

1930 OCT 10 1931



26 9512

26 9512

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

en

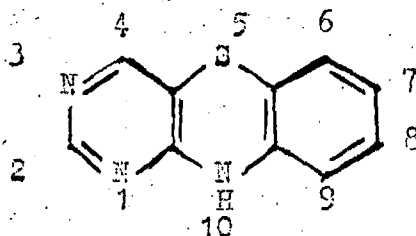
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

" UN METODO PARA LA PRODUCCION DE 2,4-DIAMINO-1,3-DIAZAFENOTIACINA."

Esta invención se refiere a compuestos heterocíclicos y a su fabricación.



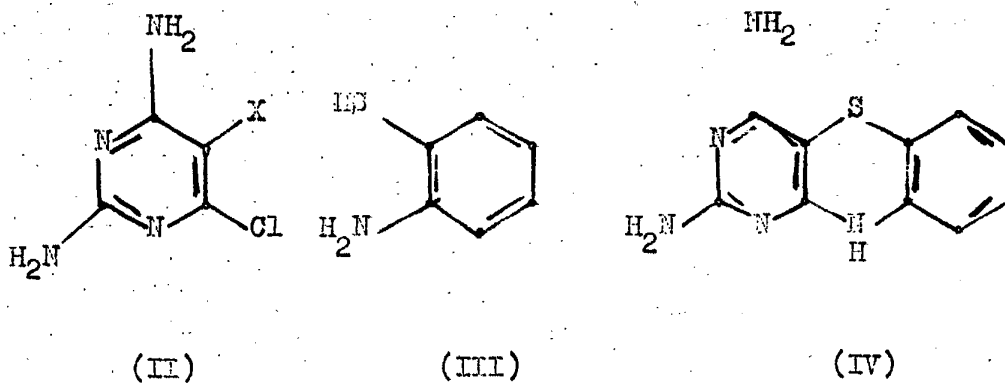
(I)

Los derivados del sistema cíclico de 1,3-diazafenotiacina I son de un valor potencial considerable, estando relacionados con los derivados de la fenotiacina fisiológicamente



activos y con las pirimidinas de anillos condensados biologicamente importantes tales como las purinas, aloxacinas, y pte ridinas. Hasta donde se ha investigado, las 1,3-diazafenotiazinas poseen notable actividad contra un número de especies -  
 5 de bacterias potencialmente patógeas, y algunas, por ejemplo, la 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina, una interesante actividad farmacológica poseen sobre el sistema nervioso central. -  
 Son también valiosos los compuestos químicos intermedios, que son capaces de transformarse en otras sustancias que contie-  
 10 nen el sistema cíclico I.

Actualmente se ha encontrado que se puede hacer reacocionar una 2,4-diamino-5-halógeno-6-cloropirimidina II, con -  
 un 2-aminobencenotiol III, para producir una 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina IV.



En la fórmula II, X es un átomo de bromo o cloro, y -  
 25 en las fórmulas III y IV el anillo de benceno puede estar sustituido, además, con uno o más grupos indiferentes tales como átomos de halógeno u grupos inferior alcoholo o inferior alcoxi.

También se ha encontrado que las 2,4-diamino-5-halógeno-6-cloropirimidinas II, se pueden obtener por tratamiento -  
 30

26 95 12



de la 2,4-diamino-6-cloropirimidina con el halógeno  $X_2$  en una solución tamponada y casi neutra. Por este método se ha preparado la, hasta ahora desconocida, 2,4-diamino-5-bromo-6-cloropirimidina, y se ha obtenido la 2,4-diamino-5,6-dicloropirimidina mucho más satisfactoriamente que por el procedimiento publicado de cloración en ácido clorhídrico diluido. Cada uno de los compuestos de la fórmula II pueden ser empleados en la producción de 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina IV, aunque el mejor con mucho es la 2,4-diamino-5-bromo-6-cloropirimidina.

Resulta preferible halogenar la 2,4-diamino-6-cloropirimidina disuelta en una mezcla de alcohol (tal como metanol) y agua, mejor que en solución puramente acuosa. Para la bromación resulta conveniente un pH 8 aproximadamente. Para la cloración es deseable un pH algo más bajo, siendo conveniente un pH 6-7 aproximadamente. Estas condiciones se mantienen durante la reacción por adición de tampón. El bicarbonato sódico o potásico es satisfactorio y conveniente, pero se puede utilizar cualquier tampón inorgánico no reactivo, tal como un fosfato o carbonato de metal alcalino.

