

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	NUMERO	4 5 7 9 1 1	10 A 1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	1 8 ABR. 1977	

PATENTE DE INVENCION

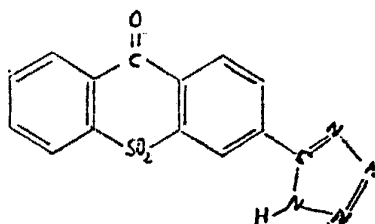
60 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3-(5-TETRAZOLIL) TIOXANTONA 10, 10 DIOXIDO"		
70 SOLICITANTE (S) PRODES, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE C/. Trabajo, s/nº, SAN JUSTO DESVERN (Barcelona)		
72 INVENTOR (ES) D. JUAN PI SALLEN		
73 TITULAR (ES) PRODES, S.A.		
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

7 DIC. 1977

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente tiene por objeto un procedimiento para la obtención del 3-(5-tetrazolil) tioxantona 10,10 dióxido de fórmula:

5.

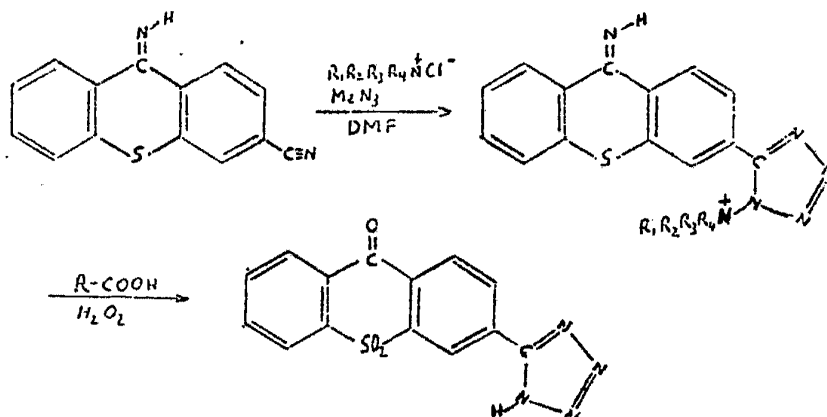


caracterizado por hacer reaccionar la 3-ciano-tioxantonimina con una azida inorgánica para dar lugar a la 3-(5-tetrazolil) tioxantonimina, la cual se somete a una oxidación en medio ácido que provoca simultáneamente la hidrólisis del grupo imino a cetona y la oxidación del sulfuro a sulfona.

10.

La reacción tiene lugar según el siguiente esquema:

15.



20. $R_1, R_2, R_3, R_4 = H, \text{alquil o fenil, pudiendo ser bien todas iguales, una parte o todos distintos. Me = Na, Li. R = H, alquil.}$

En el primer estudio de la reacción, se hace reaccionar la 3-ciano-tioxantonimina con una azida inorgánica tal como la de sodio, litio o amonio. Esta reacción se ve favorecida en razón de su mecanismo si el catión es de tipo ácido como sucede con el amonio, o por la presencia de un ácido de Lewis p.e. BF_3 . Ello hace que tengan también singular aplicación, azidas de alquil amonio, p.e. trimetil amonio o tetrametil amonio entre otras, e incluso de anilino. Estas azidas no se introducen directamente en la mezcla de reacción, sino que pueden obtenerse "in situ", como consecuencia de una reacción de doble descomposición entre la azi-

25.

