



ESPAÑA

| | | |
|---------|---------------------------------------|----------|
| (10) ES | (11) NUMERO 455.790 | (10) A 1 |
| (21) | (22) FECHA DE PRESENTACION 10-2-77 | |

PATENTE DE INVENCION

J. GÓMEZ

| (30) PRIORIDADES: | (32) FECHA | (33) PAIS |
|-------------------------|-------------------------|-----------|
| (31) NUMERO 76 03604 | 10 de Febrero de 1976 | Francia |
| 76 38901 | 23 de Diciembre de 1976 | " |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K, C07D | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|--|--|

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL DITIOL-1,2.

(71) SOLICITANTE (S)

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

22 Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.

(72) INVENTOR (ES)

Michel Barreau, Ing.; Claude Cotrel, Ing.; Claude Jeanmart, Ing.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

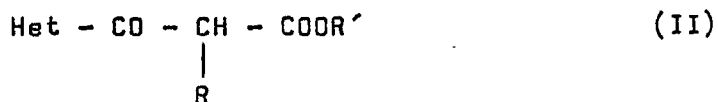
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiol-1,2, de fórmula general:



5 en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno (es decir un radical piridacínil-3 ó -4, pirimidínil-2, -4 ó -5 o piracínil-2), eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo-
 10 xilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, mercapto, alquiltio, cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino del que cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino, piperidino, morfolino, N-alquil
 15 piperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, y R representa un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical alquilo-oxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono), o alquilo-oxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono,

20 Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I en la que Het y R se definen como anteriormente pueden obtenerse por acción del pentasulfuro de fósforo sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general:

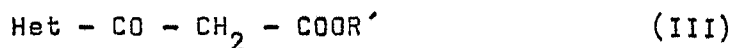


en la que Het y R se definen como anteriormente y R' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

5 Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte frente al pentasulfuro de fósforo tal como la piridina, benceno, tolueno, xileno o clorobenceno a una temperatura comprendida entre 50 y 200° C.

10 Durante la acción del pentasulfuro de fósforo sobre un producto de fórmula general II en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno, sustituido en α de un átomo de nitrógeno por un radical alquiloxi cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, al lado de un producto de fórmula general I en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de 6
15 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno sustituido en α de un átomo de nitrógeno por un radical alquiloxi cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, un producto de fórmula general I en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno sustituidos en α de un átomo de nitrógeno por un radical mercapto.
20

Los productos de fórmula general II en la que R representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro o de bromo, Het y R' se definen como anteriormente, pueden obtenerse por acción de un agente de halogenación sobre un
25 β -cetoéster de fórmula general:



en la que Het y R' se definen como anteriormente.

Preferentemente se utiliza como agente de halogenación un halogenuro de sulfurilo operando en un disolvente orgánico inerte tal como cloruro de metileno a una temperatura comprendida entre 30 y 50° C.

Los productos de fórmula general II en la que R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono) o alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono pueden obtenerse según uno de los procedimientos siguientes:

a) por acción de un éster de fórmula general:



en la que R y R' se definen como anteriormente, sobre un derivado heterocíclico de fórmula general:



en la que Het se define como anteriormente y R'' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

La reacción se efectúa generalmente en las condiciones habituales de la reacción de Claisen para la preparación de los β -cetoésteres. Mas particularmente, la condensación puede ser efectuada a una temperatura comprendida entre 10 y 100° C. en presencia de un alcoholato tal como etilato o terciobutilato de sodio y operando eventualmente en un disolvente orgánico anhidro tal como hidrocarburo aromático (benceno, tolueno,

xileno) eliminando el alcohol $R''\text{-OH}$ formado durante la reacción por destilación.

También es posible efectuar la condensación en presencia de hidruro de sodio en éter etílico:

5 b) por acción de un éster reactivo de fórmula general:



10 en la que R se define como anteriormente y Z representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico, sobre un β -cetoéster de fórmula general III.