En las 2,4-diamino-5-halógeno-6-cloropirimidinas II, el átomo de cloro en la posición 6 es muy reactivo, mientras que el átomo de bromo o cloro en la posición 5 es relativamente inerte, reaccionando solo bajo condiciones muy favorables; de los grupos funcionales de los 2-aminobencenotioles III, el grupo mercapto es excepcionalmente reactivo como anión (esto es, en condiciones alcalinas). El problema en la producción de las 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacinas IV es, por lo tanto, no solamente conseguir la ciclación entre los reactivos de las fórmulas II y III, sino también conseguirlo unilateralmente en la dirección deseada. Se han encontrado dos juegos al-



ternativos de condiciones para conseguir esta ciclación. Se consideran aquí como diferentes aspectos del mismo método,-- debido a que ambos emplean en el fondo los mismos materiales de partida, y a que en ambos la etapa final se realiza en --  
5 presencia de ácido. (Sin embargo, la interpretación teórica -- precisa de las reacciones químicas no es en ningún modo ---- cierta, y los mecanismos implicados pueden ser diferentes).--

De acuerdo con el primer aspecto del método, se ca--  
10 lientan juntos en solución ácida, una 2,4-diamino-5-halógeno-- -6-pirimidina II y un 2-aminobencenotiol III. (inicialmente, se puede añadir un poco de ácido mineral concentrado para -- llevar la solución a pH 4 aproximadamente; durante la reac-- ción se forma más ácido, de modo que la mezcla puede estar -- finalmente a pH 2 ó aún menor). Se espera que estas condicio--  
15 nes favorezcan la reacción del grupo amino del 2-aminobence-- notiol III con el átomo de cloro en posición 6 de la 2,4-dia-- mino-5-halógeno-6-cloropirimidina II. En principio, por lo -- tanto, debería formarse un 2,4-diamino-5-halógeno-6-(2-mer-- captoanilino)pirimidina V; pero este intermediario no puede  
20 ser aislado y, al alcalinizar, precipita una 2,4-diamino-1,3-- diazafenotiacina IV con excelente rendimiento. Se puede uti-- lizar 2,4-diamino-5-bromo-6-cloropirimidina ó 2,4-diamino-5,6-- -dicloropirimidina, pero la primera proporciona mejores ren-- dimientos.

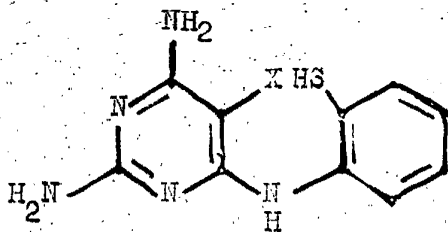
De acuerdo con el segundo aspecto del método, se tra--  
25 ta inicialmente la 2,4-diamino-5-bromo-6-cloropirimidina con un 2-aminobencenotiol III en condiciones alcalinas, para pro-- ducir una 2,4-diamino-6-(2-aminofeniltio)-5-bromopirimidina VI. Seguidamente se calienta este compuesto intermedio en pre--  
30 sencia de ácido, para dar una 2,4-diamino-1,3-diazafenotiáci--



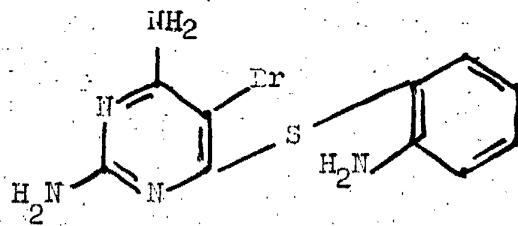
269512

na IV. Es de presumir que el compuesto intermedio de la fórmula VI se isomeriza primeramente en el compuesto intermedio hipotético de la fórmula V, el cual a continuación experimenta la ciclación.

5



(V)



(VI)

10

En estas fórmulas, X y los posibles substituyentes del anillo de benceno, son como se definieron anteriormente.

15

Así se obtiene el mismo producto de la fórmula IV con un rendimiento comparable en ambos aspectos del método.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las temperaturas están en grados cent'igrados.

