por filtra  
 ción. Después de la evaporación del cloroformo quedan co-  
 10 mo residuo 210 mg (65,3% de la teoría) de cristales de  
 color blanco puro de p. de f. 161-166°C.

Ejemplo 4.

5-piperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/piri-  
midina.

15 Preparada a partir de 5-(N'-carboetoxipiperazi-  
 no)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina  
 (p. de f.: 218-222°C) análogamente al Ejemplo 3.

Rendimiento: 50% de la teoría, p. de f. 194-197°C.

Ejemplo 5.

20 5-tiomorfolino-7-piperazino-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparada a partir de 5-tiomorfolino-7-(N'-carbo  
 etoxipiperazino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 165-  
 167°C) análogamente al Ejemplo 3.

Rendimiento: 60% de la teoría, p. de f. del di-  
 25 clorhidrato: 206°C (con descomposición).



Ejemplo 6.

5-piperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimi-  
dina.

200 mg de 5-metilsulfinil-7-(1-óxido-tiomorfoli-  
5 no)-tiazolo[5,4-d]pirimidina se mezclan con 800 mg de pipe-  
razina y se calientan en tubo cerrado durante 15 minutos  
a 150°C. Después de esto se separa por sublimación una par-  
te de la piperazina en exceso. Se recoge el residuo en áci-  
do clorhídrico 2 N, se filtra con un poco de carbón y se  
10 pone en libertad la base con lejía de sosa 2 N. Se extrae  
con cloroformo, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se  
concentra por evaporación y se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 184 mg (86% de la teoría), p. de f.:  
195-197°C.

15 Ejemplo 7.

5-piperazino-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pi-  
rimidina.

Preparada a partir de 2,0 g de 5-metilsulfonil-  
20 -7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina  
(p. de f.: 298-299°C) y piperazina análogamente al Ejemplo  
6.

Rendimiento: 1,56 g (77% de la teoría), p. de f.:  
205-207°C.

25



Ejemplo 8.

5-piperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 261-266°C) y piperazina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 55% de la teoría; p. de f.: 194-197°C. P. de f. del diclorhidrato: 257-261°C.

Ejemplo 9.

5-piperazino-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f. 274-276°C) y piperazina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 44% de la teoría, p. de f.: 205-207°C.

Ejemplo 10.

5-tiomorfolino-7-piperazino-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

317 mg de 5-tiomorfolino-7-bromo-tiazolo/5,4-d/pirimidina son disueltos en 5 ml de cloroformo y mezclados a la temperatura ambiente con 700 mg de piperazina anhidra. Después de media hora se separa el disolvente por destilación, se recoge con 10 ml de agua y se filtra con succión la base bruta precipitada. Después de recristalización en etanol se obtienen 195 mg (61% de la teoría) de 5-tiomorfo



lino-7-piperazino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina de p. de f. 159-162°C.

Ejemplo 11.

5 5-(1-óxido-tiomorfolino)-7-(N'-carboetoxipiperazino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(N'-carboetoxipiperazino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 184-187°C) y tiomorfolin-S-óxido análogamente al Ejemplo 3.

10 Rendimiento: 69,7% de la teoría, p. de f.: 281-283°C.

Ejemplo 12.

5-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-7-(N'-carboetoxipiperazino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

15 Preparada a partir de 5-cloro-7-(N'-carboetoxipiperazino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 184-187°C) y tiomorfolin-S,S-dióxido análogamente al Ejemplo 3.

Rendimiento: 77% de la teoría; p. de f. 253-254°C.

Ejemplo 13.

20 Clorhidrato de 5-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-7-piperazino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

3,0 g de 5-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-7-(N'-carboetoxipiperazino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina son calentados a ebullición a reflujo durante 10 horas con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y a continuación el ácido clorhídrico es separado completamente por destilación. El resi-

25



duo se recristaliza en etanol al 75% utilizando carbón activo. Se obtiene el monoclorhidrato de la 5-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-7-piperazino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina en forma de cristales blancos, que se secan en el desecador sobre ácido sulfúrico concentrado e hidróxido de potasio. Rendimiento: 1,9 g (69% de la teoría), p. de f. 305-308°C.

