



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 655 107 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 279/12
A 61 K 7/40
A 61 K 31/54

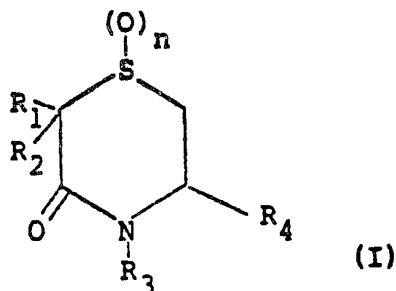
Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

<p>⑲ Numéro de la demande: 2009/83</p> <p>⑳ Date de dépôt: 14.04.1983</p> <p>⑳ Priorité(s): 15.04.1982 FR 82 06498</p> <p>㉔ Brevet délivré le: 27.03.1986</p> <p>④⑤ Fascicule du brevet publié le: 27.03.1986</p>	<p>⑦③ Titulaire(s): L'OREAL, Paris 8e (FR)</p> <p>⑦② Inventeur(s): Lang, Gérard, Epinay-sur-Seine (FR) Maignan, Jean, Tremblay-les-Gonnesse (FR) Leveque, Jean-Luc, Paris (FR) Rasseneur, Laurent, Thorigny-sur-Marne (FR)</p> <p>⑦④ Mandataire: Kirker & Cie SA, Genève</p>
---	--

⑤④ **Dérivés substitués de la thiamorpholine et procédé pour leur préparation.**

⑤⑦ On prépare de nouveaux dérivés de la thiamorpholine correspondant à la formule suivante:



dans laquelle:

n est 0 ou 1,
R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

et R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical mono ou polyhydroxyalkyle de 2 à 16 atomes de carbone, un radical carbamylalkyle, un radical carboxyalkyle ou un radical alkoxy carbonylalkyle, les radicaux alkyles ramifiés ou non ayant de 1 à 17 atomes de carbone et le radical alkoxy de 1 à 3 atomes de carbone,

i) lorsque R₃ représente un atome d'hydrogène, R₄

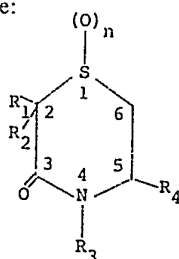
représente le radical -CO₂R₅, R₅ étant un radical alkyle de 3 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle de 2 à 18 atomes de carbone,

ii) lorsque R₃ représente un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical carbamylalkyle, un radical carboxyalkyle ou un radical alkoxy carbonylalkyle, R₄ représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur.

Ces dérivés trouvent une application dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

REVENDEICATIONS

1. Composés chimiques, caractérisés par le fait qu'ils sont des dérivés substitués de la thiamorpholinone correspondant à la formule générale suivante:



dans laquelle:

n est 0 ou 1

R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et

R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical mono- ou polyhydroxyalkyle, ayant de 2 à 16 atomes de carbone, un radical carbamylalkyle, un radical carboxyalkyle ou un radical alcoxycarbonylalkyle, les radicaux alkyles ramifiés ou non, ayant de 1 à 17 atomes de carbone et le radical alcoxy de 1 à 3 atomes de carbone,

i) lorsque R₃ représente un atome d'hydrogène, R₄ représente le radical -CO₂R₅, R₅ étant un radical alkyle compris entre 3 et 18 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, ou un radical mono- ou polyhydroxyalkyle ayant de 2 à 18 atomes de carbone,

ii) lorsque R₃ représente un radical mono- ou polyhydroxyalkyle, un radical carbamylalkyle, un radical carboxyalkyle ou un radical alcoxycarbonylalkyle, R₄ représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que dans la formule (I) les radicaux R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que dans la formule (I) le radical R₃ représente un radical hydroxy-2 éthyle, hydroxy-2 propyle, ou dihydroxy-2,3 propyle.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que dans la formule (I) le radical R₅ représente un radical propyle, butyle, pentyle, hexyle, éthyl-2 hexyle, octyle, décyle, dodécyle, tétradécyle ou hexadécyle.