- da de sodio y el cloruro del catión correspondiente. Como disolventes se emplean entre otros, dimetil sulfóxido o N,N dimetil formamida, sin embargo es esta última la de mayor uso gracias a una mayor facilidad de eliminación como consecuencia de tener un punto de ebullición también inferior.
5. Este procedimiento de introducción del grupo 5-tetrazolil, presenta la ventaja de dar excelentes rendimientos y es fácilmente adaptable a escala industrial.
- La 3-(5-tetrazolil) tioxanton imina en su forma ácida no se aisla al final de la reacción; sino que mediante la adición del crudo sobre un exceso de cloroformo, se consigue retener en solución tanto la 3-ciano tioxanton imina no reaccionada, así como los restos salinos, logrando precipitar únicamente la sal correspondiente de la 3-(5-tetrazolil) tioxanton imina con un elevado grado de pureza.
10. Por otra parte, las condiciones bajo las que se efectúa el segundo paso, nos permiten liberar dicha forma ácida directamente, al obtener el producto final.
15. En este último paso de la síntesis, se oxida el sulfuro a sulfona con un perácido alifático, peracético o perbórmico, en general no obstante se emplea la mezcla ácido acético/peróxido de hidrógeno al 30%.
20. Esta reacción resulta singularmente ventajosa, ya que a la vez que introducimos la función sulfona se elimina el grupo cetimino bajo las mismas condiciones; lo que nos conduce directamente a la 3-(5-tetrazolil) tioxantona 10,10 dióxido.
- Las sales farmacéuticamente aceptables del tetrazol, se pueden preparar mediante un procedimiento convencional, por ejemplo - neutralizando la forma ácida con una base de Brønsted que nos aporte la especie iónica adecuada, o por doble descomposición de una sal del tetrazol con otra portadora del catión farmacéuticamente deseable. Entre las bases empleadas cabe citar, la -
25. etanol amina, bicarbonatos y en general las que contengan los cationes amonio o de metales alcalinos y alcalino térreos.
30. Los procesos de doble descomposición pueden desarrollarse, bien en solución o en una columna de intercambio iónico de tipo aniónico a través de la cual se hace pasar una solución que contenga

una sal de tetrazol, mientras que la resina aporta el catión adecuado.

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento objeto de la presente invención:

5. Ejemplo 1)

Preparación de 3-(5-tetrazolil) tioxantona imina).

- 6,100 grs. (25 mmol.) de 3-ciano tioxantona imina (1) se añaden sobre una mezcla de 1,750 grs. (27 mmol.) de azida de sodio y 2,400 grs. (27 mmol.) de clorhidrato de trimetil amonio en 30 ml. de N,N'dimetilformamida anhidra ; el sistema que se mantiene protegido de la humedad se calienta hasta una temperatura de 90°C manteniendo una buena agitación. La reacción se deja en estas condiciones hasta completar el tiempo de 6 horas. A continuación se deja enfriar y se filtra, lavando el precipitado salino con dos series de 10 ml. de DMF anhidra cada una. El conjunto de lavados se reúne con la solución principal y después, se añaden gota a gota sobre 500 ml. de cloroformo anhidro mientras se agita vigorosamente, con ello aparece un precipitado de color amarillo verdoso y aspecto floculento que, una vez filtrado se lava nuevamente con 20 ml. de cloroformo por dos veces.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Finalmente el producto se seca al vacío hasta peso constante, con lo que se obtiene un total de 7,780 grs. de la sal de trimetil amonio correspondiente a la 3-(5-tetrazolil) tioxantona imina; que por cromatografía en capa fina sobre sílica gel (metanol/cloroformo 20:80) muestra una ausencia total de la 3-ciano tioxantona imina de partida.

Preparación de la 3-(5-tetrazolil) tioxantona 10,10 dióxido

- 5 gr. (1,1 mmol.) de la sal de trimetil amonio de la 3-(5-tetrazolil) tioxantona imina se añaden a una solución de 6 ml. de agua oxigenada del 30% en 60 ml. de ácido acético glacial. El sistema se aisla de la acción de la luz y se calienta a reflujo durante 4 horas, al enfriar aparecen 2,500 grs. de unos cristales amarillos de 3-(5-tetrazolil) tioxanton 10,10 dióxido, que se filtran y lavan con dos series de 10 ml. de ácido acético primero, y después con otras dos de 10 ml. de eter.
- 30.

Este producto aparece puro por cromatografía en capa fina sobre placa de sílica gel (Merck, 60-F 254) al eluir con una mezcla de éter, metanol y ácido acético (80+10+10) con $R_f = 0,47$. Se ha caracterizado además por su punto de fusión (244-246°C con descomposición) y su espectro de infrarrojo, tanto en su forma ácida como para la sal sódica.

