

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro, de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO	<b>47 2162</b>
FECHA DE PRESENTACION	28 de Julio de 1978

AI

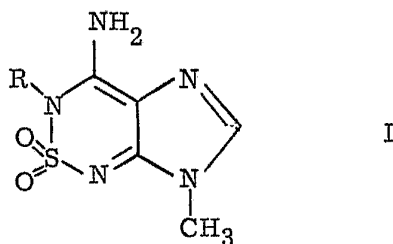
5 FEB. 1978

PATENTE DE INVENCIÓN

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07D//AGAK</b>	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCIÓN "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS METILADOS DE 5,5-DIOXIDO DE 7-AMINO-3H-4H-IMIDAZO [2,3-c] (1,2,6) TIA-DIAZINA".		
71 SOLICITANTE (S) Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Serrano, 117. Madrid-6		
72 INVENTOR (ES) Carmen Ochoa de Ocáriz Herrero y Manfredo Stud Schlüter		
73 TITULAR (ES) Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
74 REPRESENTANTE Javier Trueba Gutiérrez		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de ciertos derivados metilados de 5,5-dióxido de 7-amino-3H-4H-imidazo [2,3-c] (1,2,6) tiadiazina, caracterizados por la fórmula general siguiente:



15 en la que R representa hidrógeno o alquilo inferior, tal como metilo.

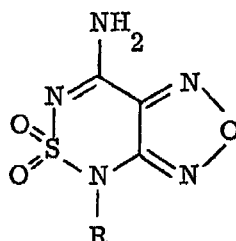
Estos compuestos, que hasta ahora eran desconocidos en la bibliografía científica, pueden ser de interés como agentes de utilidad quimioterapéutica, dada su analogía estructural con los derivados metilados de las bases púricas que entran a formar parte de los ácidos nucleicos. También pueden ser de interés como productos de partida para la síntesis de derivados más complejos.

20 El procedimiento de obtención de los compuestos a que se refiere esta invención se caracteriza por la utilización sucesiva de tres etapas de reacción que conducen, a su vez, a productos aprovechables en sí mismos, bien por sus actividades biológicas o por ser susceptibles de transformaciones estructurales posteriores.

25 Las tres etapas de reacción que caracterizan el procedimiento de esta invención son:

30 Etapa 1a.: Reacción entre derivados de 5,5-dióxido de 7-amino-4H-furazano [3,4-c] (1,2,6) tiadiazina, de fórmula general II (en la que el sustituyente R tiene la significación antes indicada) con metilamina

35



II

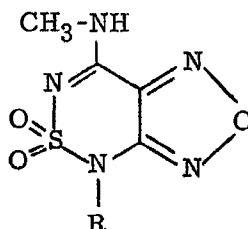
40

Algunos de estos compuestos han sido objeto de una patente presentada en el Servicio de Patentes, Concursos y Explotación de Recursos del C.S.I.C. (Serrano, 117), en Julio de 1978.

45

En esta primera etapa, al operar en las condiciones que se indican e ilustran como preferidas, aunque no limitativas de la invención, más adelante, tiene lugar la formación del derivado 7-metilamínico correspondiente de fórmula III, en la que R tiene la significación indicada anteriormente.

50

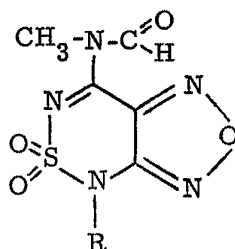


III

55

Etapa 2a.: Reacción de los compuestos de fórmula III, obtenidos en la etapa anterior, con ácido fórmico en anhídrido acético, para dar los correspondientes formil derivados de fórmula general IV

60



IV

65

Etapa 3a.: Reducción de los compuestos de fórmula IV obtenidos en la etapa segunda, empleando un agente reductor adecuado, tal como H<sub>2</sub>, Zn en medio ácido, con lo que se consigue la apertura del

ciclo de furazano y la posterior e inmediata ciclación del anillo de purina por calefacción prolongada en medio de ácido acético glacial, o mediante recursos similares, para dar los correspondientes derivados metilados de la imidazo-tiadiazina (I).

Las condiciones experimentales que se dan a continuación en forma de Ejemplos para ilustrar la esencialidad de la invención no deben nunca considerarse como limitativas de la misma.

Ejemplo 1

75

Etapa 1a. :

5, 5-Dióxido de 7(N-metilamino)-4H-furazano [3, 4-c] (1, 2, 6) tiadiazina (III: R = H).