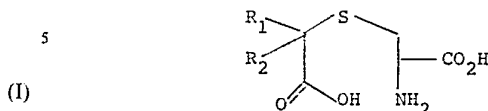
5. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par:

- 1) (hydroxy-2 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 2) (hydroxy-2 éthyl)-4 oxo-1 thiamorpholinone-3
- 3) (hydroxy-2 propyl)-4 thiamorpholinone-3
- 4) (dihydroxy-2,3 propyl)-4 thiamorpholinone-3
- 5) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-octyle
- 6) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-décyle
- 7) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-dodécyle
- 8) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthyl-2 hexyle
- 9) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-tétradécyle
- 10) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-hexadécyle
- 11) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'hydroxy-2 propyle
- 12) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de (dihydroxy-2,3) propyle
- 13) (éthoxycarbonylméthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 14) (méthoxycarbonylméthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 15) (éthoxycarbonyl-2 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 16) (éthoxycarbonyl-1 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 17) (carboxyméthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 18) (carboxy-2 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 19) (carboxy-1 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 20) (carbamylméthyl)-4 thiamorpholinone-3

6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₄ représente le radical -CO₂R₅ et

2

R₃ représente un atome d'hydrogène, caractérisé par le fait qu'il consiste en une première étape à cycliser une S-(carboxy-2 alkyl) cystéine de formule:



dans laquelle:

R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, par chauffage à température élevée dans de l'orthodichlorobenzène, et dans un deuxième stade à estérifier l'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5 obtenu, éventuellement mono- ou disubstitué en position-2.

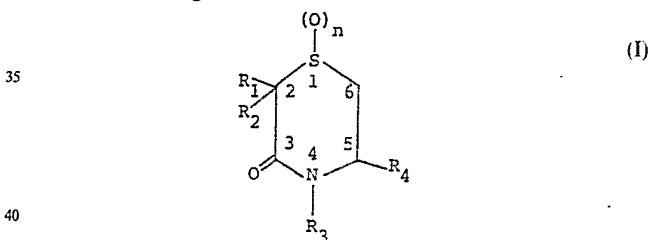
15

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés substitués de la thiamorpholinone, les sulfoxydes de ces dérivés, ainsi que leur procédé de préparation.

Ces nouveaux dérivés de la thiamorpholinone sont tout particulièrement appropriés pour une utilisation dans les domaines cosmétique et dermatologique, ceux-ci présentant d'excellentes propriétés hydratantes ainsi que des propriétés émoullissantes, adoucissantes et assouplissantes.

Plus particulièrement, ces dérivés trouvent une application cosmétique dans le domaine des produits antisolaires et capillaires.

La présente invention a pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, les dérivés substitués de la thiamorpholinone correspondant à la formule générale suivante:



dans laquelle:

n est 0 ou 1

R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et

R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical mono- ou polyhydroxyalkyle ayant de 2 à 16 atomes de carbone, un radical carbamylalkyle, un radical carboxyalkyle ou un radical alcoxycarbonylalkyle,

i) lorsque R₃ représente un atome d'hydrogène, R₄ représente le radical -CO₂R₅, R₅ étant un radical alkyle compris entre 3 et 18 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, ou un radical mono- ou polyhydroxyalkyle ayant de 2 à 18 atomes de carbone,

ii) lorsque R₃ représente un radical mono- ou polyhydroxyalkyle, un radical carbamylalkyle, un radical carboxyalkyle ou alcoxycarbonylalkyle, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Lorsque les radicaux R₁ et R₂ représentent un radical alkyle inférieur ceux-ci peuvent être le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle.

Lorsque le radical R₃ représente un radical mono- ou polyhydroxyalkyle celui-ci peut être par exemple le radical hydroxy-2 éthyle, hydroxy-2 propyle, dihydroxy-2,3 propyle, etc.