15 La reacción se efectúa generalmente en un disolvente tal como la acetona en presencia de un agente de condensación tal como un carbonato alcalino como carbonato de sodio o de potasio y eventualmente en presencia de yoduro alcalino tal como yoduro de sodio, o un disolvente orgánico tal como un éter o un hidrocarburo aromático en presencia de etilato de sodio o de hidruro de sodio.

20 El β -cetoéster de fórmula general III puede obtenerse por acción de un éster del ácido acético de fórmula general:



25 en la que R' se define como anteriormente, sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general V en las condiciones dadas anteriormente para la reacción entre un producto de fórmula general IV y un producto de fórmula general V.

30 Los productos de fórmula general II en la que R representa un radical alquilocarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, estando definidos Het y R' como anteriormente, pueden también obtenerse por acción de un halogenuro de ácido de fórmula general:

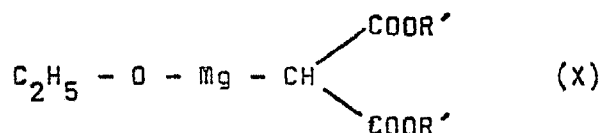
6.



en la que Het se define como anteriormente o de un anhídrido mixto de fórmula general:



5 en la que Het se define como anteriormente y R'' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, sobre un derivado magnesiano de un éster malónico de fórmula general:



10 en la que R' se define como anteriormente y es idéntica a la porción alquilo del radical alquiloxicarbonilo del radical R de finido mas arriba.

15 Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro tal como éter etílico operando a una temperatura comprendida entre 0° C. y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

El anhídrido mixto de fórmula general IX puede obtenerse por acción de un cloroformiato de alquilo sobre el ácido de fórmula general:



20 en la que Het se define como anteriormente.

Los nuevos productos según la presente invención

pueden eventualmente purificarse por métodos físicos tales como la cristalización o la cromatografía.

Los productos de fórmula general I presentan propiedades quimioterapéuticas notables. Son particularmente interesantes como antibilharzianos. Tienen por lo demás una pequeña toxicidad y, para la mayoría de los productos, la dosis letal 50 % (DL₅₀) es superior a 1000 mg/kg por vía oral en el ratón.

La actividad antibilharziana se manifiesta en el ratón infestado de *Schistosoma mansoni* a dosis comprendidas entre 10 y 1000 mg/kg por día durante 5 días por vía oral o sub-cutánea. Después del tratamiento único, esta actividad se manifiesta a dosis comprendidas entre 100 y 500 mg/kg por vía oral o sub-cutánea.

En el mono [*Maccaca mulatta* (var. rhesus)] la actividad antibilharziana se manifiesta a dosis comprendidas entre 5 y 100 mg/kg por día durante 5 días por vía oral.

De un interés totalmente particular son los productos de fórmula general I en la que Het representa un radical piridacínil-3 ó -4, pirimidínil-2, -4 ó -5 o piracínil-2 eventualmente sustituidos por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino del que cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, piperidino, piperidino o N-alquilpiperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o alquilocarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono.

Entre estos productos pueden citarse mas especialmente:

- (piracínil-2)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3

- (piracínil-2)-5 etil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- (piridacínil-3)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- (piridacínil-3)-5 etil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- (piridacínil-4)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- 5 - (piridacínil-3)-5 butil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- (metil-5 piracínil-2)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- (pirimidínil-5)-5 etil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- (metiltio-5 pirimidínil-4)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- (dimetilamino-6 piridacínil-3)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3
- 10 - (cloro-5 pirimidínil-4)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran cómo la invención puede ser puesta en práctica.

