

442144

Int. Cl.: C07D/A61K



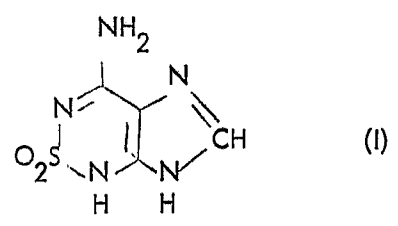
PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional, a favor del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cierva" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con domicilio en Calle de Serrano, 150, Madrid. (Inventores: D. Guillermo García Muñoz, Dña. Carmen Ochoa de Ocariz Herrero y D. Manfredo Stud - Schlüter), por un "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 5,5-DIOXIDO DE 7-AMINO-3H, 4H-IMIDAZO [4,5-c] [1, 2, 6] TIADIAZINA", según la siguiente

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de 5,5-dioxido de 7-amino-3H, 4H-imidazo [4,5-c] [1, 2, 6] tiadiazina (I)





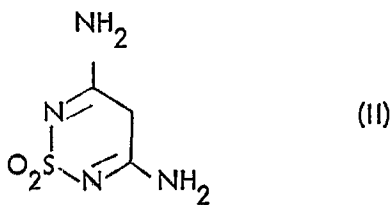
Este compuesto I, que era desconocido hasta ahora en la bibliografía científica, puede ser de interés como agente diurético y como producto de partida para la síntesis de derivados más complejos de posible utilidad terapéutica.

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

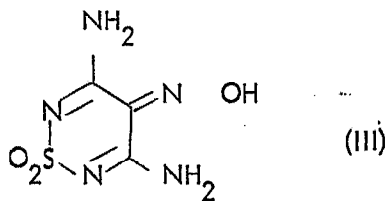
Descripción del procedimiento

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

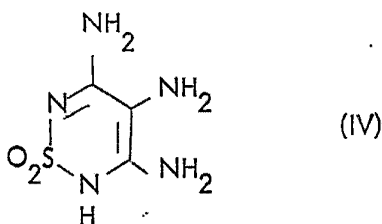
Etapa 1a.: Reacción entre 1, 1-dioxido de 3,5-diamino-4H-1, 2, 6-tiadiazina (II) con nitrito sódico y ácido acético.



Al operar en las condiciones que se indican e ilustran como preferidas más adelante, tiene lugar la formación de 1, 1-dioxido de 3,5-diamino-4-hidroxiimino-4H-1, 2, 6-tiadiazina (III)



Etapa 2a.: Reducción del compuesto III, obtenido en la etapa primera, con ditionito sódico en disolución alcalina, para dar 1, 1-dioxido de 3, 4, 5-triamino-6H-1,2,6-tiadiazina (IV).





Etapa 3a.: Tratamiento del compuesto IV, obtenido en la etapa segunda, con ditioformiato potásico en medio acuoso, para dar 5,5-dioxido de 7-amino-3H, 4H-imidazo [4,5-c] [1, 2, 6] tiadiazina (I).

45 Las condiciones experimentales que se dan a continuación para ilustrar la esencialidad de la invención no deben nunca considerarse como limitativas de la misma.
1,1-Dioxido de 3,5-diamino-4-hidroxiimino-4H-1, 2, 6-tiadiazina (III)

A una disolución, enfriada con baño de hielo, de 26,56 g de 1,1-dioxido de 3,5-diamino-4H-1, 2, 6-tiadiazina (II) y 11,3 g de nitrito sódico en 164 ml de hidróxido sódico 1N, se añaden gota a gota y con agitación 20 g de ácido acético glacial.
50 Terminada la adición se retira el baño de hielo y la agitación se continúa durante 3 horas. Se acidula con ácido clorhídrico concentrado y la disolución se enfría en nevera. De esta manera cristaliza el compuesto III como un sólido amarillo que se recrystaliza de -
agua, punto de fusión 265°C.