Lorsque le radical R₃ représente un radical carbamylalkyle, un radical carboxyalkyle ou un radical alcoxycarbonylalkyle, le radical

alkyle, ramifié ou non, a de 1 à 17 atomes de carbone et le radical alcoxy de 1 à 3 atomes de carbone.

Lorsque le radical R_5 représente un radical alkyle compris entre 3 et 18 atomes de carbone, celui-ci peut être par exemple un radical propyle, butyle, pentyle, hexyle, éthyl-2 hexyle, octyle, décyle, dodécyle, tétradécyle ou hexadécyle.

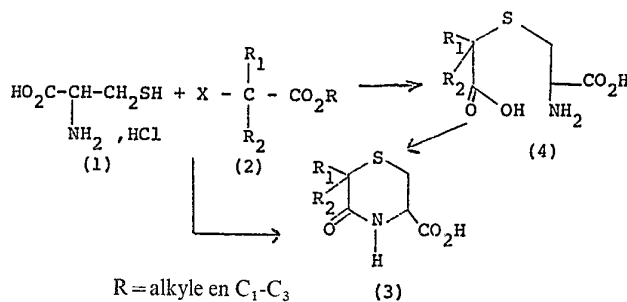
Parmi les composés qui correspondent à la formule (I) ci-dessus on peut en particulier citer les suivants:

- 1) (hydroxy-2 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 2) (hydroxy-2 éthyl)-4 oxo-1 thiamorpholinone-3
- 3) (hydroxy-2 propyl)-4 thiamorpholinone-3
- 4) (dihydroxy-2,3 propyl)-4 thiamorpholinone-3
- 5) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-octyle
- 6) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-décyle
- 7) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-dodécyle
- 8) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthyl-2 hexyle
- 9) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-tétradécyle
- 10) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-hexadécyle
- 11) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'hydroxy-2 propyle
- 12) thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de (dihydroxy-2,3) propyle
- 13) (éthoxycarbonylméthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 14) (méthoxycarbonylméthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 15) (éthoxycarbonyl-2 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 16) (éthoxycarbonyl-1 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 17) (carboxyméthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 18) (carboxy-2 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 19) (carboxy-1 éthyl)-4 thiamorpholinone-3
- 20) (carbamylméthyl)-4 thiamorpholinone-3

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I).

Lorsque dans les composés de formule (I) $R_3 = H$ et $R_4 = CO_2R_5$ ceux-ci sont préparés par estérification des acides thiamorpholinone carboxyliques correspondants éventuellement mono- ou disubstitués en position-2.

Les acides thiamorpholinone carboxyliques de formule (3) peuvent être eux-mêmes obtenus selon l'une des deux méthodes représentées selon le schéma réactionnel suivant:



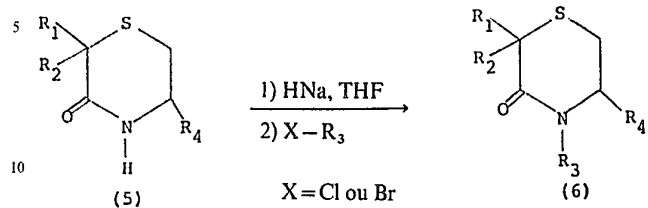
Selon la première méthode on fait réagir en milieu alcalin ($pH \approx 9$) le chlorhydrate de cystéine (1) à un équivalent d'un ester α -halogéné éventuellement mono- ou disubstitué (2) dans un milieu polaire hydroalcoolique de préférence à une température voisine de 50 °C que l'on maintient pendant un temps d'environ 10 à 20 h.

Le mélange est ensuite acidifié à $pH \approx 1$ puis concentré sous pression réduite, l'acide thiamorpholinone carboxylique (3) étant alors extrait au chloroforme puis purifié par recristallisation.