Ejemplo 14.

5-(N'-para-toluensulfonilpiperazino)-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

10 Preparada a partir de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 169-170°C) y N-para-toluen sulfonilpiperazina análogamente al Ejemplo 3.

Rendimiento: 65% de la teoría, p. de f.: 230°C.

Ejemplo 15.

15 5-(N'-para-toluensulfonilpiperazino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f. 261-266°C) y N-para-toluensulfonilpiperazina análogamente al Ejemplo 3.

20 Rendimiento: 73% de la teoría, p. de f.: 237-240°C.

Ejemplo 16.

5-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

25 Preparada a partir de 5-(N'-para-toluensulfonil





piperazino)-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina por calentamiento a reflujo durante 30 horas con ácido clorhídrico concentrado, de modo análogo al Ejemplo 13.

5 Rendimiento: 16,5% de la teoría, p. de f.: 161-167°C.

Ejemplo 17.

5-(N'-benzoilpiperazino)-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

10 Preparada a partir de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 169-170°C y N-benzoilpiperazina análogamente al Ejemplo 3.

Rendimiento: 82% de la teoría, p. de f.: 198-200°C.

15 Ejemplo 18.

Diclorhidrato de 5-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

20 Preparado a partir de 5-(N'-benzoilpiperazino)-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina por calentamiento con ácido clorhídrico concentrado análogamente al Ejemplo 13.

Rendimiento: 78% de la teoría, p. de f.: 266-270°C.

Ejemplo 19.

25 5-(N'-acetilpiperazino)-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimi-



dina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y N-acetilpiperazina análogamente al Ejemplo 3.

5 Rendimiento: 74% de la teoría, p. de f.: 183-186°C.

Ejemplo 20.

Diclorhidrato de 5-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

10 Preparado a partir de 5-(N'-acetilpiperazino)-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina por calentamiento con ácido clorhídrico concentrado análogamente al Ejemplo 13.

15 Rendimiento: 82% de la teoría, p. de f.: 265-271°C.

Ejemplo 21.

5-(N'-benzoilpiperazino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

20 Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 261-266°C) y N-benzoilpiperazina análogamente al Ejemplo 3.

Rendimiento: 51% de la teoría, p. de f.: 174-176°C.

Ejemplo 22.

25 5-(N'-acetilpiperazino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo



5,4-d7pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo5,4-d7pirimidina (p. de f.: 261-266°C) y N-acetilpiperazina análogamente al Ejemplo 3. Rendimiento: 5 66% de la teoría, p. de f. 230-236°C.

Ejemplo 23.

5-(N'-bencilpiperazino)-7-tiomorfolino-tiazolo5,4-d7pirimidina.

10 Preparada a partir de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo5,4-d7pirimidina (p. de f.: 169-170°C) y N-bencilpiperazina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 80% de la teoría, p. de f.: 133-136°C.

Ejemplo 24.

15 5-(N'-bencilpiperazino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo5,4-d7pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo5,4-d7pirimidina (p. de f.: 261-266°C) y N-bencilpiperazina análogamente al Ejemplo 1.

20 Rendimiento: 90% de la teoría, p. de f.: 173-174°C.

Ejemplo 25.

5-(N'-bencilpiperazino)-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo5,4-d7pirimidina.

25



Preparada a partir de 5-cloro-7-(1,1-dióxido-tio  
morfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 274-276°C)  
y N-bencilpiperazina análogamente al Ejemplo 1.

5 Rendimiento: 98% de la teoría, p. de f.: 203-  
205°C.

Ejemplo 26.

5-(N'-metilpiperazino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo  
/5,4-d/ pirimidina.

10 Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomor  
folino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y N-metilpiperazina aná-  
logamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 86% de la teoría, p. de f.: 252-  
254°C.

Ejemplo 27.

15 5-(N'-metilpiperazino)-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo  
/5,4-d/ pirimidina.