1,1-Dioxido de 3, 4, 5-triamino-6H-1, 2, 6-tiadiazina (IV)

55 A una disolución de 22,4 g de la oxima III en 670 ml de hidróxido sódico 1N se añaden, en pequeñas porciones, 85 g de ditionito sódico ($S_2O_4Na_2 \cdot 2H_2O$). Finalizada la adición se acidula con ácido acético glacial hasta pH 5 y la disolución se deja a temperatura ambiente durante 12-16 horas. De esta manera cristaliza la triamina IV, que se purifica por recrystalización de agua, punto de fusión 198-200°C (descomp.).

60 5,5-Dioxido de 7-amino-3H, 4H-imidazo [4,5-c] [1, 2, 6] tiadiazina (I)

Una suspensión de 4 g de la triamina IV en 500 ml de agua a 40°C se trata con 6 g de ditioformiato potásico y la mezcla se deja en reposo durante 7 horas. Pasado este tiempo se acidula con ácido acético glacial y se filtra. El filtrado se concentra a vacío hasta un volumen de 60 ml y a continuación se calienta a reflujo durante 7 horas.
65 La disolución se hierve con carbón activo durante 5 minutos, se filtra, se deja enfriar y se acidula (pH ~ 1) con ácido clorhídrico. Por enfriamiento en nevera precipita I que se recrystaliza de agua para dar un sólido amarillo de punto de fusión 290°C (descomp.).

En resumen, la siguiente invención deberá recaer sobre las siguientes

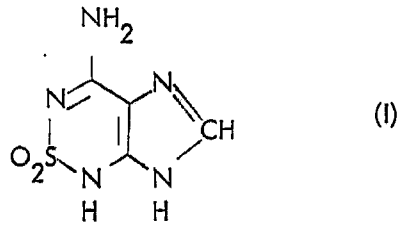
70

REIVINDICACIONES

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



75 1) "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 5,5-DIOXIDO DE 7-AMINO
-3H, 4H-IMIDAZO 4,5-c 1, 2, 6 TIADIAZINA" (I)

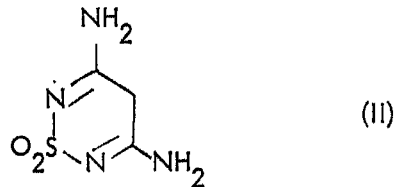


80

el cual procedimiento supone la realización de las tres etapas de reacción siguiente:

Etapa 1a.: Reacción entre 1,1-dioxido de 3,5-diamino-4H-1, 2, 6-tiadia-
zina (II) con nitrito sódico y ácido acético.

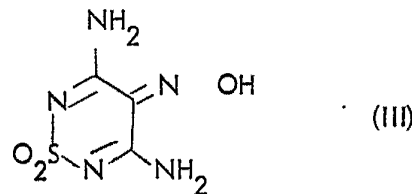
85



90

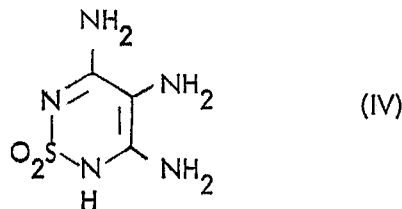
Al operar en medio alcalino, tiene lugar la formación de 1,1-dioxido de
3,5-diamino-4-hidroxiimino-4H-1, 2, 6-tiadiazina (III)

95



Etapa 2a.: Reducción del compuesto III, obtenido en la etapa primera con
ditionito sódico en disolución alcalina, para dar 1,1-dioxido de 3,4,5-triamino-6H-
-1, 2, 6-tiadiazina (IV).

100

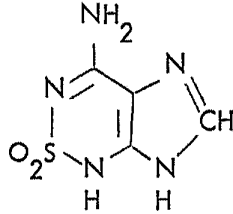


105

Etapa 3a.: Tratamiento del compuesto IV, obtenido en la etapa segunda con
ditiocarbato potásico en medio acuoso, para dar 5,5-dioxido de 7-amino-3H, 4 H-imi-



dazo 4,5-c 1, 2, 6-tiadiazina. (I)



110

2) "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 5,5-DIOXIDO DE 7-AMINO-3H, 4H-imidazo [4,5-c] [1, 2, 6] TIADIAZINA", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 5 páginas escritas por una sola cara.