La deuxième méthode d'obtention des acides thiamorpholinone carboxyliques (3) utilise comme produit de départ une S-(carboxy-2 alkyl) cystéine (4) éventuellement mono- ou disubstituée qui est cyclisée par chauffage à une température élevée d'environ 170 °C en solution dans de l'orthodichlorobenzène jusqu'à élimination de la quantité théorique d'eau.

Les S-(carboxy-2 alkyl) cystéines éventuellement substituées (4) sont des composés connus qui ont déjà été décrits dans les brevets français N^{os} 1472021 et 69.01404.

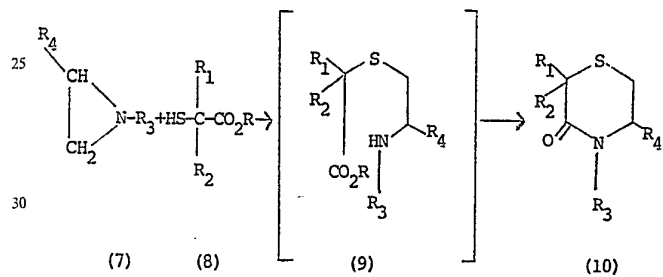
Les composés dans lesquels le radical R_3 représente un radical hydroxyalkyle, carbamylalkyle, carboxyalkyle ou alcoxycarbonylalkyle sont obtenus selon le schéma réactionnel suivant:



Cette méthode consiste à traiter par un agent alcoylant ($X-R_3$) le sel de sodium (obtenu par action de l'hydruide de sodium dans du tétrahydrofurane) d'une thiamorpholinone (5) éventuellement substituée.

De façon générale, la réaction est conduite à une température d'environ 50 °C sous atmosphère inerte.

Les composés de formule (I) dans lesquels le radical $R_4 = H$ ou alkyle et R_3 représente un radical mono- ou polyhydroxyalkyle, un radical carbamylalkyle, carboxyalkyle ou alcoxycarbonylalkyle, peuvent également être obtenus selon le schéma réactionnel suivant:



$R = \text{alkyle en } C_1-C_3$

Cette méthode consiste à faire réagir une aziridine (7), éventuellement substituée, sur un α -mercapto ester (8) dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol à la température ambiante. Après disparition du mercaptan de départ le mélange est porté à l'ébullition en vue d'effectuer ou de terminer la réaction de cyclisation. On élimine alors le solvant par évaporation sous vide et l'on purifie la thiamorpholinone N-substituée (10) ainsi obtenue soit par distillation soit par recristallisation dans un solvant approprié.

Les composés de formule (I) dans lesquels $n = 1$, ou sulfoxydes, sont préparés suivant les méthodes connues en faisant réagir à 0 °C un équivalent d'eau oxygénée sur la thiamorpholinone de formule (I) dans laquelle $n = 0$ en présence d'un acide organique tel que l'acide acétique ou formique.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples de préparation des nouveaux 50 dérivés substitués de la thiamorpholinone selon l'invention.

Exemple 1:

(Hydroxy-2 éthyl)-4 thiamorpholinone-3 (composé 1)

A une solution agitée à la température ordinaire de 120 g de thioglycolate d'éthyle (1 mol) dans 300 cm³ d'éthanol absolu, placée sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte une solution de 87 g (1 mol) de N-(hydroxy-2 éthyl) aziridine diluée dans 100 cm³ d'éthanol. La réaction est exothermique et la température du 60 mélange réactionnel est maintenue à une température inférieure à 50 °C. Une demi-heure environ après la fin de l'introduction, la solution est portée sous reflux pendant 6 h.

L'éthanol est alors éliminé et le liquide obtenu est distillé sous pression réduite.

E_b/0,1-0,3 mm = 165-170 °C.