20 Preparada a partir de 5-cloro-7-(1,1-dióxido-tio  
morfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y N-metilpiperazina  
análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 75% de la teoría,  
p. de f.: 118-120°C.

Ejemplo 28.

5-(N'-hidroxietilpiperazino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo  
/5,4-d/ pirimidina.

25 Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomor  
folino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 261-266°C)



y N-hidroxietilpiperazina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 52% de la teoría, p. de f.: 182-185°C.

Ejemplo 29.

5 Diclorhidrato de 5-(N'-hidroxietil-piperazino)-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina (p. de f.: 274-276°C)

10 y N-hidroxietilpiperazina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 49% de la teoría, p. de f.: 297-299°C.

Ejemplo 30.

15 Clorhidrato de 5-dietanolamino-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/7pirimidina (p. de f.: 169-170°C) y dietanolamina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 68% de la teoría, p. de f.: 197-199°C.

20 Ejemplo 31.

5-dietanolamino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.

25 Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina y dietanolamina análogamente al Ejemplo 1.



Rendimiento: 48% de la teoría, p. de f.: 168-170°C.

Ejemplo 32.

5 5-dietanolamino-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (p. de f.: 274-276°C) y dietanolamina análogamente al Ejemplo 1.

10 Rendimiento: 69% de la teoría, p. de f.: 146-148°C.

Ejemplo 33.

15 Diclorhidrato de 5-piperazino-7-(hexahidro-1,4-tiazepino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(hexahidro-1,4-tiazepino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (p. de f. 117-119°C) y piperazina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 82% de la teoría, p. de f.: 207-217°C.

Ejemplo 34.

20 Diclorhidrato de 5-piperazino-7-(2-metil-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

Preparado a partir de 5,7-dicloro-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 2-metil-tiomorfolina análogamente al Ejemplo A y subsiguiente reacción con piperazina análogamente al Ejemplo 1.

25 Rendimiento: 45% de la teoría, p. de f.: 205-



238°C (con descomposición).

Ejemplo 35.

Diclorhidrato de 5-(hexahidro-1,4-diazepino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

5 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y hexahidro-1,4-diazepina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 87% de la teoría, p. de f.: 256-260°C.

Ejemplo 36.

10 Clorhidrato de 5,7-di-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 261-266°C) y tiomorfolin-S-óxido análogamente al Ejemplo 1.

15 Rendimiento: 40% de la teoría, p. de f.: 239-240°C.

Ejemplo 37.

5,7-di-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

20 Preparada a partir de 5-cloro-7-(1,1-dióxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y tiomorfolin-1,1-dióxido análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento 44% de la teoría, p. de f.: 282-284°C.

Ejemplo 38.

Diclorhidrato de 2-metil-5-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

25 Preparado a partir de 2-metil-5-cloro-7-tiomorfo



lino-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 166°C) y piperazina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 44% de la teoría, p. de f.: 268-270°C.

Ejemplo 39.

5 2-metil-5-piperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparada a partir de 2-metil-5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f. 218-220°C) y piperazina análogamente al Ejemplo 1.

10 Rendimiento: 68% de la teoría, p. de f.: 200-202°C.

Ejemplo 40.

2-fenil-5-piperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

15 Preparada a partir de 2-fenil-5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 268-273°C) y piperazina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 66% de la teoría, p. de f.: 240-244°C.

Ejemplo 41.

20 Clorhidrato de 5-piperazino-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y piperazina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 48% de la teoría, p. de f.: 242-243°C.

25





Ejemplo 42.

Clorhidrato de 5-(N'-metilpiperazino)-7-morfolino-tiazolo  
lo/5,4-d/7pirimidina.

5 Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/7pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y N-metilpiperazina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 69% de la teoría, p. de f.: 261-267°C.

Ejemplo 43.

10 Diclorhidrato de 5-morfolino-7-(N'-metilpiperazino)-tiazolo  
lo/5,4-d/7pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(N'metilpiperazino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina (p. de f.: 285-320°C, con descomposición) y morfolina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 69% de la teoría, p. de f.: 261-267°C.

