

388093

P.- 46.874

388093

Nº X-109 E

ESPECIACION TECNICA
COMUNICACION I.P.C.
CLASE <u>C07 A61</u>
SUBCLASE <u>D K</u>



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años.

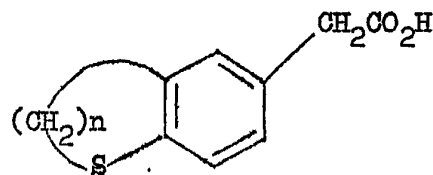
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SULFUROS CICLICOS CONDENSADOS"

(Clase Internacional C07d)

=====

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos sulfuros cíclicos condensados, así como de sus sales metálicas y de sus sales con bases nitrogenadas, estando caracterizados estos sulfuros cíclicos condensados por el hecho de que responden a la fórmula general:

5



10

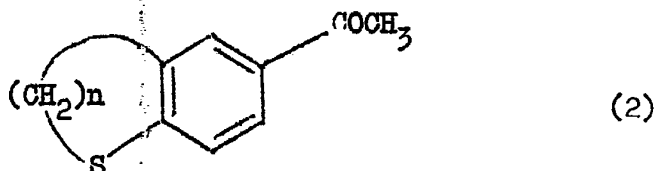
(1)

28.1.71.

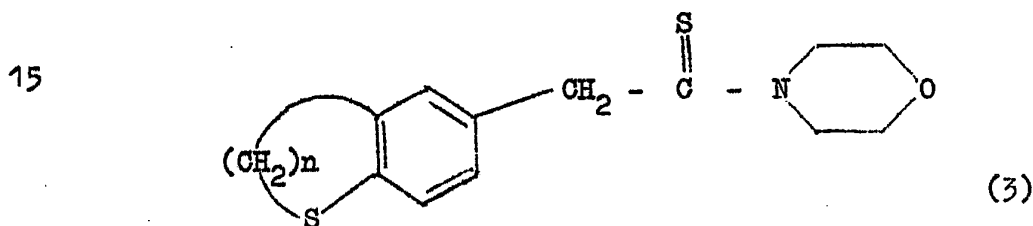


en la cual n es un número entero igual a 2, 3 ó 4.

El procedimiento de preparación de los sulfuros cíclicos condensados de fórmula (1) está caracterizado porque se hace reaccionar, en una reacción de WILLGERODT-
 5 -KINDLER, un sulfuro cíclico condensado acetilado de fórmula:



en la cual n tiene el significado antedicho, con azufre y morfolina, porque se hidroliza a continuación la tioamida de fórmula:



20 con la ayuda de un hidróxido alcalino, y porque finalmente se hace actuar un ácido fuerte sobre el producto resultante para obtener el producto de fórmula (1) buscado.

25 La preparación de las sales metálicas y de las sales con bases nitrogenadas de los sulfuros cíclicos condensados de fórmula (1) consiste en hacer actuar sobre los productos de fórmula (1) las bases minerales o nitrogenadas correspondientes, en presencia de un disolvente.

Los compuestos de fórmula (1), así como sus sales metálicas y sus sales con bases nitrogenadas, terapéuticamente compatibles, poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

388093 .9 FEB 1951



En un modo preferente de puesta en práctica del procedimiento, se trabaja de la manera siguiente:

Se efectúa la condensación del producto de fórmula (2), del azufre y de la morfolina a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Se trata seguidamente la tioamida de fórmula (3) formada con hidróxido de potasio, trabajando en un disolvente tal como etanol de 95° y a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Se hace actuar a continuación, sobre el producto resultante, ácido clorhídrico concentrado y se aísla el producto de fórmula (1) buscado por extracción con ayuda de un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, y evaporación del disolvente.

Las sales de los productos de fórmula (1) pueden ser preparadas haciendo reaccionar en proporciones sensiblemente estequiométricas una base mineral o nitrogenada con dichos productos de fórmula (1) trabajando en un disolvente tal como agua o alcoholes alifáticos de bajo peso molecular.