L'(hydroxy-2 éthyl)-4 thiamorpholinone est un liquide visqueux jaune clair, hygroscopique, dont l'analyse élémentaire sous forme hydratée est la suivante:

Analyse pour $C_6H_{11}NO_2S$, 0,25 H_2O :

Calculé: C 43,48 H 6,99 N 8,45 O 21,73 S 19,35%

Trouvé: C 43,37 H 6,96 N 8,44 O 21,37 S 19,36%

Exemple 2:

(Hydroxy-2 éthyl)-4 oxo-1 thiamorpholinone-3 (composé 2)

Ce sulfoxyde est préparé en faisant réagir, pendant une semaine, un équivalent d'eau oxygénée sur l'(hydroxy-2 éthyl)-4 thiamorpholinone-3 (obtenue à l'exemple 1) solubilisée à 0°C dans un mélange d'acide acétique-anhydride acétique. Après concentration du mélange, le liquide obtenu est solubilisé dans le minimum du mélange éther isopropylique-alcool isopropylique. A partir de cette solution placée à -25°C on isole des cristaux blancs dont le point de fusion est de: 45°C.

Analyse pour $C_6H_{11}NO_3S$:

Calculé: C 40,66 H 6,26 N 7,80 S 18,08%

Trouvé: C 40,73 H 6,28 N 7,73 S 18,16%

Exemple 3:

(Dihydroxy-2,3 propyl)-4 thiamorpholinone-3 (composé 4)

Au sel de sodium de la thiamorpholinone-3 préparé par réaction de cette dernière avec l'hydrure de sodium dans du tétrahydrofur porté à ébullition, on ajoute, après refroidissement, 1,1 équivalent d'épichlorhydrine. Le mélange réactionnel est alors porté 4 h à 50°C puis, après refroidissement, il est filtré, concentré et déposé sur une colonne de gel de silice.

L'(époxy-2,3 propyl)-4 thiamorpholinone-3 est éluée au mélange acétate d'éthyle-méthanol (1:1). Après concentration des phases d'élution et vérification de la structure, l'époxyde est hydrolysé en le portant au bain-marie en solution aqueuse en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Après vérification en C.C.M. de la transformation totale de l'(époxy-2,3 propyl)-4 thiamorpholinone-3 en (dihydroxy-2,3 propyl)-4 thiamorpholinone-3, la solution est concentrée sous pression réduite. Le liquide de couleur jaune obtenu est séché au dessiccateur et la structure attendue confirmée par spectrographie de masse: ion moléculaire m/e: 191 (pic de base m/e: 102).

Exemple 4:

Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-octyle (composé 5)

a) Préparation de l'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5

Une suspension de 179,5 g de S-carboxyméthyl cystéine (1 mol) dans 500 cm³ d'o-dichlorobenzène, fortement agitée sous atmosphère inerte, est portée à 170°C. On élève progressivement la température du bain d'huile jusqu'à ce que le mélange azéotropique o-orthodichlorobenzène-eau distille. Ce mélange est recueilli dans une éprouvette et donne deux phases à la température ordinaire. Le chauffage est maintenu jusqu'à ce que le volume de la phase supérieure corresponde à la quantité théorique d'eau, soit 18 cm³.

On refroidit alors le mélange réactionnel puis le solide obtenu très coloré est essoré, lavé à l'hexane puis séché. On le dissout alors dans 4,5 l de méthanol en présence de noir animal. Le mélange est essoré puis le filtrat est concentré à environ 1,5 l puis refroidi à 0°C. Par filtration on isole après séchage 115 g de cristaux beiges dont le point de fusion est de 188°C.

Analyse pour $C_5H_7NO_3S$:

Calculé: C 37,26 H 4,38 N 8,69 O 29,78 S 19,89%

Trouvé: C 37,24 H 4,33 N 8,76 O 29,95 S 19,88%

b) Préparation de l'ester octylique de l'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5

Méthode A:

On prépare tout d'abord le sel de sodium de l'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5 obtenu selon l'exemple 4 a en portant un mélange de 3,2 g de cet acide (0,02 mol) et de 1 g de carbonate de

sodium (0,01 mol) dans 20 cm³ de diméthylformamide (DMF) à une température d'environ 70°C.