5. Una segunda serie del producto puede obtenerse al añadir gota a gota la solución acética de aguas madres y lavados, sobre 200 ml. de agua. De esta forma se recuperan 0,900 grs. en forma de un polvo microcristalino de color amarillento. Este producto si bien resulta cromatográficamente impuro se puede purificar mediante una recristalización de una mezcla acético/agua 10:1.

10. La sal sódica se puede preparar al añadir sobre una disolución de 3-(5-tetrazolil) tioxantona 10,10 dióxido en metanol, una solución acuosa estequiométrica de bicarbonato sódico; eliminando después el disolvente a presión reducida.

15. I.R : (KBr) ν_{\max} 3510, 3600-3200 (envolvente), 3100-2980, 2950-2100, 1675, 1610, 1590, 1570, 1440, 1305-1280, 1240, 1150, 1130, 1070, 1005, 925, 760, 740 y 665 cm^{-1} .

20. I.R : sal sódica monohidrato, (KBr) ν_{\max} 3650-2600, (envolvente), 1670, 1605, 1590, 1570, 1440, 1415, 1305-1280, 1230, 1160-1150, 1120, 1050, 1030, 925, 865, 820, 750, 710 y 660 cm^{-1} .

Ejemplo 2)

Preparación de la 3-(5-tetrazolil) tioxantona imina.

25. 1,180 grs. (5 mmol) de 3-ciano tioxantona imina (1) se mezclan con 0,361 grs. (5,4 mmol.) de azida de sodio y 0,742 grs. (5,4 mmol.) de clorhidrato de trietilamonio en 6 ml. de DMF anhidra, en un sistema protegido de la humedad. La mezcla se calienta a una temperatura de 105°C durante 4 horas.

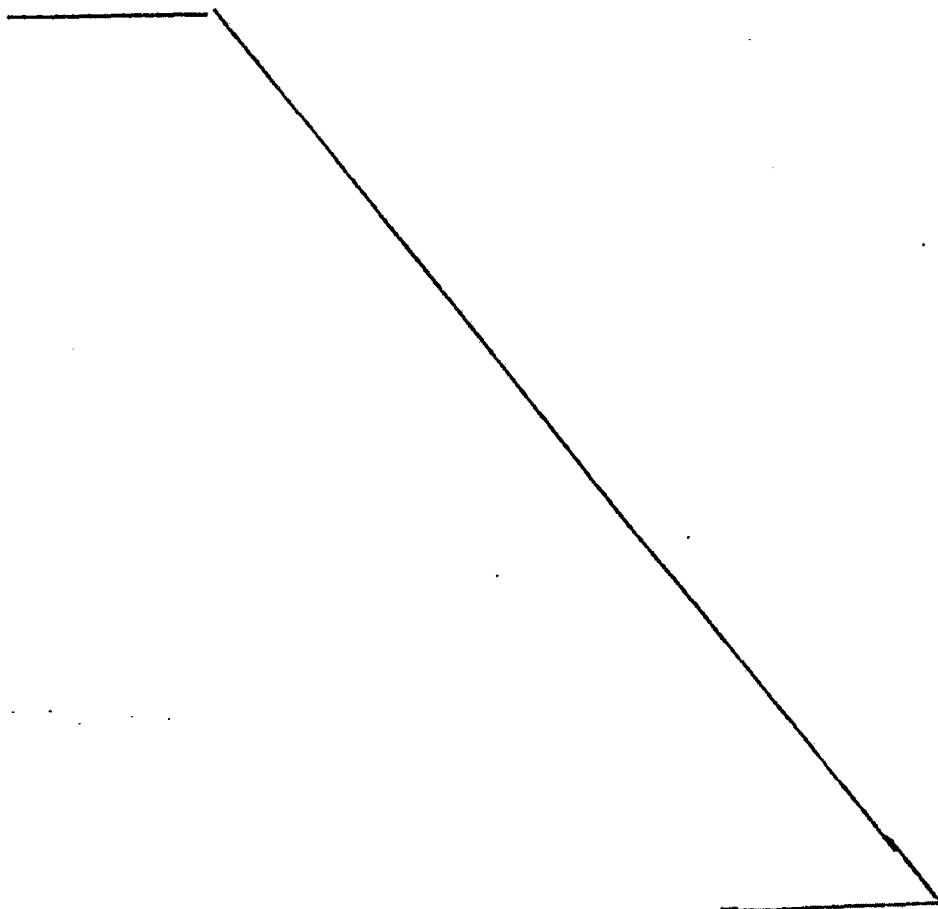
30. Se enfría y se filtra bajo atmósfera seca, el precipitado se lava con 8 ml. de DMF. El conjunto de lavados se reúne con lo filtrado y se vierte sobre 150 ml. de cloroformo anhidro, con lo que precipita la sal de trietilamonio correspondiente a la 3-(5-tetrazolil) tioxantona imina, que tras filtrar se lava con 20 ml. de cloroformo y se seca al vacío hasta un peso constante de 1,730 gr.