Las sales metálicas pueden ser las sales de metales alcalinos, tales como sodio, potasio o litio, de metales alcalino-térreos, tales como calcio, o de metales, tales como aluminio o magnesio. Las sales de bases nitrogenadas pueden ser sales de amonio o sales de aminas.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo 1: Acido (dihidro-2,3-benzo[*b*]7tiefeno-5)-acético

Se calienta a ebullición bajo reflujo durante 16 horas la mezcla de 26,2 g (0,147 moles) de (dihidro-2,3-benzo[*b*]7tienil-5)-metilcetona, 7,1 g (0,222 moles)

30
28.1.71.

388093

9 FEB 1950



de azufre y 40 ml de morfolina. Se vierte la mezcla ca-
 liente en 150 ml de etanol de 95°. Después de enfriamien-
 to del medio de reacción a la temperatura ambiente, se
 filtra con succión el precipitado formado y se lava con
 5 20 ml de etanol de 95°. Después de secado en estufa bajo
 vacío a 50°C, se obtienen 34 g (83%) de $\left[\text{dihidro-2,3-ben-} \right]$
 $\left[\text{zo} \right]$ $\left[\text{tienil-5} \right]$ $\left[\text{tioacetil} \right]$ $\left[\text{-4-morfolina} \right]$ bajo forma de cris-
 tales de color naranja. Punto de fusión instantáneo: 142°C.

10 En un matraz de fondo redondo de tres bo-
 cas provisto de agitación mecánica y de un refrigerante
 ascendente, se calienta a ebullición bajo reflujo duran-
 te 16 horas la mezcla de 34 g (0,122 moles) de $\left[\text{dihidro-} \right]$
 $\left[\text{2,3-benzo} \right]$ $\left[\text{tienil-5} \right]$ $\left[\text{tioacetil} \right]$ $\left[\text{-4-morfolina} \right]$ y de 60 g
 (1,07 moles) de hidróxido de potasio en forma de pasti-
 15 llas disueltas en 550 ml de etanol de 95°. Después de en-
 friamiento, se vierte en 1250 ml de agua y se acidifica
 el medio de reacción con ácido clorhídrico 6 N. Se extrae
 el aceite formado dos veces con ayuda de cloruro de meti-
 leno, se secan por filtración sobre sulfato de sodio las
 20 fracciones reunidas de cloruro de metileno, y después se
 elimina el disolvente bajo presión reducida. Se obtiene
 un residuo cristalino, que se recristaliza dos veces en
 alcohol isopropílico. Se obtienen 10 g (42%) de ácido
 (dihidro-2,3-benzo $\left[\text{t} \right]$ $\left[\text{iofeno-5} \right]$)-acético bajo forma de
 25 cristales de color amarillo claro. Punto de fusión: 140°C
 en el microscopio con platina calefactora.

Análisis : $C_{10}H_{10}O_2S$

Calculado : C% 61,9 H% 5,2

Encontrado: 62,0 5,2

30 Por lo que se sabe, este compuesto no está
 28.1.71.

388093



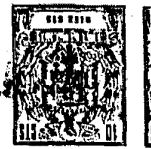
descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: Acido tiocromano-6-acético.

Se calienta a ebullición bajo reflujo du-
rante 16 horas la mezcla de 144 g (0,75 moles) de me-
5 til(tiocromanil-6)cetona, 39 g (1,22 moles) de azufre y
220 ml de morfolina. Se vierte la mezcla caliente en 1 li-
tro de etanol de 95°. Después de enfriamiento a la tempe-
ratura ambiente, se filtra con succión el precipitado for-
mado y se lava con 200 ml de etanol de 95°. Después de se-
10 cado en estufa bajo vacío a 50°C, se obtienen 179 g (82%)
de (tiocromanil-6-tioacetil)-4-morfolina bajo forma de
cristales de color naranja. Punto de fusión instantáneo:
142°C.