Après quelques minutes, le mélange est homogène et l'on ajoute alors 3,8 g de bromure de n-octyle (0,02 mol). On porte alors la température du mélange réactionnel à 120°C pendant une heure puis après refroidissement le bromure de sodium est filtré. On concentre alors la solution sous pression réduite. Le liquide obtenu est agité dans un mélange de chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95:5) en présence de gel de silice en vue d'éliminer les impuretés colorées. Après filtration, la solution est concentrée sous vide et le produit attendu cristallise. On obtient ainsi 5 g d'un solide pâteux dont le point de fusion est de 45°C.

Analyse pour $C_{13}H_{23}NO_3S$:

Calculé: C 57,11 H 8,48 N 5,12 S 11,73%

Trouvé: C 57,10 H 8,43 N 5,12 S 11,79%

Méthode B:

On porte sous atmosphère inerte, à une température de 170°C pendant 2 h, un mélange agité de 9 g de S-carboxyméthyl cystéine (0,05 mol) dans un excès de n-octanol (0,1 mol).

Après refroidissement le mélange est dissous dans le minimum de toluène et la solution est déposée sur une colonne de gel de silice. On élue alors à l'aide d'un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95:5).

Après concentration des phases d'élution, on obtient l'ester attendu dont les caractéristiques sont identiques à celle de l'ester obtenu selon la méthode A ci-dessus.

Exemples 5 à 9:

Selon le même mode opératoire que celui de la méthode B de l'exemple 4 b et en utilisant les mêmes proportions on a également obtenu les esters suivants:

Exemple 5:

Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-décyle (composé 6)

A partir de l'alcool n-décylique on obtient des cristaux beiges pâteux dont le point de fusion est de 48°C.

Analyse pour $C_{15}H_{27}NO_3S$:

Calculé: C 59,77 H 9,03 N 4,65 S 10,64%

Trouvé: C 59,90 H 9,01 N 4,60 S 10,66%

Exemple 6:

Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-dodécyle (composé 7)

A partir du n-dodécane on obtient un solide amorphe beige dont le point de fusion est de 50°C.

Analyse pour $C_{17}H_{31}NO_3S$:

Calculé: C 61,97 H 9,48 N 4,25 S 9,73%

Trouvé: C 61,75 H 9,48 N 4,28 S 9,87%

Exemple 7:

Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthyl-2 hexyle (composé 8)

- A partir de l'éthyl-2 hexanol on obtient un liquide incolore que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice.

Analyse pour $C_{13}H_{22}NO_3S$:

Calculé: C 57,11 H 8,48 N 5,12 S 11,73%

Trouvé: C 56,96 H 8,53 N 4,99 S 11,68%

Exemple 8:

Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-tétradécyle (composé 9)

A partir du n-tétradécane on obtient des cristaux qui sont purifiés par chromatographie sur gel de silice puis par recristallisation dans l'éther de pétrole.

L'ester attendu se présente sous la forme d'un solide beige dont le point de fusion est de 66°C.

Analyse pour $C_{19}H_{35}NO_3S$:

Calculé: C 63,92 H 9,87 N 3,92 S 8,97%

Trouvé: C 64,04 H 9,86 N 3,89 S 8,94%

Exemple 9:

Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de n-hexadécyle (composé 10)

A partir du n-hexadécanol on obtient l'ester attendu que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice. Après concentration des phases d'élution, l'ester se présente sous la forme d'une poudre blanche dont le point de fusion est de 75°C.

Analyse pour $C_{21}H_{39}NO_3S$:

Calculé: C 65,40 H 10,19 N 3,65 S 8,31%

Trouvé: C 65,50 H 10,12 N 3,59 S 8,29%

Exemple 10:

Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de (dihydroxy-2,3) propyle (composé 12)

Ce produit est préparé selon la méthode A de l'exemple 4 b.

On traite le sel de sodium de l'acide thiamorpholinone-3 carboxylate-5 dans le DMF par un équivalent de chloro-3 propanediol-1,2 pendant 8 h à 120°C.

