

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES 47 21 63 A1
FECHA DE PRESENTACION
28 de Julio de 1978

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

5 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
------------------------------	----------	---------

54 FECHA DE PUBLICIDAD	55 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D/AGAK	56 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

57 TITULO DE LA INVENCION
"UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 5,5-DIOXIDO DE 7-AMINO-2H-4H-vic-triazolo [4,5-c] (1,2,6) TIADIAZINA".

71 SOLICITANTE (S)
Consejo Superior de Investigaciones Cientificas

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Serrano, 117. Madrid-6.

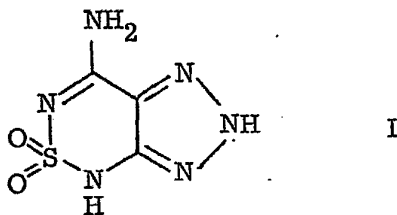
72 INVENTOR (ES)
Guillermo García Muñoz, Carmen Ochoa de Ocáriz Herrero y Manfredo Stud

73 TITULAR (ES)
Consejo Superior de Investigaciones Cientificas

74 REPRESENTANTE
Javier Trueba Gutiérrez

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 5, 5-dióxido de 7-amino-2H-4H-vic-triazolo [4, 5-c] (1,2,6) tiadiazina



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

El compuesto I es un bioisómero de la base púrica isoguanina, en el que el grupo -CO- de la isoguanina se ha sustituido por su conocido agrupamiento bioisómero -SO₂-, y el grupo =CH- de dicha base se ha sustituido por el -NH-, siguiendo el criterio de isoelectronicidad de Langmuir.

La bioequivalencia del primer tipo de sustitución está ampliamente documentada, y evita la consideración de ejemplos en esta memoria, aunque conviene recordar que la equivalencia del CO por el SO₂ se demostró por primera vez entre el ácido p-aminobenzoico y la sulfanilamida.

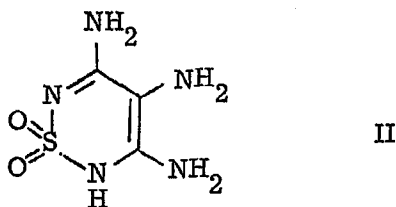
Esta patente viene a complementar a las registradas con los números 442.744 y 459.524, de los mismos autores, en las que se patentan procedimientos de obtención de 5, 5-dióxido de 7-amino-3H-4H-imidazo [4, 5-c] (1, 2, 6) tiadiazina y 5, 5-dióxido de 7-hidroxi-3H-4H-imidazotiadiazina, asimismo análogos estructurales de las bases púricas que entran a formar parte de los ácidos nucleicos.

El procedimiento de obtención del compuesto a que se refiere esta invención se caracteriza por la utilización sucesiva de dos etapas

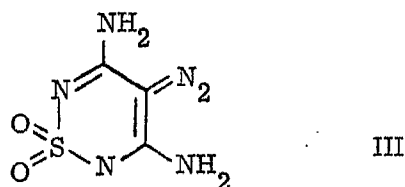
35 de reacción conducentes, a su vez, a productos aprovechables en sí mis-
mos, bien por sus actividades biológicas o por ser susceptibles de trans-
formaciones estructurales posteriores.

Las dos etapas de reacción que caracteriza el procedimien-
to de esta invención son:

40 Etapa 1a.: Reacción entre 1,1-dióxido de 3,4,5-triamino-
1,2,6-tiadiazina (II) con nitrito sódico y un ácido tal como el ácido acéti-
co



Al operar en las condiciones que se indican e ilustran como
preferidas, aunque no limitativas de la invención, más adelante, tiene lu-
gar la formación de 1,1-dióxido de 3,5-diamino-4-diazo-4H-1,2,6-tiadia-
zina (III)



55

Etapa 2a.: Disolución o suspensión del compuesto III, ob-
tenido en la etapa primera, en agua, soluciones alcalinas, etanol, metanol
o cualquier otro disolvente orgánico adecuado, conduce a la ciclación es-
pontánea del mismo, para dar 5,5-dióxido de 7-amino-2H-4H-vic-triazolo
[4,5-c] (1,2,6) tiadiazina (I).

En general, los rendimientos obtenidos son excelentes y el
producto obtenido suficientemente puro.

65 Las condiciones experimentales que se dan en los ejemplos
siguientes para ilustrar la esencialidad de la invención no deben nunca con-
siderarse como limitativos de la misma.