En un reactor provisto de una agitación me-
15 cánica y de un refrigerante ascendente, se calienta a ebu-
llición bajo reflujo durante 16 horas la mezcla de 179 g
(0,61 moles) de (tiocromanil-6-tioacetil)-4-morfolina y
de 318 g (5,7 moles) de potasa en forma de pastillas di-
sueeltas en 3 litros de etanol de 95°. Después de enfria-
20 miento, se vierte la mezcla así obtenida en 6 litros de
agua y se acidifica el medio de reacción con ácido clor-
hídrico 6 N (aproximadamente 800 ml). Se extrae una prime-
ra vez con 3 litros de cloruro de metileno, y luego una
segunda vez con 1 litro del mismo disolvente. Se reúnen
25 las fracciones de cloruro de metileno, se secan por filtra-
ción sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente ba-
jo presión reducida. Se obtiene un residuo cristalino que
se recristaliza dos veces en una mezcla de acetona-ciclo-
hexano. Se obtienen 87,2 g (68%) de ácido tiocromano-6-
30 acético bajo forma de cristales de color amarillo de are-

388093



na. Punto de fusión: 120°C en tubo capilar abierto.

Análisis: $C_{11}H_{12}O_2S$

Calculado : C% 63,5 H% 5,8

Encontrado: 63,6 5,9

5 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 3: Acido (tetrahidro-2,3,4,5-benzo[\square b]tiepino-7) acético

10 Trabajando como en el primer párrafo del Ejemplo 1 pero utilizando 17 g (0,0825 moles) de metil(tetrahidro-2,3,4,5-benzo[\square b]tiepinil-7)-cetona, después de haber vertido la mezcla de reacción en etanol de 95° se obtiene un aceite insoluble que se separa del etanol y que se utiliza tal como está.

15 Trabajando como en el segundo párrafo del ejemplo 1, pero utilizando 14,6 g de (tetrahidro-2,3,4,5-benzo[\square b]tiepinil-7)tioacetil-4-morfolina bruta, después de recristalización en ciclohexano se obtienen 7,2 g (68%) de ácido (tetrahidro-2,3,4,5-benzo[\square b]tiepino-7) acético bajo forma de cristales de color amarillo de arena. Punto de fusión: 103°C en tubo capilar abierto.

20

Análisis: $C_{12}H_{14}O_2S$

Calculado : C% 64,9 H% 6,4 S% 14,4

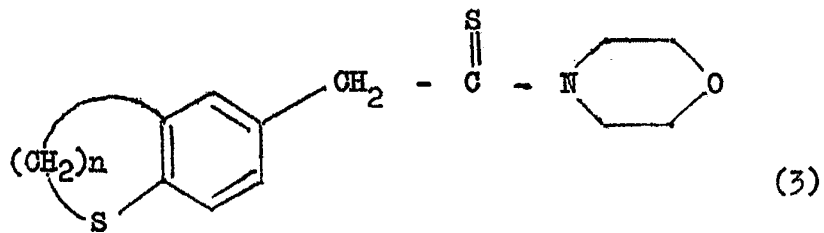
Encontrado: 64,7 6,2 14,5

25 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

30 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 10 de Febrero de 1970, bajo el N° 70-04619, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

28.1.71.

388093 - 9 FEB 1971



así obtenida, con ayuda de un hidróxido alcalino, y por-
 que finalmente se hace actuar un ácido fuerte sobre el
 producto resultante para obtener un producto de fórmula
 (1), que llegado el caso se hace reaccionar con bases mine-
 5 rales o bases nitrogenadas, en presencia de un disolvente,
 para obtener la sal correspondiente.

2.- Procedimiento de preparación de sulfu-
 ros cíclicos condensados.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
 10 antecede y para los fines que se han especificado.

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

9 FEB 1971

Madrid,

P. A.

Alberic *[Signature]*
 Por Fodory

G.D.S.
 28.1.71.

[Handwritten signature]