



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 3259.

2 20309

220309

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

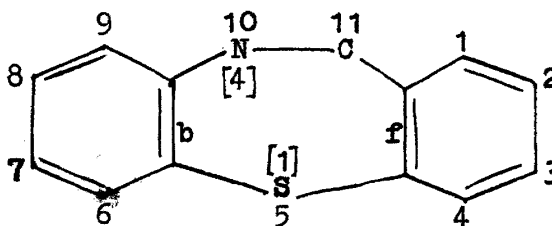
"Procedimiento para la obtención de nuevas ciclo-
heptadienas".

=====

Solicitantes : CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

===

Forma objeto de este invento un procedimiento
para la obtención de una nueva clase de compuestos, a
saber, de los llamados compuestos [2,6] de la dibenzo-
[b,f]-tia-[1]-aza-[4]-ciclo-heptadiena con el núcleo
5. de la fórmula



220309

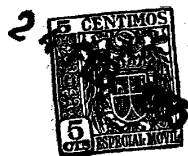


los cuales llevan, en su posición 11, un grupo oxo o están allí sin sustituir, y también, de sus sales y compuestos de amonio cuaternarios.

- Estos compuestos pueden estar sustituidos,
10. además, en sus anillos benzólicos o en el nitrógeno, por ejemplo, en los anillos benzólicos, preferentemente, por átomos de halógenos por ejemplo, bromo y yodo, grupos alquílicos bajos, grupos alcoxi bajos y/o grupos nitro, y en el nitrógeno, ante todo, por radicales al-
15. quílicos bajos. Los compuestos de amonio cuaternarios son, ante todo, los compuestos alquilo-amónicos.

- Los nuevos compuestos poseen características muy valiosas farmacológicas y pueden ser empleados como medicamentos. Su mayor importancia, sin embargo, estriva
20. en que estos compuestos se pueden emplear como productos intermedios para la preparación de medicamentos. De modo especial, sirven, en este sentido, los $[2,6]$ -compuestos de la dibenzo- $[b,f]$ -tia- $[1]$ -aza- $[4]$ -ciclo-heptadiena, los que no están sustituidos, en su posición 10, y llevan
25. en su posición 11, un grupo oxo o están igualmente, sin sustituir. Estos compuestos se pueden convertir, mediante la introducción de un radical alquilo-amínico, en su posición 10, en los compuestos descritos en nuestra patente N^o (CASE 3258).

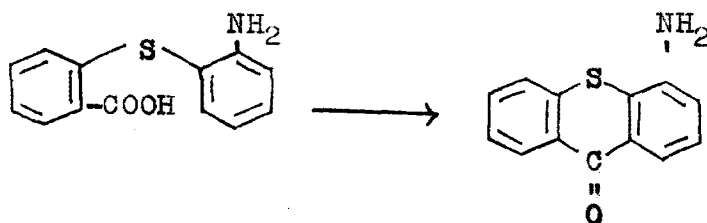
30. El procedimiento descrito en este invento, que sirve para la obtención de los nuevos compuestos, consiste en que se condensan, de forma intramolecular, los ésteres procedentes, ante todo, de alcoholes fácilmente dissociables, como por ejemplo, los alcanoles bajos -por ejemplo
35. del metanol o etanol- de los ácidos 2-amino-difenilo-



220309

sulfuro-2'-carbónicos, cuyo grupo amino contenga, al menos, 1 átomo de hidrógeno, mediante el calentado, y, si esto se desea, se reduce, en los compuestos 11-oxo obtenidos, el grupo carbonilo, convirtiendolo en el grupo metileno, y si se desea, se transforman las aminas obtenidas en sus sales o que se cuaternizan las aminas terciarias obtenidas.

Es sorprendente el que la condensación intramolecular de los ésteres conduzca a los nuevos compuestos de la 11-oxo-dibenzo-[b,f]-tia-[1]-aza-[4]-cicloheptadienas-[2,6]; es, pues, conocido (según F. Mayer, Ber. 42, 3063/1909) que la condensación intramolecular del ácido libre, es decir, del ácido 2-amino-difenilo-sulfuro-2'-carbónico, en presencia del ácido sulfúrico, según la ecuación



da lugar a la 4-amino-tio-xantona.

