



PATENTE DE INVENCION

---

1895/DIV.

37/LI/MK.

306910

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos"

---

*Solicitante:*

SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

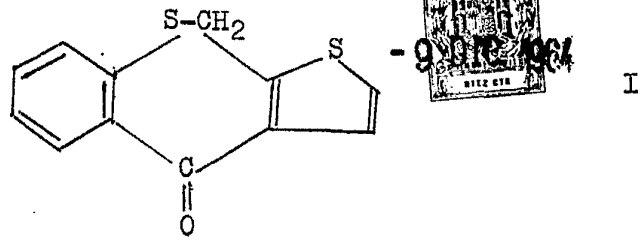
---

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

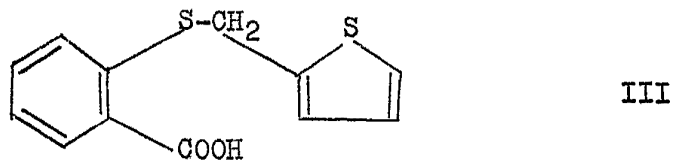
La presente invención proporciona 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ona de formula I,

5.

306910



La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción del compuesto I, caracterizado porque se cicliza el ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico de fórmula III



5. facultativamente después de la conversión en un haluro de ácido. El compuesto III puede producirse mediante condensación de ácido tiosalicílico con un haluro 2-tenílico de fórmula II,



10. en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo, en presencia de un agente de condensación alcalino.

El compuesto III y sus haluros de ácido también forman parte de la presente invención.

15. Un método específico para producir 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]ticipin-4-ona es como sigue: Se condensa ácido tiosalicílico con un haluro 2-tenílico de fórmula II en la que Hal significa un

306910

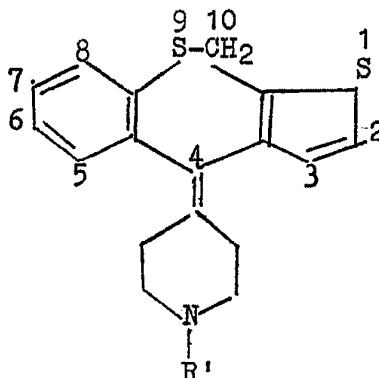


- átomo de cloro o bromo, en un alcohol inferior acuoso (es decir uno que contenga de 1 a 4 átomos de carbono) en presencia de un hidróxido de metal alcalino, seguidamente se evapora la solución hasta sequedad a aproximadamente 50° y a presión reducida, se sacude la solución acuosa del residuo con un disolvente orgánico inerte, preferentemente éter dietílico y se acidifica la fase alcalina acuosa con un ácido mineral diluido. El ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico de fórmula III resultante puede ser aislado en forma conocida y purificado mediante cristalización. La ciclización subsiguiente para dar 4,10-dihidrobenzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ona puede ser efectuada con el ácido libre III mediante calentamiento con ácido polifosfórico, si se desea en tolueno absoluto; alternativamente puede ciclizarse el ácido III convirtiendo primero el ácido III en su haluro de ácido, por ejemplo el cloruro tionílico o bromuro tionílico, ciclizando seguidamente (i) mediante calentamiento con cloruro de zinc en benceno absoluto, o (ii) mediante calentamiento con tricloruro aluminico en disulfuro carbónico o nitrobenzono, o (iii) mediante calentamiento con tetracloruro de estaño en benceno absoluto o disulfuro carbónico.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
25. El uso más importante del compuesto I es como producto intermedio para la producción de preparaciones farmacéuticas, procediéndose en la forma descrita en la patente No. Caso 1895 en la que se describe y reivindica un procedimiento para la producción de derivados de 4,10-dihidro-benzo[b]tieno
- 30.

- 306910



[3,2-e] tiepina de fórmula A,



en la que R' significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y sus sales de adición de ácido a partir de 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e] tiepin-4-ona.

5.

En el siguiente ejemplo no limitativo todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado y son sin corregir.

EJEMPLO

10.

4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2,e] tiepin-4-ona.

a) Acido S-(2-tenil)-tiosalicílico.

15.

Se añade por gotas mientras se agita a la temperatura ambiente una solución de 13.25 g de cloruro 2-tenílico en 10 cc de etanol a una solución de 15.4 g de ácido tiosalicílico y 8.0 g de hidróxido sódico sólido en una mezcla de 40 cc de agua y 160 cc de etanol. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta el punto de ebullición durante 2 horas y

20.

luego se evapora hasta sequedad a 50° y a presión reducida. Se sacude la solución del residuo en 150 cc

30-5-10



de agua con éter y se acidifica la fase alcalina acuosa con ácido clorhídrico 2N. A continuación se filtra el precipitado que se separa y se lava con agua hasta que quede neutro. Con fines de purificación del producto bruto se recristaliza dos veces en etanol. El ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico puro funde a 179-180°.

b) Cloruro de ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico.

Se añaden 234 cc de cloruro tionílico puro a una suspensión de 80.64 g de ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico en 1650 cc de benceno absoluto y seguidamente se calienta hasta ebullición durante 2 horas mientras se agita. Se separa el disolvente y el exceso de cloruro tionílico por evaporación a 50° y a una presión de 15 mm Hg y se purifica el producto cristalino bruto restante mediante recristalización en acetona. El cloruro de ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico puro funde a 97-98°.

c) 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ona.

Se añade por gotas mientras se agita a la temperatura ambiente una solución de 5.37 g de cloruro de ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico en 100 cc de benceno absoluto a una suspensión de 2.72 g de cloruro de zinc en 100 cc de benceno absoluto. Después de agitar durante 12 horas a la temperatura de reflujo y de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción en 20 cc de agua helada y se extrae la fase acuosa una serie de veces con benceno. Luego se lavan los extractos bencénicos combinados con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad a una presión de

- 6 -  
306910



15 mm Hg. Después de recristalizar el producto bruto precipitado dos veces en acetona, se obtiene la 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ona pura. Punto de fusión 111-112°.

5.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modifica-

10.

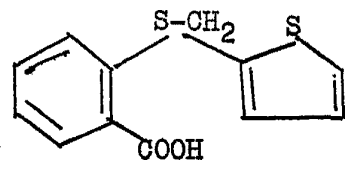
ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 10 de diciembre de 1.963, nº 15.119/63 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conce-

15.

den los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

20.

1ª - procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, especialmente 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ona, caracterizado porque se cicliza ácido S-(2-tenil-tiosalicílico de fórmula III,



3069 10-9 DIC-1948

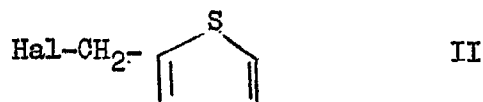


2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se convierte el ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico en su haluro de ácido antes de la ciclización.

5. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la ciclización mediante calentamiento con ácido polifosfórico.

10. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se efectúa la ciclización (i) mediante calentamiento con cloruro de zinc en benceno absoluto, o (ii) mediante calentamiento con tricloruro aluminico en disulfuro carbónico o nitrobenzeno, o (iii) mediante calentamiento con tetracloruro de estaño en benceno absoluto o disulfuro carbónico.

15. 5ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se produce el compuesto III mediante condensación de ácido tiosalicílico con un haluro 2-tenílico de fórmula II,



en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo, en presencia de un agente de condensación alcalino.

25. 6ª - Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

306910



9 DIC. 1931

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

9 DIC. 1931

Madrid,

SANDOZ, A.G.

A. GOMEZ ACEBO Y MODET