Après refroidissement l'insoluble est filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le liquide obtenu est traité au noir animal dans le méthanol. Après filtration, la phase méthanolique est concentrée, et le produit attendu est purifié par passage sur gel de silice et élué au mélange acétate d'éthyle-méthanol (9:1).

Après concentration des phases d'élution on obtient un liquide très visqueux de couleur jaune dont les spectres de RMN et de masse correspondent à la structure attendue (ion moléculaire à m/e: 235, pic de base à m/e: 116).

Exemple 11:

(Éthoxycarbonylméthyl)-4 thiamorpholinone-3 (composé 13)

A une solution de 5 g de thiamorpholinone-3 dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, agitée à l'abri de l'humidité de l'air, on ajoute 1,1 équivalent d'hydruure de sodium et l'on porte le mélange obtenu 1 h sous reflux.

On ajoute alors goutte à goutte à la température ordinaire 1,1 équivalent de chloracétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est ensuite porté à 50°C pendant 1 h puis les sels minéraux sont essorés, lavés au THF. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le

résidu est alors dissous dans le minimum de chlorure de méthylène pour éliminer les traces de chlorure de sodium restantes. La phase de chlorure de méthylène est filtrée et le solvant rectifié sous vide.

L'(éthoxycarbonylméthyl)-4 thiamorpholinone-3 est un liquide à la température ordinaire de couleur jaune.

Analyse pour $C_8H_{13}NO_3S, \frac{1}{4}H_2O$:

Calculé: C 46,27 H 6,50 N 6,75 O 25,06 S 15,42%

Trouvé: C 46,38 H 6,43 N 6,81 O 25,09 S 15,46%

Exemple 12:

(Carboxyméthyl)-4 thiamorpholinone-3 (composé 17)

A une solution de 2 g de l'ester de l'exemple 11 dans 50 cm³ d'éthanol on ajoute 1,1 équivalent de potasse alcoolique.

Le mélange est porté 1 h sous agitation à ébullition. Après refroidissement le sel de potassium cristallisé est essoré, lavé avec un peu d'éthanol pur et séché.

On obtient ainsi 1,68 g de sel que l'on agite ensuite en suspension dans l'isopropanol et l'on ajoute la quantité stœchiométrique d'acide chlorhydrique en solution dans l'isopropanol.

Après 1 h, le mélange est filtré puis le filtrat est concentré sous pression réduite. L'acide attendu est dissous à chaud dans du dichloro-1,2 éthane, puis la solution est filtrée afin d'éliminer les traces de chlorure de potassium et le solvant est rectifié sous pression réduite. On obtient ainsi 1,30 g de (carboxyméthyl)-4 thiamorpholinone-3 sous forme de cristaux de couleur beige dont le point de fusion est de 138°C.

Analyse pour $C_6H_9NO_3S$:

Calculé: C 41,14 H 5,14 N 8,00 O 27,43 S 18,29%

Trouvé: C 41,11 H 5,15 N 8,04 O 27,50 S 18,26%

Exemple 13:

(Carbamylméthyl)-4 thiamorpholinone-3 (composé 20)

La réaction est conduite comme dans le cas de la préparation de l'(éthoxycarbonylméthyl)-4 thiamorpholinone-3 (exemple 11) en remplaçant le chloracétate d'éthyle par la chloracétamide.

A la fin de la réaction le produit attendu est purifié par cristallisation dans l'acétate d'éthyle puis par lavage des cristaux attendus à l'acétone.

La (carbamylméthyl)-4 thiamorpholinone-3 est un solide blanc dont le point de fusion est de 145°C.

Analyse pour $C_6H_{10}N_2O_2S$:

Calculé: C 41,38 H 5,75 N 16,09 O 18,36 S 18,40%

Trouvé: C 41,40 H 5,81 N 16,11 O 18,50 S 18,33%