20

#### EJEMPLO 1

#### 2,4-diamino-5-bromo-6-cloropirimidina.

25

Se disolvieron 15 gramos (0,1 M.) de 2,4-diamino-6-cloropirimidina (P.F. 202<sup>a</sup>), en 300 ml. de metanol acuoso al 50%. Se añadieron 10 g. de bicarbonato sódico. La mezcla se agitó rápidamente y se añadieron 16 g. de bromo en 50 ml. de metanol, gota a gota y durante un periodo de 30 minutos. Cuando se hubo añadido la mitad del bromo, se añadieron 5 g. de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción. Se agitó durante un tiempo total de 1,5 horas. El precipitado floculento se -

30

26 95 1 2



separó por filtración y se lavó con agua. Se recristalizó en agua hirviente para dar 14 gramos de 2,4-diamino-5-bromo-6-cloropirimidina (62% de rendimiento), P.F. 217°.

5

EJEMPLO 2

2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina.

10

Se calentó durante 1-2 horas a 100°, una mezcla de 2,3 gramos (0,01 M.) de 2,4-diamino-5-bromo-6-cloropirimidina, 100 ml. de agua caliente, 1,5 gramos (0,012M) de 2-aminobencenotiol y unas pocas gotas de ácido clorhídrico concentrado. Se obtuvo una solución amarilla transparente al cabo de los 15-30 minutos. Después de enfriar, se separó por filtración un material oleoso ligeramente turbio y el producto precipitó cuando el filtrado transparente se llevó a pH 8-10 por adición de amoníaco. Inmediatamente antes de la neutralización, la solución presentaba un máximo de absorción a 358 m  $\mu$ , el cual desapareció al neutralizar y no fué mostrado por el producto aislado bien como base libre o como su catión.

15

20 Después de la cristalización en acetona del producto impuro húmedo. se obtuvieron 2,1 gramos de 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina (90% de rendimiento) en forma de cristales amarillos que funden a 255-256°.

25

EJEMPLO 3

2,4-diamino-6-(2-aminofeniltio)-5-bromopirimidina.

30

Se añadieron 2,3 gramos (0,01 M) de 2,4-diamino-5-bromo-6-cloropirimidina a una solución de 1,5 gramos (0,012 M) de 2-aminobencenotiol en 80 ml. de etanol conteniendo 4



26 95 1 2

ml. de trietilamina. La mezcla se calentó durante 1-2 horas sobre el baño de vapor. El etanol y la trietilamina se separaron por evaporación. El residuo se lavó primero con éter, y, a continuación, con agua para separar cualquier clorhidrato de trietilamina. El producto, 2,7 gramos de 2,4-diamino-6-(2-aminofeniltio)-5-bromopirimidina (90% de rendimiento), se cristalizó en metanol ó etanol como cristales esponjosos blancos, que fundieron a 175-176º.

10

#### EjemPlo 4

#### Clorhidrato de 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina.

15

20

25

Una suspensión de 7 gramos (0,0224 M) de 2,4-diamino-6-(2-aminofeniltio)-5-bromopirimidina en 100 ml. de etanol se llevó a pH 1-2 por adición de cloruro de hidrógeno etanólico. Después de calentar en un baño de vapor durante 10-20 minutos, se disolvió el sólido blanco cristalino original y puro, para dar primero una solución transparente de color -- amarillo profundo y, a continuación, un precipitado cristalino de color amarillo profundo. Este se recogió y se recristalizó en metanol para dar 5,7 gramos de clorhidrato de 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina (95% de rendimiento), P.F. 330-335º (descompone). Este clorhidrato por disolución y neutralización, proporciona una base idéntica a la obtenida en el Ejemplo 2.

#### EjemPlo 5

#### 2,4-diamino-5,6-dicloropirimidina.

30

Se disolvieron 15 g. (0,1 M) de 2,4-diamino-6-cloro-



269512

pirimidina (P.F. 202<sup>a</sup>), en metanol acuoso al 50%. Se hicieron burbujear muy lentamente 15 g. (0,2 M) de gas cloro (obtenido por reacción de ácido clorhídrico concentrado y permanganato potásico), a través de la solución, la cual se mantuvo a pH -  
5 6 -6,5 por adición de una solución acuosa metanólica de bicar-  
bonato sódico. Al cabo de 1,5 horas se completó la adición se  
parándose un precipitado floculento. El metanol se separó a -  
vacío y, a continuación, se separó el precipitado por filtra-  
ción y se lavó con agua fría y éter. Se recrystalizó dos ve-  
10 ces en acetona acuosa al 20% y, seguidamente, mostró un P.F.-  
215.-217<sup>a</sup>, y finalmente se recrystalizó en metanol-agua al -  
20% para dar 9,2 g. de 2,4-diamino-5,6-dicloropirimidina (50%  
de rendimiento), P.F. 218<sup>a</sup>.