15 Ejemplo 44.

Diclorhidrato de 5-(/3-aminoetilamino)-7-morfolino-tiazolo  
lo/5,4-d/7pirimidina.

20 Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/7pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y etiléndiamina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 24% de la teoría, p. de f.: 252-255°C.

Ejemplo 45.

25 Diclorhidrato de 5-(N'-hidroxietilpiperazino)-7-morfolino-tiazolo  
/5,4-d/7pirimidina.



Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y N-hidroxietyl piperazina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 61% de la teoría, p. de f.: 252-255°C.

5

Ejemplo 46.

Clorhidrato de 5-(N-metil-N-4-hidroxiutilamino)-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y N-metil-4-hidroxiutilamina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 57% de la teoría, p. de f.: 216-218°C.

10

Ejemplo 47.

Clorhidrato de 5-(N-etil-N-3-hidroxiutilamino)-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

15

Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y N-etil-3-hidroxiutilamina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 24% de la teoría, p. de f.: 196-201°C.

Ejemplo 48.

20

Clorhidrato de 5-(N-metil-N-2-hidroxietylamino)-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

25

Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y N-metiletanolamina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 43% de la teoría, p. de f.: 218-224°C.



Ejemplo 49.

Clorhidrato de 5-(N-2-hidroxietil-N-5-hidroxipentilamino)-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f. 160-161°C) y N-(2-hidroxietil)-5-hidroxipentilamina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 45% de la teoría, p. de f.: 198-206°C.

Ejemplo 50.

10 Clorhidrato de 5-dietanolamino-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y dietanolamina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 42% de la teoría, p. de f.: 200-205°C.

Ejemplo 51.

Clorhidrato de 5-bis-(3-hidroxipropil)-amino-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina (p. de f.: 160-161°C) y dipropanolamina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 39% de la teoría, p. de f.: 201-203°C.

Ejemplo 52.

25 Diclorhidrato de 2-fenil-5-piperazino-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparado a partir de 2-fenil-5-cloro-7-morfolino-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 231-236°C) y piperazina análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 65% de la teoría, p. de f.: 303-306°C.

5 Ejemplo 53.

Triclorhidrato de 5,7-bis-(N'-metilpiperazino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(N'-metilpiperazino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 285-320°C, con descomposición) y N-metilpiperazina análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 45% de la teoría, p. de f.: 305-309°C.

Ejemplo 54.

15 Diclorhidrato de 5-(1-óxido-tiomorfolino)-7-piperazino-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparado a partir de 5-(1-óxido-tiomorfolino)-7-(N'-carboetoxipiperazino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina (p. de f.: 281-283°C) análogamente al Ejemplo 4.

20 Rendimiento: 41% de la teoría, p. de f.: 235°C (con descomposición).

Ejemplo 55.

Clorhidrato de 5,7-di-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

25 10,2 g de 5,7-dicloro-tiazolo/5,4-d/pirimidina



son mezclados con 26,4 g de tiomorfolín-S-óxido y son calen-  
tados a 150°C durante 15 minutos. Después del enfriamiento  
se recoge en agua, se alcaliniza con lejía de sosa y se ex-  
trae con cloroformo. Los extractos en cloroformo son lava-  
5 dos con un poco de agua, mezclados con carbón activo, fil-  
trados y concentrados por evaporación. El residuo de eva-  
poración es recristalizado en metanol. La base libre se  
disuelve en metanol y se mezcla con ácido clorhídrico meta-  
nólico. El clorhidrato que precipita es filtrado con suc-  
10 ción y secado en el desecador de vacío sobre ácido sulfú-  
rico concentrado. Se obtienen 14,9 g (74% de la teoría) de  
cristales blancos de p. de f. 239-240°C.

Ejemplo 56.

15 5-piperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]piri-  
midina.

