

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			25-4-79		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D265/28; A61K31/535		

64	TITULO DE LA INVENCION
	<b>CADUCADO</b>
	" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LA 4-(3,4,5,-TRIMETOXITIOBENZOL)-TETRAHIDRO-1,4-OXAZINA "

71	SOLICITANTE (S)
	INSTITUTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO QUIMICO Y BIOLOGICO LABORATORIOS ALCOR, S.L.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Luis Cabrera nº 9

72	INVENTOR (ES)
	J. ALVARO GALIANO RAMOS M <sup>º</sup> JOSE VERDE CASANOVA

73	TITULAR (ES)
	INSTITUTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO QUIMICO Y BIOLOGICO, SA LABORATORIOS ALCOR, S.L.

74	REPRESENTANTE

PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE LA 4-(3,4,5-TRIMETOXITIOBENZOIL)-TETRA-  
HIDRO-1,4-OXACINA"

El objeto de la presente patente de invención, como su enunciado indica, se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del producto 4-(3,4,5-trimetoxitiobenzoil)-tetrahidro-1,4-oxacina, también conocido con el nombre de tritiozina, producto de interés farmacológico como inhibidor de la secreción gástrica.

5

Se conoce ya algún otro procedimiento para la obtención del producto objeto de esta patente. Sin embargo, estudios e investigaciones realizados sobre este tema, nos han llevado a conseguir este nuevo procedimiento de síntesis que se consigue con buenos rendimientos. La preparación del producto se lleva a cabo a través de una síntesis de 4 pasos, con muy buenos rendimientos en todos ellos.

10

Esencialmente, el procedimiento objeto de esta patente consiste en hacer reaccionar el ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico o ácido gálico con cloruro de tionilo para obtener el correspondiente cloruro de ácido, producto de una mayor reactividad que, posteriormente, permita preparar la correspondiente amida con morfolina. La tercera fase de la reacción consiste en transformar la amida obtenida anteriormente en la correspondiente tioamida por reacción con pentasulfuro de fósforo en dioxano. Finalmente la 4-(3,4,5-trihidroxitiobenzoil)-tetrahidro-1,4-oxacina se transforma en el correspondiente éter trimetoxílico con sulfato de dimetilo. El éter obtenido queda en forma de un sólido amarillo que se purifica por recristalización.

15

20

Para facilitar la comprensión del procedimiento, se describe seguidamente, sin alcance limitativo, un ejemplo práctico de las reacciones del mismo.

Primera fase:

5 En un reactor provisto de condensador con un tubo de cloruro cálcico y agitador se disponen 170 gr (1 mol) de ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y 118 gr (1 mol) de cloruro de tionilo, añadiendo un pequeño exceso de este último. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. El exceso de cloruro de tionilo se destila y la mezcla de reacción al enfriar solidifica. El cloruro de ácido obtenido es bastante estable y se recristaliza de ciclohexano P.f. = 98°C Rendimiento: 94%

Segunda fase:

15 En un reactor provisto de agitación y condensador se disponen 204,5 gr (1 mol) del cloruro del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico disueltos en 500 ml. de benceno seco. Se añade gota a gota 87 gr (1 mol) de morfolina. La mezcla de reacción se calienta durante tres horas a reflujo para completar la reacción. Seguidamente, el benceno se elimina a presión reducida. Al enfriar aparece un aceite semisólido que puede ser recristalizado de etanol-agua.

20 P.f.: 130°C Rendimiento 90%

El producto se identifica como 4-(3,4,5-trihidroxibenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina.

Análisis cuantitativo:  $C_{11}H_{13}N O_5$  (C : 55,2%; H: 5,4%; N : 5,8%)

Tercera fase:

25 En un reactor provisto de agitador y condensador se disponen 239 gr (1 mol) de 4-(3,4,5-trihidroxibenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina, 266 gr (1,2 moles) de pentasulfuro de fósforo en 600 ml. de dioxano. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y con agitación aproximadamente durante 6 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en agua. La tioamida formada se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se secan y se elimina el disolvente.

30

El producto obtenido se recristaliza de metanol. P.F. = 185°C Rendimiento: 90%.

El producto se identifica como 4-(3,5,4-trihidroxitiobenzoil)-tetrahydro-1,4-oxazina.

5 Análisis cuantitativo ( $C_{11}H_{13}NO_4S$ ) : 48,7% de C, 4,7% de H, 4,1% de N

Cuarta fase:

10 En un reactor provisto de refrigerante de reflujo, agitador y embudo de adición, se disponen 271 gr (1 mol) de 4-(3,4,5-trihidroxitiobenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina y 40 gr (1 mol) de NaOH en un litro de agua. La mezcla se enfría en un baño de hielo y sal. Se adicionan entonces 189 gr (1,5 moles) de sulfato de dimetilo. La adición se debe hacer muy lentamente y enfriando continuamente por ser la reacción muy exotérmica. Una vez adicionado todo el sulfato de dimetilo, se calienta a reflujo durante 2 horas. Al enfriar, aparece en el medio de reacción un aceite amarillo. 15 Se añade éter y se decanta la fase etérea. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se recristaliza de etanol.