15 EJEMPLO 6

2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina

Se calentó durante dos horas sobre baño de vapor, una  
solución que contenía 1,8 gramos (0,01 M) de 2,4-diamino-5,6-  
20 dicloropirimidina, 1,5 g. (0,012 M) de 2-aminobencenotiol, 50  
ml. de agua y 2 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La solu-  
ción resultante transparente y de color amarillo, se llevó a  
pH 10 por adición de amoníaco acuoso, con lo cual precipitó -  
un sólido pastoso de color amarillo. Este se recrystalizó en  
25 acetona, proporcionando 1,6 g. de sólido amarillo, P.F. 246--  
249<sup>a</sup>, en dos tandas. Una segunda cristalización en acetona --  
proporcionó 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina, P.F. 250.-252<sup>a</sup>,  
idéntica al producto del ejemplo 2.

269512



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la Gran Bretaña, el 12 de Agosto de 1.960, bajo el Número, 27968/60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

5

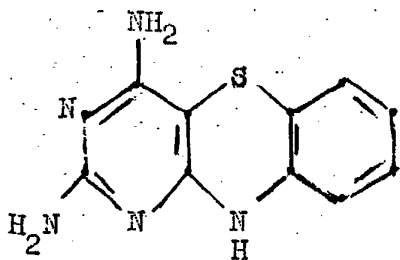
NOTA

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

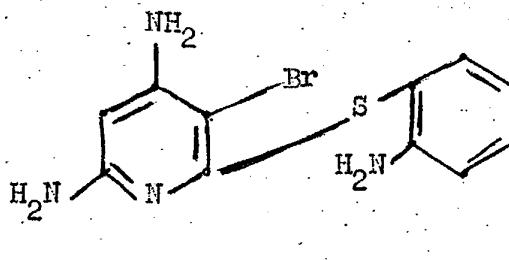
10

1º. - Un método para la producción de una 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina IV, en el cual una 2,4-diamino-6-(2-aminofeniltio)-5-bromopirimidina VI o una mezcla de una 2,4-diamino-5-halógeno-6-cloropirimidina II y un 2-aminobenzenotiol III, se trata con ácido, recuperándose a partir de la mezcla de reacción una 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina IV o una sal ácida de adición de ésta:

15



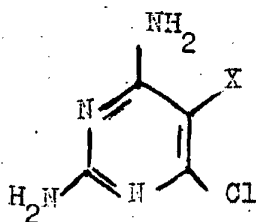
(IV)



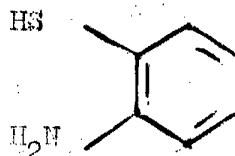
(VI)

20

25



(II)



(III)

30

269512



5

en la fórmula II X es un átomo de bromo o de cloro, y en las fórmulas III, IV y VI el anillo de benceno puede estar sustituido además por uno o más grupos indiferentes tales como átomos de halógeno o grupos alcoholo inferior o alcoxi inferior.

10

2º. - Un método como se indica en el punto 1º, para la producción de 2,4-diamil-1,3-diazafenotiacina, en el cual se trata con ácido la 2,4-diamino-6-(2-aminofeniltio)-5-bromopirimidina o una mezcla de una 2,4-diamino-5-halógeno-6-cloro pirimidina II y 2-aminobenceno-tiol, y se recupera de la mezcla de reacción la 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina o una sal ácida de adición de la misma.

15

3º. - Un método como se indica en el punto 1 o punto 2, en el cual en la fórmula II X es un átomo de bromo.

4º. - Método para la producción de 2,4-diamino-1,3-diazafenotiacina.

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

20

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

Madrid, 21 de Mayo de 1961

F. A.

*[Handwritten signature]*

13.0