EJEMPLO 1

Una suspensión de 54,7 g. de butil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 53,4 g. de pentasulfuro de fósforo en 550 cm³ de tolueno, se calienta durante una hora a una temperatura próxima de 110° C. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C. se añade a la suspensión 600 cm³ de cloruro de metileno y 600 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agita 12 horas a una temperatura próxima de 20° C. La suspensión es a continuación filtrada y después la fase acuosa es decantada y lavada con 500 cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con 2 veces 300 cm³ de agua, secadas sobre sulfato de magnesio en presencia de negro decolorante, filtradas y evaporadas en seco a presión reducida. El residuo obtenido es a continuación disuelto en 50 cm³ de cloruro de metileno y la solución resultante se filtra sobre 780 g. de gel de sílice contenidos en una columna de 6 cm. de diámetro. Se eluye a continuación con

1000 cm³ de cloruro de metileno puro. Este eluado es rechazado. Se eluye a continuación con 2500 cm³ de cloruro de metileno puro. El eluado resultante es evaporado en seco a presión reducida (20 mm. de mercurio). Después de la recristalización del residuo obtenido en 40 cm³ de acetonitrilo se obtiene 3,1 g. de butil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 72° C.

El butil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse calentando durante 20 horas a una temperatura próxima de 60° C. una suspensión de 58,8 g. de (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo, de 67,8 g. de yodobutano y de 38,7 g. de carbonato de potasio seco en 400 cm³ de acetona. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., la mezcla reaccional se filtra y el producto insoluble se lava con 3 veces 50 cm³ de acetona. El filtrado se evapora en seco a presión reducida. El residuo obtenido es recuperado con 450 cm³ de cloruro de metileno y la solución obtenida es secada sobre sulfato de magnesio anhidro en presencia de negro decolorante, filtrada y evaporada en seco a presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtiene así 54,7 g. de butil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite amarillo.

EJEMPLO 2

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 41,2 g. de metil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 42,4 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 410 cm³ de tolueno, se obtiene, después de la recristalización en 30 cm³ de dicloro-1,2 etano, 3,42 g. de metil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 164° C.

El metil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 38,8 g. de (piracínil-2)-3

oxo-3 propionato de etilo, de 34,8 g. de yoduro de metilo y de 25,8 g. de carbonato de potasio seco en suspensión en 50 cm³ de acetona. Se obtiene así 41,2 g. de metil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite amarillo.

5

EJEMPLO 3

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 187,2 g. de etil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 210,9 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 1870 cm³ de tolueno, se obtiene, después de la recristalización en 80 cm³ de acetonitrilo, 5,7 g. de etil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 121^o C.

10

El etil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 155,2 g. de (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo, de 153,6 g. de yoduro de etilo y de 103,2 g. de carbonato de potasio seco en suspensión en 400 cm³ de acetona. Se obtiene así 180 g. de etil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de aceite oscuro.

15

EJEMPLO 4

Una suspensión de 128,5 g. de propil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 133 g. de pentasulfuro de fósforo en 1000 cm³ de piridina se calienta durante una hora a una temperatura próxima de 115^o C. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 60^o C., la mezcla reaccional se vierte en 10.000 cm³ de agua destilada y después se deja la mezcla en reposo durante 48 horas a una temperatura próxima de 20^o C. El producto insoluble que se ha formado se separa por filtración y después se lava con 3 veces 500 cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de

20

25

magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. El residuo obtenido es a continuación disuelto en 250 cm³ de cloruro de metileno y la solución resultante es filtrada sobre 1.600 g. de gel de sílice contenido en una columna de 7 cm. de diámetro. Se eluye con 6.000 cm³ de cloruro de metileno puro. Este eluado es rechazado. Se eluye a continuación con 4.000 cm³ de cloruro de metileno puro. El eluado obtenido se evapora en seco a presión reducida. Después de la recrystalización en 193 cm³ de acetonitrilo se obtiene 11 g. de propil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 125° C.

El propil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 145,5 g. de (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo, 113,5 g. de bromuro de propilo, 124,5 g. de yoduro de potasio y 95,2 g. de carbonato de potasio seco en suspensión en 1.000 cm³ de acetona. Se obtiene así, después de la purificación, 148 g. de propil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite oscuro.

EJEMPLO 5

Operando como en el ejemplo 4 pero a partir de 11,1 g. de metil-2 (metil-5 piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 12,2 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 120 cm³ de piridina, se obtiene, después de la recrystalización en 70 cm³ de acetonitrilo, 1,1 g. de metil-4 (metil-5 piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 162 - 163° C.