La condensación, según este invento, de los ésteres se verifica, preferentemente, a una temperatura entre 150-280°, en que operación se puede trabajar, también por ejemplo, en presencia de agentes de dilución no hidrolizantes o con agentes o medidas que apoyen la condensación.

La reducción del grupo oxo se efectúa, por ejemplo, según los métodos corrientes para la reducción de

220309



amidas, como por ejemplo, por medio de di-hidruros de metales ligeros, por ejemplo el hidruro de litio-aluminio, o también por medio de la reducción catalítica por ejemplo en presencia del catalizador cromito de cobre.

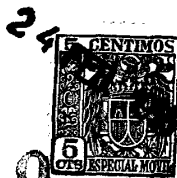
65. La cuaternización de las aminas terciarias obtenidas se puede verificar, también, según métodos por sí conocidos, por ejemplo, tratándolas con halogenuros alquílicos, sulfatos di-alquílicos o ésteres alquílicos de ácidos sulfónicos.

70. Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener, según métodos por sí conocidos. Preferentemente, se emplean aquellos, cuyos productos finales son los indicados al principio de esta memoria.

75. Según como se trabaje, se obtienen los nuevos compuestos de la di-benzo-[b,f]-tia-[1]-aza-[4]-ciclo-heptadiena-[2,6] no sustituidos en su posición 11, en forma de sus bases, sales o compuestos cuaternarios. Se pueden obtener, de las sales, de modo por sí conocido, las bases de amina y de amonio, respectivamente libres.

80. De estas últimas se pueden obtener, a su vez, las sales adecuadas para la formación de medicamentos, mediante la transformación con ácidos como por ejemplo, con ácidos hidro-halogénicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido rodánico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido metano-sulfónico, ácido oxi-etano-sulfónico, ácido benzóico o toluol-sulfónico o con otros ácidos eficaces, en sentido farmacológico.

90. El invento abarca, también aquellas modificaciones del procedimiento, según las cuales se puede



22309

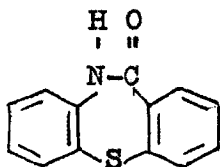
partir de unos productos obtenibles en cualquier etapa del proceso, como productos intermedios y se completan las etapas que aún resten.

El invento se describe en los ejemplos subsi-

95. guientes. Entre la parte en peso y la parte en volumen existe la misma relación que entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

100. 129,5 partes en peso del éster metílico del ácido 2-amino-difenilo-sulfuro-2'-carbónico se calientan en un baño de 245-250°, durante 40 minutos, eliminando a la vez, el alcohol metílico que se forma mientras tanto, mediante la destilación. Luego, se trabaja, durante
105. otros 40 minutos, a la misma temperatura y con presión disminuida. De este modo, se solidifica la masa fundida. Después de quedar fría, la masa cristalizada se cuece con etanol, se tritura y se filtra por succión, en estado frío. Finalmente, se obtiene gran cantidad del compuesto
110. de la 11-oxo-dibenzo-[b,f]-tia-[1]-aza-[4]-ciclo-heptadiena-[2,6] de la fórmula



en forma de cristales incoloros que tienen un punto de fusión = 257-259°.

115. El nuevo compuesto se puede recrystalizar mediante ácido acético glacial o mediante la metilo-etil-cetona.



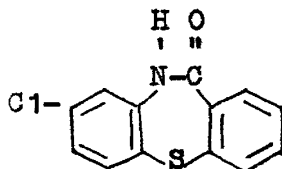
227309

La duración de la reacción se puede acortar, considerablemente, si se calienta la masa hasta 280°.

120. En lugar del éster metílico, es posible emplear cualquier otro éster, como por ejemplo, el éster etílico o propílico.

EJEMPLO 2.