0,60 g de 5-formilpiperazino-7-(1-óxido-tiomor-  
folino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina son puestos en ebullición  
a reflujo con agitación durante 4 horas en una solución de  
1,0 g de hidróxido de potasio en 20 ml de isopropanol. Des-  
20 pués de esto se separa el disolvente por destilación en el  
evaporador rotatorio, se mezcla con 5 ml de agua y se extrae  
con una mezcla de partes iguales de cloroformo y etanol. Se  
seca sobre sulfato de sodio, se concentra, se recoge el re-  
siduo en un poco de metanol y se mezcla con ácido clorhí-  
25 drico alcohólico hasta reacción ácida. Después de adición



de un poco de éter se obtienen cristales blancos sólidos, que se filtran con succión y se secan en presencia de aire.

Rendimiento: 0,56 g (73% de la teoría), punto de fusión del diclorhidrato: 257-259°C.

5

Ejemplo 57.

Clorhidrato de 5-di-(3-hidroxi-propil)-amino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

5,7 g de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina son calentados a 140°C durante 20 minutos juntamente con 5,4 g de dipropanolamina. Después de esto se vierte en 20 ml de agua, los cristales que precipitan de este modo son filtrados con succión y recristalizados en metanol. La sustancia se disuelve nuevamente en metanol caliente y se mezcla con ácido clorhídrico metanólico. Después del enfriamiento, el monoclorhidrato separado por cristalización es filtrado con succión, lavado con un poco de metanol y secado en presencia de aire.

10

15

Rendimiento: 5,2 g (63% de la teoría), punto de fusión: 223-225°C.

20

Ejemplo 58.

Clorhidrato de 5-morfolino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

25

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y morfolina análogamente al Ejemplo 57.

23.1.73



Punto de fusión 239-241°C.

Ejemplo 59.

Clorhidrato de 5-tiomorfolino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

- 5 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y tiomorfolina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión 214-216°C.

Ejemplo 60.

- 10 Clorhidrato de 5-etanolamino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y etanolamina análogamente al Ejemplo 57.

- 15 Punto de fusión: 244-246°C.

Ejemplo 61.

Clorhidrato de 5-metiletanolamino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

- 20 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y metiletanolamina análogamente al Ejemplo 57. Punto de fusión: 233-235°C.

Ejemplo 62.

Clorhidrato de 5-bis-(2-hidroxipropil)-amino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

- 25 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y tiomorfolina análogamente al Ejemplo 57.



folino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina y diisopropanolamina análogamente al Ejemplo 57. Punto de fusión: 235-238°C.

Ejemplo 63.

5 Diclorhidrato de 5-(2-aminoetil)-amino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina y etiléndiamina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión: 251-253°C.

10 Ejemplo 64.

Clorhidrato de 5-(etil-(4-hidroxibutil)-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina y etil-butanolamina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión: 219-221°C.

Ejemplo 65.

15 Clorhidrato de 5-(hidroxietil-metoxietil-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.

20 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxidotiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina y metoxi-etil-etanolamina análogamente al Ejemplo 57. Punto de fusión: 224-226°C.

Ejemplo 66.

25 5-(3-metoxipropil-hidroxietilamino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/7pirimidina.





Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxidotiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina y 3-metoxipropil-etanolamina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión: 222-224°C.

5

Ejemplo 67.

5-(3-hidroxi-propil-hidroxi-etil-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina análogamente al Ejemplo 57.

10

Punto de fusión: 226-228°C.

Ejemplo 68.

Clorhidrato de 5-(hidroxi-etil-5-hidroxi-pentil-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

15

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina y 5-hidroxipentil-etanolamina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión: 221-223°C.

Ejemplo 69.

20

Clorhidrato de 5-(hidroxi-etil-6-hidroxi-hexil-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/pirimidina y 6-hidroxi-hexil-etanolamina análogamente al Ejemplo 57.

25

Punto de fusión: 216-218°C.

23.1.73

10 FEB 1973

Ejemplo 70.

Clorhidrato de 5-(metil-2,3-dihidroxi-propil-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

5 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y metil-2,3-dihidroxi propilamina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión: 235-237°C.

Ejemplo 71.