El metil-2 (metil-5 piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 12,6 g. de (metil-5 piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo, de 10,6 g. de yoduro de metilo y de 7,6 g. de carbonato de potasio seco en suspensión en 80 cm³ de acetona. Se obtiene así 11,4 g. de metil-2 (metil-

-5 piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite naranja.

5 El (metil-5 piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse por acción del acetato de etilo sobre la metil-5 etoxicarbonil-2 piracina en tolueno en presencia de etilato de sodio a una temperatura próxima de 80° C. durante 4 horas.

10 La metil-5 etoxicarbonil-2 piracina puede prepararse por acción de la metil-5 carboxi-2 piracina sobre etanol en exceso a reflujo durante 13 horas, en presencia de ácido sulfúrico concentrado.

La metil-5 carboxi-2 piracina puede prepararse según el método descrito por W. SCHWAIGER et coll., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 91, 1175 (1972).

15

EJEMPLO 6

Una suspensión de 3,8 g. de etil-2 \int (metil-4 piperacinil-1)-6 piracínil-3 \int -3 oxo-3 propionato de etilo y de 7,9 g. de pentasulfuro de fósforo en 50 cm³ de piridina se calienta durante 1 hora a una temperatura próxima de 115° C. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., la mezcla reaccional se vierte en 500 cm³ de agua destilada y después se deja la mezcla en reposo durante 5 horas a una temperatura próxima de 20° C. El producto insoluble que se ha formado se separa por filtración y se lava con 2 veces 30 cm³ de agua destilada. El producto así obtenido es agitado durante 20 mn. a una temperatura próxima de 20° C. con 100 cm³ de cloroformo, 35 cm³ de amoníaco 11 N y 15 cm³ de agua destilada. La fase acuosa es a continuación separada por decantación y lavada con 25 cm³ de cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de

20

25

magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. El residuo obtenido se agita durante 10 mn. a una temperatura próxima de 20° C. en 50 cm³ de éter etílico y después un insoluble se separa por filtración y se lava con 4 veces 25 cm³ de éter etílico. Los filtrados se reúnen y se evaporan en seco a presión reducida. El residuo así obtenido se disuelve en 10 cm³ de cloruro de metileno y se filtra sobre 6 g. de gel de sílice contenidos en una columna de 1 cm. de diámetro. Se eluye en primer lugar con 600 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-metanol (99 - 1 en volúmenes). Este eluado se rechaza. Se eluye a continuación con 100 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-metanol (99 - 1 en volúmenes). El eluado correspondiente se evapora en seco a presión reducida. Se obtiene así 0,06 g. de etil-4 [metil-4 piperacínil-1]-6 piridacínil-3]-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 182° C.

El etil-2 [metil-4 piperacínil-1]-6 piridacínil-3]-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 8 g. de [metil-4 piperacínil-1]-6 piridacínil-3] carboxilato de etilo, de 4,4 g. de butilato de etilo y de 3,65 g. de tercio butilato de sodio en suspensión en 120 cm³ de tolueno seco. Se obtiene 6,1 g. de etil-2 [metil-4 piperacínil-1]-6 piridacínil-3]-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite oscuro.

El [metil-4 piperacínil-1]-6 piridacínil-3] carboxilato de etilo puede obtenerse calentando a una temperatura próxima de 80° C. durante 5 horas, una suspensión de 40,7 g. de ciano-3 (metil-4 piperacínil-1)-6 piridacina en una mezcla de 300 cm³ de agua destilada, 200 cm³ de etanol y 100 cm³ de sosa 10 N. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., se añade a la mezcla reaccional 200 cm³ de cloruro de metileno y la fase acuosa se separa por decantación, se acidifi