- 147 partes en peso del éster metílico del
125. ácido 2-amino-4-cloro-difenilo-sulfuro-2'-carbónico se calientan, durante 30 minutos y bajo presión atmosférica en un baño de aceite hasta 245-250°, durante lo cual cristaliza la masa fundida, por completo. Después de quedar fría, la masa se cuece con 500 partes en volumen
130. de éster acético, se pulveriza y se separa, en frío, por medio de la filtración por succión. El producto final, el compuesto 8-cloro-11-oxo-dibenzo- $\overline{[b,f]}$ -tia- $\overline{[1]}$ -aza- $\overline{[4]}$ -ciclo-heptadiena- $\overline{[2,6]}$ de la fórmula



135. forma cristales incoloros del F = 294-298°, los cuales se pueden recrystalizar, mediante la dimetilo-formamida.

El producto de partida empleado en este ejemplo, es decir, el éster metílico del ácido 2-amino-4-cloro-difenilo-sulfuro-2'-carbónico se puede obtener, por

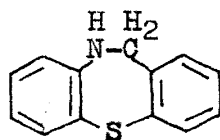
140. ejemplo si se añade 2,5-dicloro-nitro-benzol a una solución hirviente del éster metílico del ácido sodio-tio-salicílico disuelto en metanol, en presencia de catalizadores de cobre y con la reducción subsiguiente por ejemplo mediante la presencia de catalizadores del compuesto
145. nitro obtenido. F = 136-137°.



220309

EJEMPLO 3.

- 11,4 partes en peso del compuesto de la 11-oxo-dibenzo-[5,f]-tia-[1]-aza-[4]-ciclo-heptadiena-[2,6] se añaden, por raciones, en el transcurso de una
150. hora, a una solución hirviente de 1,9 partes en peso del hidruro de litio-aluminio, en 500 partes en volumen de éter y se cuecen, durante 10 horas, al reflujo. Luego, se enfría la masa mediante hielo, se mezcla con un poco de hielo y se pasa por un filtro por succión. Luego, se
155. concentra la solución etérea, se pasa, a través del filtro por succión, un poco del material de partida y se concentra por vapor, hasta que esté seca. Mediante el éter i-propílico, se cristalizan los residuos y se obtiene, finalmente, el compuesto de la dibenzo-[5,f]-
160. tia-[1]-aza-[4]-ciclo-heptadiena-[2,6] de la fórmula



en forma de cristales incoloros. F = 113-115°.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del
165. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a
170. una Patente presentada en Suiza, con fecha 3 de Marzo de 1954, bajo el nº 2839, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en

220309



vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención
175. por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas ciclo-heptadienas"; caracterizándose por lo siguiente:

12.- Procedimiento para la obtención de nuevas ciclo-heptadienas, caracterizado porque se condensan,
180. en sentido intramolecular, los ésteres de los ácidos 2-amino-difenilo-sulfuro-2'-carbónicos, cuyo grupo amino contiene, al menos, 1 átomo de hidrógeno, mediante el calentado, y porque se reduce si esto se desea, el grupo carbonilo existente en los compuestos 11-oxo,
185. convirtiéndolo en el grupo metileno y porque se transforman, si esto se desea, las aminas en sus sales correspondientes o que se cuaternizan las aminas terciarias obtenidas.

22.- Procedimiento, según reivindicación 1ª,
190. caracterizado porque se emplean, como productos de partida, ésteres que proceden de alcoholes fácilmente disociables.

32.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se emplean, como productos de partida, los ésteres procedentes de alcoholes bajos.

195. 42.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª-3ª, caracterizado porque se parte de ésteres de ácidos 2-amino-difenilo-sulfuro-2'-carbónicos no sustituidos en su nitrógeno.

52.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª-4ª,
200. caracterizado, porque se efectúa la condensación a una temperatura entre aproximadamente 150-280º.

62.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª-5ª,



220309

caracterizado, porque se verifica la reducción mediante di-hidruros formados de metales ligeros.

205. 7^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a-6^a, caracterizado porque se verifica la reducción mediante el hidruro de litio-aluminio.

8^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a-7^a, caracterizado porque se parte de un producto que se
210. obtiene en cualquier etapa del procedimiento, como producto intermedio, y porque se completan las etapas aún restantes.

9^a.- Procedimiento para la obtención de nuevas ciclo-heptadienas; tal y como queda substancialmente
215. descrito en la presente memoria que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 FEB. 1955

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.

J. GÓMEZ ABERO Y MODET
P. F.