10 5-(ciclohexil-2,3-dihidroxi-propil-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)/5,4-d/ pirimidina.

Preparada a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y ciclohexil-2,3-dihidroxi propilamina análogamente al Ejemplo 57. Punto de fusión: 221-222°C.

15 Ejemplo 72.

Clorhidrato de 5-(6-hidroxi-hexil-2,3-dihidroxi-propil-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

20 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y 6-hidroxi-hexil-2,3-dihidroxi-propilamina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión 222-224°C.

Ejemplo 73.

Clorhidrato de 5-(3-hidroxi-propil-2,3-dihidroxi-propil-amino)-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

25 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y 3-hidroxi-propilamina análogamente al Ejemplo 57.



folino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 3-hidroxipropil-2,3-di  
hidroxipropilamina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión: 217-220°C.

Ejemplo 74.

5 Diclorhidrato de 5-(2,6-dimetil-piperazino)-7-(1-óxido-  
-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomor  
folino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 2,6-dimetil-piperazina  
análogamente al Ejemplo 57. Punto de fusión: 240-255°C  
10 (con descomposición).

Ejemplo 75.

Diclorhidrato de 5-(2,5-dimetilpiperazino)-7-(1-óxido-tio-  
morfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomor  
folino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina y 2,5-dimetil-piperazina  
15 análogamente al Ejemplo 57. Punto de fusión: 212-213°C.

Ejemplo 76.

5-N-carbamidopiperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo  
[5,4-d]pirimidina.

20 Preparada a partir de diclorhidrato de 5-pipera-  
zino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina y  
cianato de potasio en solución acuosa.

Punto de fusión: 261-264°C.

Ejemplo 77.

25 5-N-formil-piperazino-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirimi-



dina.

Preparado a partir de 5-cloro-7-tiomorfolino-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y monoformilpiperazina análogamente al Ejemplo 57.

5

Punto de fusión: 207-209°C.

Ejemplo 78.

5-N-formil-piperazino-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina.

10 Preparado a partir de 5-cloro-7-(1-óxido-tiomorfolino)-tiazolo/5,4-d/ pirimidina y monoformilpiperazina análogamente al Ejemplo 57.

Punto de fusión: 235-238°C.

15 Los compuestos de la fórmula general I y sus sales pueden ser incorporados también, en combinación con otras sustancias activas, en las formas de 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 a 200 mg.

20 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana, el día 11 de Noviembre de 1.971, con el N° P 21 55 963.7 y el día 5 de Octubre de 1.972, con el N° P 22 48 792.9, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

23.1.73

6 FEB 1973

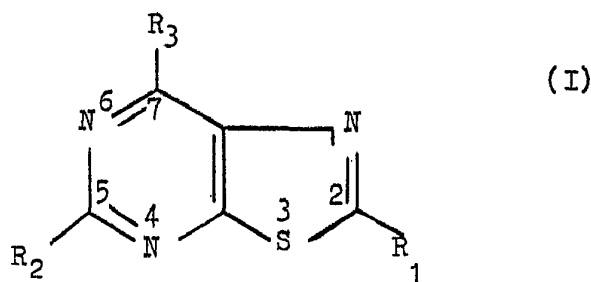
### Reivindicaciones

5 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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas tiazolo[5,4-d]pirimidina de la fórmula general I