ca con 100 cm³ de ácido clorhídrico 12 N y se evapora en seco a presión reducida. Al residuo así obtenido se añade 250 cm³ de etanol, 250 cm³ de dicloro-1,2 etano y 52,5 g. de ácido metano-sulfónico puro. La mezcla obtenida se calienta a continuación al reflujo durante 20 horas. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., el insoluble se separa por filtración y se lava con 2 veces 100 cm³ de cloruro de metileno. Al filtrado así obtenido se añade 1.000 cm³ de una solución saturada de carbonato de sodio. El producto insoluble que se ha formado se separa por filtración y se lava con 2 veces 200 cm³ de cloruro de metileno. La fase acuosa se separa por decantación y se lava con 2 veces 200 cm³ de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. Se obtiene así 9,5 g. de [(metil-4 piperacínil-1)-6 piridacínil-3] carboxilato de etilo que funde a 106° C.

La ciano-3 (metil-4 piperacínil-1)-6 piridacínil puede prepararse a partir de 125 g. de (metil-4 piperacínil-1)-6 yodo-3 piridacina y de 55,26 g. de cianuro cuproso en suspensión en 620 cm³ de dimetilformamida. Se obtiene así 52,1 g. de ciano-3 (metil-4 piperacínil-1)-6 piridacina que funde a 149° C.

El yodo-3 (metil-4 piperacínil-1)-6 piridacina puede obtenerse a partir de 158,5 g. de diyodo-3,6 piridacina y de 120 g. de metil-4 piperacina en suspensión en 1.200 cm³ de metanol. Se obtiene así 138,7 g. de yodo-3 (metil-4 piperacínil-1)-6 piridacina que funde a 149° C.

EJEMPLO 7

A una suspensión de 182 g. de pentasulfuro de fósforo en 1.300 cm³ de tolueno, calentada al reflujo, se añade en

25 mn. una solución de 113,8 g. de metil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo en 500 cm³ de tolueno. El calentamiento al reflujo es continuado durante 1 hora después del final de la adición. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., el producto insoluble que se ha formado se separa por filtración, y después se agita durante 45 mn. a una temperatura próxima de 20° C. con una mezcla de 1.500 cm³ de cloroformo, 500 cm³ de agua destilada y 1.000 cm³ de amoníaco 11 N. Después de la filtración del residuo insoluble la fase orgánica se separa por decantación, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco a presión reducida. El residuo obtenido se lava con 500 cm³ de éter etílico y después con 250 cm³ de cloruro de metileno. Después de la recristalización en 380 cm³ de dicloro-1,2 etano, se obtiene 4,86 g. de metil-4 (piridacínil-3)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 193° C.

El metil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse añadiendo en 13 mn., a una temperatura próxima de 35° C., una solución de 304 g. de (piridacínil-3) carboxilato de etilo y de 204 g. de propionato de etilo en 1.000 cm³ de tolueno anhidro a una suspensión de 192 g. de terciobutilato de sodio en 3.000 cm³ de tolueno anhidro. Se agita a continuación la mezcla reaccional durante 12 horas a una temperatura próxima de 20° C. y después se añade 3.000 cm³ de agua destilada. La fase acuosa se separa por decantación y, después de la acidificación con 150 cm³ de ácido clorhídrico 12 N, se lava por decantación con 1.500 cm³ de cloruro de metileno y después con 3 veces 500 cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. Se obtiene así 227,7 g. de metil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de

un aceite rojo.

El (piridacínil-3) carboxilato de etilo puede prepararse según el método descrito por W. J. LAENZA et coll., J. Amer. Chem. Soc. 75, 4086 (1953).

5

EJEMPLO 8

Operando como en el ejemplo 7 pero a partir de 80 g. de (piridacínil-3) carbonil-2 hexanoato de etilo y de 106,5 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 1.200 cm³ de tolueno, se obtiene, después de la recrystalización en 10 cm³ de acetato de etilo, 4 g. de butil-4 (piridacínil-3)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 94° C.