Rendimiento: 95% P.f. = 142°C

El producto se identifica como 4-(3,4,5-trimetoxitiobenzoil)tetrahydro-1,4-oxacina.

20 Análisis cuantitativo ( $C_{14}H_{19}NO_4S$ ): 56,5% de C, 6,39 % de H y 4,7% de N.

Espectro IR: Las bandas que aparecen en el espectro IR corresponden con la estructura de la 4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina:

- 3003  $cm^{-1}$  banda correspondiente a C-H aromáticos  
2940  $cm^{-1}$  banda correspondiente a  $-OCH_3$  y a  $-CH_2$  del anillo de morfolina  
25 2840  $cm^{-1}$  banda correspondiente a  $-OCH_3$   
1583, 1506  $cm^{-1}$  bandas correspondientes al anillo bencénico  
1475  $cm^{-1}$  banda correspondiente al grupo tioamida  
1340  $cm^{-1}$  banda correspondiente a  $-OCH_3$   
1240  $cm^{-1}$  banda correspondiente a los C-O-C de los grupos metoxi  
30 1130  $cm^{-1}$  banda característica del grupo q,2,3-trimetoxifenilo  
1118  $cm^{-1}$  banda característica del anillo de morfolina

828  $\text{cm}^{-1}$  : banda correspondiente a bencenos 1,2,3,5-tetrasustituídos

Espectro UV:

Aparecen las bandas características del grupo  $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{NH} \end{smallmatrix}$  a 374 y 284 nm en etanol al 95% y una tercera banda a 250 nm que resulta de la combinación del mismo con el residuo aromático.

5

Espectro de resonancia magnética nuclear:

El espectro RNM de la tritiozina se ha realizado en cloroformo deuterado. La asignación de las bandas es la siguiente:

a 6'6 singlete correspondiente a los protones aromáticos

10

a 4'2 banda de absorción correspondiente a los dos protones del  $\text{N-CH}_2$  sin respecto del  $\text{C=S}$

a 4'85 singlete correspondiente a los protones de los grupos  $-\text{OCH}_3$

a 3,68 complejo de absorción correspondiente a los 4 protones del  $-\text{OCH}_2$  y a los dos protones del  $\text{N-CH}_2$  "anti"

15

REVINDICACIONES.-

Se reivindican los siguientes términos:

1) Un nuevo procedimiento para la obtención de la 4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina, producto con propiedades inhibitoras de la secreción gástrica, caracterizado porque el ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico o ácido gálico se hace reaccionar con cloruro de tionilo para obtener el cloruro del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

20

2) Procedimiento según el cual, el cloruro de ácido anteriormente reivindicado se hace reaccionar con morfolina en medio anhidro para dar lugar a la 4-(3,4,5-trihidroxibenzoil)tetrahydro-1,4-oxacina

25

3) Procedimiento según el cual la 4(3,4,5-trihidroxibenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina reivindicada anteriormente se transforma en la correspondiente tioamida, la 4-(3,4,5-trihidroxitiobenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina por reacción con pentasulfuro de fósforo en dioxano.