10

15



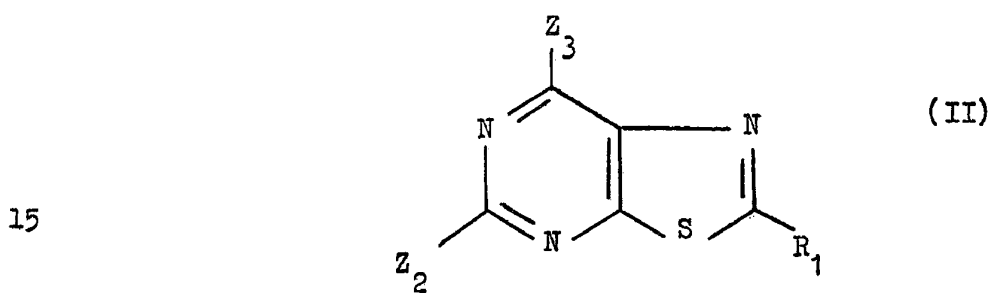
20

25

en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo o alcoholo inferior, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos piperazino o 1,4-diazacicloheptano eventualmente sustituidos en posición 4 por un radical acilo, carbamoilo, bencilo, alcoholo inferior o hidroxialcoholo inferior; grupos morfolino, hexahidro-1,4-oxazepino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolino, hexahidro-1,4-tiazepino, 1-óxido-



-hexahidro-1,4-tiazepino, 1,1-dióxido-hexahidro-1,4-tiaze-  
pino, alcanolamino, dialcanolamino, metoxialcohol-alcanol  
amino, alcohol-alcandiolamino, cicloalcohol-alcandiolami-  
no, alcanol-alcandiolamino o alcoholendiamino, en donde  
5 todos los radicales heterocíclicos arriba citados pueden  
estar sustituidos en el esqueleto carbonado por uno o dos  
radicales alcoholo inferior; así como de sus sales con áci-  
dos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles,  
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de  
10 la fórmula general II



en la que  $R_1$  es como se ha definido inicialmente, uno de  
los radicales  $Z_2$  o  $Z_3$  significa un grupo intercambiable tal  
20 como un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, mercapto, sul-  
finilo o sulfonilo sustituido por un radical alcoholo, ari-  
lo o aralcoholo, y eventualmente el otro de los radicales  
 $Z_2$  o  $Z_3$  representa también uno de los grupos intercambia-  
bles arriba citados o ya posee los significados inicialmen-  
25 te citados para  $R_2$  o  $R_3$ , con una amina de la fórmula gene-

6 FEB 1973

ral III



5 en la que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son como se han definido inicialmente,  
y a continuación, caso de que un grupo imino en un compues  
to de la fórmula general II y/o una amina de la fórmula  
general III estuviese protegido durante la reacción por un  
radical protector, se separa éste; y caso de que de acuer  
10 do con el procedimiento se obtenga un compuesto de la fór  
mula general I con un grupo imino libre, en caso deseado  
se acila éste a continuación y/o se transforma en una sal  
con un ácido orgánico o inorgánico fisiológicamente compa  
tible.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un  
disolvente.

20 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en  
presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a  
cabo a temperaturas entre 0 y 40°C, en el caso en que  $\text{Z}_3$   
represente un átomo de halógeno.

25 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones



1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a  
cabo a temperaturas entre 100 y 200°C, caso de que Z<sub>2</sub> y/o  
Z<sub>3</sub> signifiquen un grupo sulfinilo o sulfonilo sustituido  
por un radical alcoholilo, arilo o aralcoholilo o Z<sub>2</sub> signifi-  
que un átomo de halógeno.

5  
6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo  
a temperaturas entre 150 y 250°C, caso de que Z<sub>2</sub> y/o Z<sub>3</sub>  
signifique un grupo hidroxilo o mercapto sustituido por un  
10 radical alcoholilo, arilo o aralcoholilo.

7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
y 2ª a 6ª, caracterizado porque en calidad de radical pro-  
tector se utiliza un radical acilo, tal como el grupo for-  
milo, acetilo, benzoilo o carboetoxi, y éste se separa  
15 por hidrólisis después de la reacción.

8ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas  
tiazolo[5,4-d]pirimidinas.

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

20 Esta Memoria consta de cuarenta y nueve hojas es



6 FEB 1973

A rectangular postmark stamp with a decorative border. The text '6 FEB 1973' is printed at the top. Below it, there is a central emblem or logo, and at the bottom, the words 'POSTAL ADMINISTRATION' and 'MADRID' are visible.

critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 FEB. 1973

P. A.

Alberto de Elizabete  
Per Poder.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'A. de Elizabete', written over the typed name.

23.1.73

A.R.A.

- 49 -