10

La (piridacínil-3) carbonil-2 hexanoato de etilo puede prepararse a partir de 114 g. de piridacínil-3 carboxilato de etilo, de 108 g. de hexanoato de etilo y de 72 g. de terciobutilato de sodio en suspensión en 1.500 cm³ de tolueno anhidro. Se obtiene así 160 g. de (piridacínil-3) carbonil-2 hexanoato de etilo en forma de un aceite oscuro.

15

EJEMPLO 9

Operando como en el ejemplo 7 pero a partir de 206 g. de metil-2 (piridacínil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 220 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 2.060 cm³ de tolueno, se obtiene, después de la recrystalización en 120 cm³ de acetonitrilo, 5,15 g. de metil-4 (piridacínil-4)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 146° C. y después 150° C.

20

El metil-2 (piridacínil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 194 g. de piridacínil-4 carboxilato de etilo, de 130,5 g. de propionato de etilo y de 123 g. de terciobutilato de sodio en suspensión en 3.240 cm³ de to-

25

lueno anhidro. Se obtiene así 206 g. de metil-2 (piridacínil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite oscuro.

El piridacínil-4 carboxilato de etilo puede prepararse según el método descrito por G. HEINISH, Monatsch. Chem. 1973, 104, 953.

EJEMPLO 10

Operando como en el ejemplo 7 pero a partir de 1,7 g. de (metil-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo y de 2,55 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 34 cm³ de tolueno, se obtiene, después del lavado con 3 cm³ de éter etílico, 0,08 g. de (metil-6 piridacínil-3)-5 metil-4 ciotiol-1,2 tiona-3 que funde a 168^o C.

El (metil-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 4,9 g. de (metil-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo, de 10,5 g. de propionato de etilo y de 3,12 g. de terciobutilato de sodio en suspensión en 49 cm³ de terciobutanol. Se obtiene así 0,6 g. de (metil-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite amarillo.

El (metil-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo puede prepararse calentando al reflujo durante 17 horas una suspensión de 13,8 g. de ácido (metil-6 piridacínil-3) carboxílico en 50 cm³ de etanol, 50 cm³ de dicloro-1,2 etano y 10,6 g. de ácido metanosulfónico puro. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20^o C., se añade a la mezcla reaccional 100 cm³ de una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio. La fase acuosa se separa por decantación y se lava con 3 veces 70 cm³ de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas reunidas se lavan por decantación con 30 cm³ de agua destilada y se se-

can sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración en seco a presión reducida, se obtiene 14 g. de (metil-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo.

5 El ácido (metil-6 piridacínil-3) carboxílico puede prepararse calentado a reflujo durante 1 hora una solución de 68,9 g. de ciano-3 metil-6 piridacina en una mezcla de 865 cm³ de agua destilada, 290 cm³ de sosa 10 N y 580 cm³ de etanol. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C.,
10 se añade a la mezcla reaccional 250 cm³ de ácido clorhídrico 12 N. Después de la concentración en seco a presión reducida, se añade al residuo obtenido 1.400 cm³ de etanol y se agita la suspensión durante 70 mn. a una temperatura próxima de 20° C. El producto insoluble se separa a continuación por filtración y se
15 lava con 3 veces 100 cm³ de etanol. Los filtrados reunidos se evaporan en seco a presión reducida. Se obtiene así 70 g. de ácido (metil-6 piridacínil-3) carboxílico que funde a 174° C. con descomposición.

20 La ciano-3 metil-6 piridacina puede prepararse según el método descrito por MASARU OGATA, Chem. Pharm. Bull. 11, 1511 (1963).

EJEMPLO 11

25 Una suspensión de 193 g. de etil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 231 g. de pentasulfuro de fósforo en 3.000 cm³ de tolueno se agita durante 15 mn. a una temperatura próxima de 20° C. La mezcla reaccional se calienta a continuación al reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., el producto insoluble se separa por filtración, y después se agita durante una hora y