80

Se disuelve 1 g de 5, 5-dióxido de 7-amino-4H-furazano [3, 4-c] (1, 2, 6) tiadiazina en 50 ml de metilamina al 40% y se agita la solución durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se evapora a sequedad bajo presión reducida; el residuo se disuelve en agua desionizada y la solución se pasa a través de una columna de resina Amberlita IR-120 (H<sup>+</sup>) de 50 ml, se eluye con agua desionizada y el eluato se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se recristaliza de agua, obteniéndose 0, 8 g (74% de la cantidad teórica) de producto, en forma de prismas amarillos. P.f. 237°C (desc.).

85

Análisis: Calc. para C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: C, 23, 63%; H, 2, 46%; N, 34, 48%.

Encontrado: C, 23, 90%; H, 2, 72%; N, 34, 31%.

Etapa 2a. :

90

5, 5-Dióxido de 7(N-metilformamido)-4H-furazano [3, 4-c] (1, 2, 6) tiadiazina (IV: R = H)

95

A 20 ml de una solución equimolecular de ácido fórmico del 98 por cien y anhídrido acético recientemente destilado, enfriada a 0°C, se añade 1 g de 5, 5-dióxido de 7(N-metilamino)-4H-furazano [3, 4-c] (1, 2, 6) tiadiazina.

La mezcla se agita durante tres días a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se evapora la solución a sequedad, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C; el residuo sólido obtenido se lava bien con etanol absoluto y éter sulfúrico seco, obteniéndose 1 g (90% de la can-

100 tidad teórica) del compuesto IV. P.f. 215°C.  
Análisis: Calc. para  $C_3H_5N_5O_4S$ : C, 25,90%; H, 2,18%; N, 30,30%.  
Encontrado: C, 26,10%; H, 2,46%; N, 30,50%.

Etapa 3a.:

105 5,5-Dióxido de 7-amino-3-metil-4H-imidazo [2,3-c] (1,2,6) tiadiazina  
(I: R = H)

A una solución de 1 g de 5,5-dióxido de 7(N-metilformamido)-4H-furazano [3,4-c] (1,2,6) tiadiazina en 15 ml de ácido acético glacial se añaden, en porciones, 2 g de cinc en polvo, y la mezcla se mantiene a reflujo durante 2 horas. Se filtra el acetato de cinc formado en la reacción, y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida; al residuo siruposo se añade agua, cristalizando entonces la sal de cinc del producto. La sal se disuelve en agua, se añade sulfuro sódico, precipita el sulfuro de cinc, que se elimina por filtración. Se acidula la solución con unas gotas de ácido clorhídrico, cristalizando 0,3 g (40% de la cantidad teórica) del compuesto Ia en forma de agujas blancas. P.f. 272°C (desc.)

115 Análisis: Calc. para  $C_3H_7O_2N_5S$ : C, 29,85%; H, 3,50%; N, 34,82%.  
Encontrado: C, 29,58%; H, 3,59%; N, 34,56%.

Ejemplo 2

Etapa 1a.:

120 5,5-Dióxido de 7(N-metilamino)-4-metil-furazano [3,4-c] (1,2,6) tiadiazina  
(III: R =  $CH_3$ ).

Se disuelve 1 g de 5,5-dióxido de 7-amino-4-metil-furazano [3,4-c] (1,2,6) tiadiazina en 50 ml de metilamina al 40%, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución resultante se evapora a sequedad bajo presión reducida; el residuo se recrystaliza de agua obteniéndose 0,6 g (56% de la cantidad teórica) del producto deseado, en forma de agujas blancas. P.f. 215°C.

125 Análisis: Calc. para  $C_5H_7N_5O_3S$ : C, 27,65%; H, 3,24%; N, 32,25%.  
Encontrado: C, 27,43%; H, 3,05%; N, 31,98%.

130 Etapas 2a. y 3a.:

5,5-Dióxido de 7-amino-3-metil-6-metil-imidazo [2,3-c] (1,2,6) tiadiazina  
(I: R =  $CH_3$ ).

Operando en las mismas condiciones que en el ejemplo 1 para preparar el derivado formilado.