(1) - p.f. 157-9°C., $R_f = 0,67$ (metanol/cloroformo 20:80)
placa de sílica gel Merck (60-F 254).

I.R. : (KBr) ν_{\max} 3300, 2235, 1580, 1550, 1440, 1390, 1350,
1295, 1270, 1180, 1140, 1120, 820, 730 y 640 cm^{-1}

5. Preparación de la 3-(5-tetrazolil) tioxantona 10,10 dióxido

- 3,800 grs. (10 mmol.) de la sal de trietil emonio de la 3-(5-tetrazolil) tioxantona imina, se añaden a una solución de 7 ml. de agua oxigenada del 30% en 75 ml. de ácido fórmico del (90-98 %) . El sistema se aísla de la acción de la luz y se calienta a 40°C durante 3 horas. Se deja alcanzar la temperatura ambiente y se vierte sobre 300 ml. de agua destilada mientras se agita; con ello se obtiene un polvo cristalino de color amarillento que se recristaliza de una mezcla acético/agua 10:1 , recuperando 2,300 grs. de 3-(5-tetrazolil) tioxantona 10,10 dióxido.
- 10.
- 15.

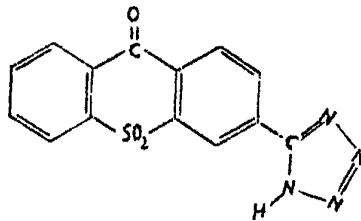


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de 3-(5-tetrazolil) tioxantona 10,10-dióxido de fórmula:

5.



10.

15.

caracterizado porqué en una primera etapa, se hace reaccionar la 3-ciano-tioxantonimina con una azida inorgánica para dar lugar a la 3-(5-tetrazolil) tioxantonaimina, la cual en una segunda etapa se somete a una oxidación en medio ácido que provoca simultáneamente la hidrólisis del grupo imino a cetona y la oxidación del sulfuro a sulfona.

20.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación anterior caracterizado porqué en calidad de azidas inorgánicas, se emplea la azida de litio, amonio, sodio, alquilamonio (tales como trimetil, trietil o tetrametil/amonio) y anilino.
- 3.- Procedimiento según reivindicación primera caracterizado porqué las azidas pueden formarse in situ mediante doble descomposición entre la azida de sodio y el cloruro del catión correspondiente.

- 4.- Procedimiento según reivindicación primera caracterizado por-
que la 3-(5-tetrazolil) tioxantonaimina en su forma ácida, no
se aísla en estado puro de la mezcla de la reacción empleando
se como crudo para el siguiente etapa.
5. 5.- Procedimiento según reivindicación primera caracterizado por-
que en la segunda fase del procedimiento se oxida el sulfuro
a sulfona con un perácido alifático tal como peracético o per
fórmico o una mezcla ácido acético-peróxido de hidrógeno 30%.
10. 6.- Procedimiento según reivindicación primera caracterizado por-
qué el producto 3-(5-tetrazolil) tioxantona 10,10-dioxido pue
de obtenerse en forma de sales de cationes adecuadas tanto -
orgánicas como inorgánicas.
- 7.- Procedimiento para la preparación de 3-(5-tetrazolil) tioxan-
tona 10,10-dióxido.
15. Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de ocho hojas foliadas y escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 Abril 1977

P.a.

JAIMÉ BERT
P. D.
Firmado: JOSÉ L. MOR-