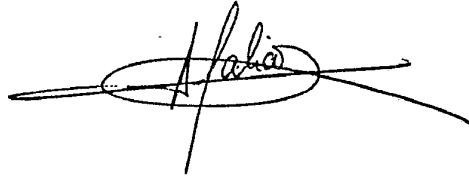
30

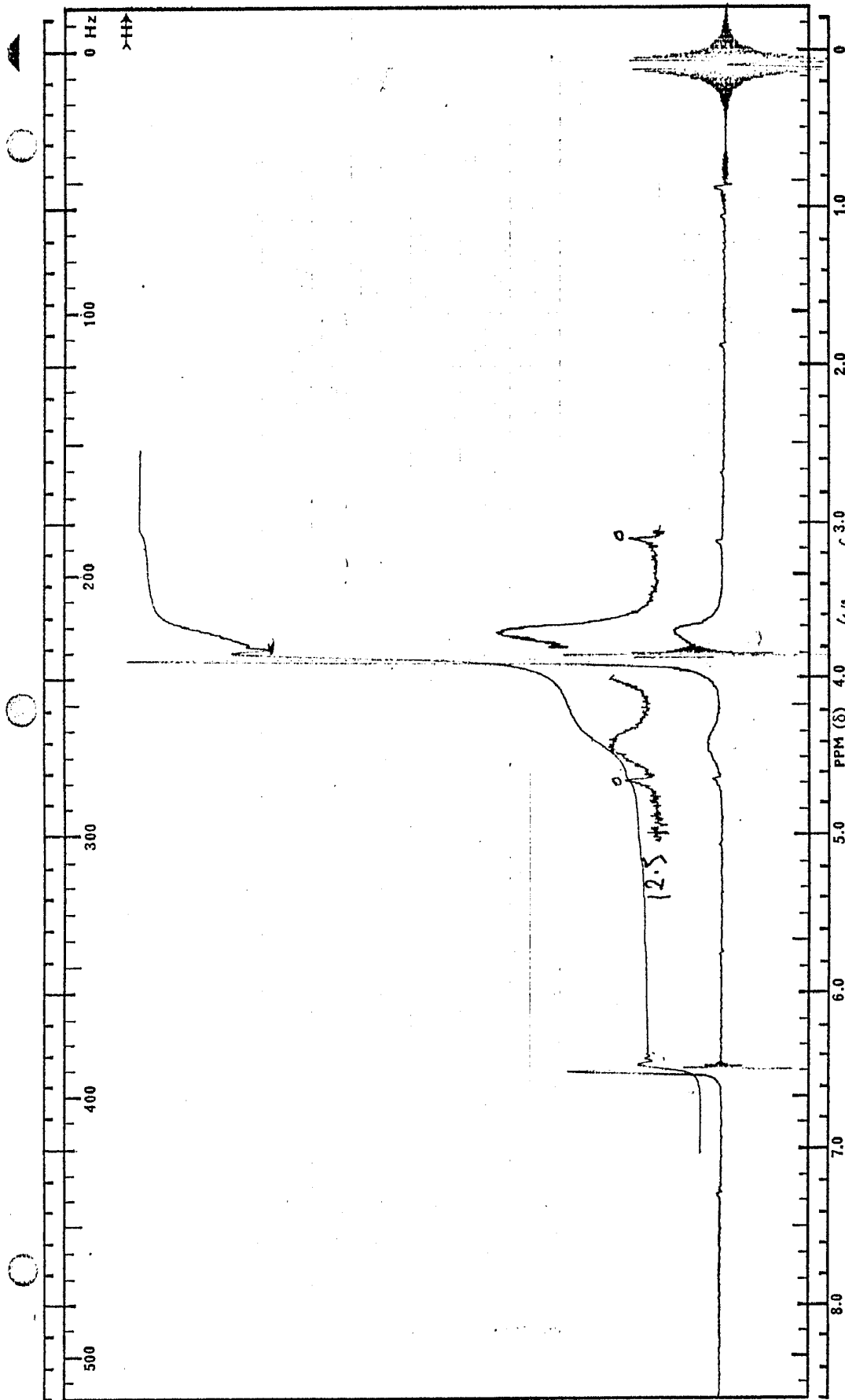
4) Procedimiento según el cual, la 4-(3,4,5-trihidroxitiobenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina reivindicada anteriormente reacciona con medio básico

con sulfato de dimetilo para dar la 4-(3,4,5-trimetoxitiobenzoil)-tetra-  
hidro-1,4-oxacina, también conocida con el nombre de tritiozina

Todo conforme queda descrito en la presente memoria que consta de 5  
páginas y tres figuras, mecanografiadas y foliadas a una sola cara

Madrid , a 25 de Abril de 1979

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Alala', is written over a horizontal line. The signature is stylized and somewhat illegible due to the cursive style.



SWEEP OFFSET(Hz): 0      MANUAL      SWEEP TIME(SEC):  (250)      AUTO      (500)  
 SPECTRUM AMPLITUDE: 96.5      SWEEP WIDTH(Hz):  234      25      50      100      250      500  
 INTEGRAL AMPLITUDE: 49      FILTER:  1      2      3      4      5      6      7      8      9      10  
 SPINNING RATE(RPS): 0.3      RF POWER LEVEL: 0.3

SAMPLE: C1CCN(C1)C2=CC=CC=C2      REMARKS: lock TMS  
 SOLVENT: DCl3

DATE: 2/12/75      OPERATOR: C.P.      60 MHz NMR      SPECTRUM NO. 4211

NO. 007-1493

PERKIN-ELMER

SAMPLE \_\_\_\_\_

SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_

CONCENTRATION \_\_\_\_\_

THICKNESS \_\_\_\_\_

PHASE \_\_\_\_\_

REMARKS \_\_\_\_\_

SCAN MODE

ACCY.

HI ENERGY

RESOLUTION

SURVEY

CAL.

SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_

SAMPLE TRITIOZINA \_\_\_\_\_

ORIGIN \_\_\_\_\_

OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