135 Se hace reaccionar 1 g de 5, 5-dióxido de 7(N-metilamino)  
-4-metil-furazano [3, 4-c] (1, 2, 6) tiadiazina en las mismas condiciones  
que se empleaban para 5, 5-dióxido de 7(N-metilamino)-4H-furazano [3, 4-c]  
(1, 2, 6) tiadiazina en el ejemplo 1, obteniéndose el derivado formilado co-  
rrespondiente en forma de sirupe, que no se logró cristalizar. Se conti-  
140 núa la reducción de dicho sirupe empleando las mismas condiciones que  
en el ejemplo 1 para reducir el derivado formilado, llegándose por recris-  
talización en agua a 0, 45 g de I. (45% de la cantidad teórica). P.f. 260°C.  
Análisis: Calc. para  $C_6H_9O_2N_5S$ : C, 33, 48%; H, 4, 21; N, 32, 55%.  
Encontrado: C, 33, 62%; H, 4, 36%; N, 32, 31%.

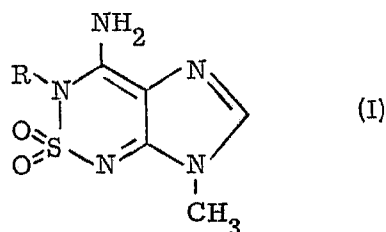
145 En resumen, la patente de invención que se solicita deberá  
recaer sobre las siguientes

#### REIVINDICACIONES

150 Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad  
y explotación exclusiva de:

1) "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE DERIVADOS METILADOS DEL 5, 5-DIOXIDO DE 7-AMINO-3H-  
4H-IMIDAZO [2, 3-c] (1, 2, 6) TIADIAZINA" de fórmula general (I)

155

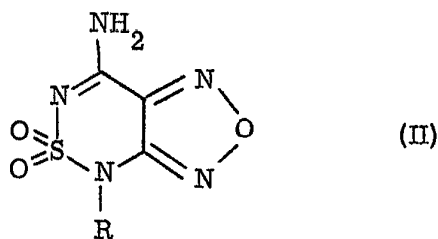


160

en la que R representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con especial  
referencia al grupo metilo. El cual procedimiento supone la realización  
de las tres etapas siguientes:

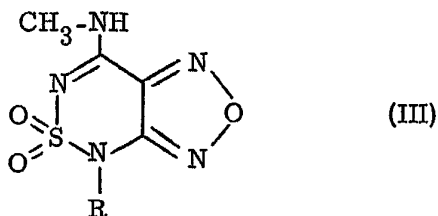
165 Etapa 1a.: Reacción entre un derivado de 5, 5-dióxido 7-  
amino-4H-furazano [3, 4-c] (1, 2, 6) tiadiazina de fórmula general (II)

170



en la que R tiene la significación indicada, con metilamina para dar el derivado 7-metilamínico correspondiente de fórmula (III)

175

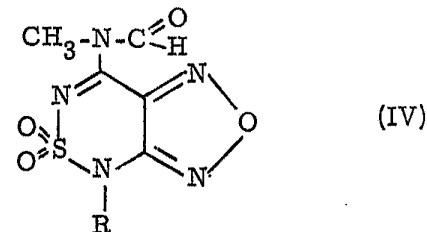


en la que R tiene la significación indicada anteriormente.

180

Etapa 2a.: Reacción de los compuestos de fórmula III obtenidos en la primera etapa con ácido fórmico en anhídrido acético, para dar los correspondientes formil derivados de fórmula general (IV)

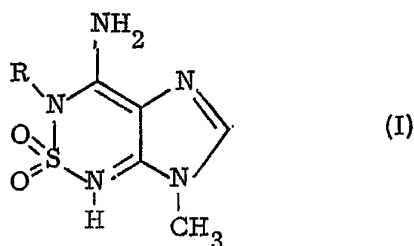
185



190

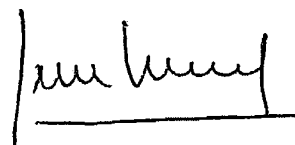
Etapa 3a.: Reacción de los compuestos de fórmula IV obtenidos en la etapa segunda, con cinc en medio acético y calefacción prolongada, para dar los correspondientes derivados metilados de fórmula general (I)

195



200 en la que R representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con especial  
referencia al grupo metilo.

2) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
DERIVADOS METILADOS DEL 5,5-DIOXIDO DE 7-AMINO-3H-4H-  
IMIDAZO [2,3-c] (1,2,6) TIADIAZINA", tal y como se describe en el  
205 cuerpo de esta memoria y reivindicaciones, que consta de ocho páginas  
escritas por una sola cara.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a horizontal line at the bottom, positioned on the right side of the page.