Ejemplo nº 1

Etapa 1a.:

1,1-Dióxido de 3,5-diamino-4-diazo-4H-1,2,6-tiadiazina (III)

70

A una solución, enfriada en baño de hielo, de 2,5 g de 1,1-dióxido de 3,4,5-triamino-1,2,6-tiadiazina y 1,53 g de nitrito sódico en 15 ml de hidróxido sódico 1N, se añade gota a gota y bajo agitación, ácido acético glacial hasta pH 5.

75

El precipitado amarillo aparecido durante la adición se recoge por filtración, se lava repetidas veces con agua y se seca sobre cloruro cálcico, obteniéndose 2,25 g (84% de la cantidad teórica) del producto deseado. P.f. 218°C.

Análisis: Calc. para $C_3H_4N_6O_2S$: C, 19,15%; H, 2,14%; N, 44,62%

Encontrado: C, 19,03%; H, 2,34%; N, 44,72%.

80

Etapa 2a.:

5,5-Dióxido de 7-amino-2H-4H-vic-triazolo [4,5-c] (1,2,6) tiadiazina (I)

85

Una disolución de 1 g del diazocompuesto III en 50 ml de agua hirviendo se enfrían en nevera durante la noche para dar por cristalización el compuesto I en forma de escamas amarillas (forma anhidra) o en forma de agujas amarilla (forma monohidratada) con un rendimiento del 80% de la cantidad teórica. P.f. de la forma anhidra: 237-238°C.

P.f. de la forma monohidratada: 227-228°C.

Análisis: Calc. para $C_3H_4N_6O_2S$: C, 19,15%; H, 2,14%; N, 44,62%.

Encontrado: C, 19,09%; H, 2,14%; N, 44,69%.

90

Ejemplo nº 2

Etapa 1a.: Se procede como en el ejemplo nº 1.

Etapa 2a.:

5,5-Dióxido de 7-amino-2H-4H-vic-triazolo [4,5-c] (1,2,6) tiadiazina

95

Se procede como en el ejemplo nº 1 para la obtención del compuesto III. Posteriormente, 1 g de III se suspende en 50 ml de agua y se abandona en suspensión durante varios días. Lentamente va desapareciendo el compuesto III, que se encontraba en forma pulverulenta y van apareciendo las agujas amarillas correspondientes al compuesto I en su forma monohidratada.

100 Ejemplo nº 3

Etapa 1a.: Se procede como en el ejemplo nº 1.

Etapa 2a.:

5, 5-Dióxido de 7-amino-2H-4H-vic-triazolo [4, 5-c] (1, 2, 6) tiadiazina

105 El compuesto III se disuelve en etanol a reflujo y posterior enfriamiento y adición de éter de petróleo conduce, por precipitación, al compuesto I, en su forma anhidra, la mayoría de las veces.

Ejemplo nº 4

Etapa 1a.: Se procede como en el ejemplo nº 1.

110 Etapa 2a.: El compuesto III se disuelve en metanol a reflujo; una vez enfriada la solución, se añade éter de petróleo hasta precipitación del compuesto I en forma anhidra la mayoría de las veces.

Ejemplo nº 5

Etapa 1a.: Se procede como en el ejemplo nº 1.

115 Etapa 2a.: El compuesto III se disuelve en una solución de hidróxido sódico 1N, posterior neutralización con ácido conduce a la cristalización del compuesto I en forma anhidra o monohidratada, indistintamente.

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

120

REIVINDICACIONES

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

125

1) "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL 5, 5-DIOXIDO DE 7-AMINO-2H-4H-vic-TRIAZOLO [4, 5-c] (1, 2, 6) TIADIAZINA", caracterizado porque el 1, 1-dióxido de 3, 4, 5-triamino-1, 2, 6-tiadiazina se hace reaccionar con nitrito sódico en medio ácido y el producto así obtenido y aislado se somete a ciclación.

130

2) "UN PROCEDIMIENTO SEGUN LA REIVINDICACION 1a.," caracterizado porque el ácido empleado en las reacciones con nitrito sódico es el ácido acético.

135 3) "UN PROCEDIMIENTO SEGUN LAS REIVINDICACIONES 1a. y 2a.", caracterizado porque la ciclación espontánea del 1,1-dióxido de 3,4,5-triamino-1,2,6-tiadiazina inicialmente formado se lleva a cabo por simple disolución del compuesto en agua.

140 4) "UN PROCEDIMIENTO SEGUN LAS REIVINDICACIONES 1a. y 2a.", caracterizado por que la ciclación espontánea del 1,1-dióxido de 3,4,5-triamino-1,2,6-tiadiazina inicialmente formado, se lleva a cabo por disolución en un medio alcohólico, tal como metanol o etanol, o en un disolvente orgánico incapaz de reaccionar por sí mismo con los grupos existentes en la molécula.

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

Jan Kury