media con una mezcla de 3.000 cm³ de cloroformo, 1.000 cm³ de agua destilada y 1.000 cm³ de amoníaco 11 N. La fase acuosa se separa a continuación por decantación y se lava con 500 cm³ de cloroformo. Las fracciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 250 cm³ de cloruro de metileno y se filtra sobre 1.600 g. de gel de sílice contenidos en una columna de 6,8 cm. de diámetro. Se eluye a continuación con 7.000 cm³ de cloruro de metileno puro y después con 7.000 cm³ de una mezcla cloruro de metileno - metanol (99,5 - 0,5 en volúmenes). Estos eluados son rechazados. Finalmente se eluye con 7.000 cm³ de una mezcla cloruro de metileno - metanol (99 - 1 en volúmenes). El aluado correspondiente se evapora en seco a presión reducida y el residuo así obtenido se lava sucesivamente con 200 cm³ de éter etílico y después 3 veces con 30 cm³ de éter isopropílico. Se obtiene, después de la recristalización en 500 cm³ de metanol, 7 g. de etil-4 (piridacínil-3)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 130^o C.

El etil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 201,7 g. de piridacínil-3 carboxilato de etilo, de 153,9 g. de butirato de etilo y de 127,2 g. de terciobutilato de sodio en suspensión en 2.700 cm³ de tolueno anhidro. Se obtiene así 215 g. de etil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite verde.

EJEMPLO 12

Operando como en el ejemplo 11 pero a partir de 109,8 g. de propil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 124 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 1.400 cm³ de tolueno, se obtiene, después de la recristalización en

50 cm³ de metanol, 4,05 g. de propil-4 (piridacínil-3)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 77^o C. y después 103^o C.

El propil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 101 g. de piridacínil-3 carboxilato de etilo, de 86,5 g. de valerato de etilo y de 63,7 g. de terciobutilato de sodio en suspensión en 1.400 cm³ de tolueno seco. Se obtiene así 133,4 g. de propil-2 (piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite oscuro.

EJEMPLO 13

Operando como en el ejemplo 11 pero a partir de 58 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3)-3 etil-2 oxo-3 propionato de etilo y de 73 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 1.160 cm³ de tolueno, se obtiene, después de la recristalización en 38 cm³ de dicloro-1,2 etano, 5,7 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3)-5 etil-4 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 160^o C. y después 164^o C.

El (dimetilamino-6 piridacínil-3)-3 etil-2 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 57 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo, de 67,7 g. de butirato de etilo y de 56 g. de terciobutilato de sodio en suspensión en 1.260 cm³ de tolueno seco. Se obtiene así 58 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3)-3 etil-2 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite oscuro.

EJEMPLO 14

A una suspensión de 12,99 g. de pentasulfuro de fósforo en 115 cm³ de tolueno calentado a una temperatura próxima de 110^o C., se añade, en 15 mn., una solución de 9,8 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de

etilo en 115 cm³ de tolueno. El calentamiento a reflujo es continuado durante 45 mn. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20^o C. se añade sucesivamente a la mezcla reaccional, 230 cm³ de agua destilada, 230 cm³ de ácido acético y 230 cm³ de cloroformo. Después de haber agitado esta mezcla durante 20 horas a una temperatura próxima de 20^o C., se añade 50 cm³ de dimetilformamida y 300 g. de carbonato de potasio. La fase acuosa se separa por decantación y se lava con 3 veces 100 cm³ de cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 600 cm³ de cloroformo y la solución resultante se filtra sobre 120 g. de gel de sílice contenidos en una columna de 3,5 cm. de diámetro. Se eluye con 800 cm³ de cloroformo puro. Este eluado es rechazado. Se eluye a continuación con 700 cm³ de cloroformo puro y el eluado correspondiente se evapora en seco a presión reducida. Se obtiene así 1,85 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3)-5 metil-4 dietiol-1,2 tiona-3 que funde a 216^o C.

El (dimetilamino-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 22,8 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo, de 11,93 g. de propionato de etilo y de 11,23 g. de terciobutilato de sodio en suspensión en 400 cm³ de tolueno anhidro. Se obtiene así 9,8 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite oscuro.

El (dimetilamino-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo puede obtenerse calentando a una temperatura próxima de 70^o C., durante 4 horas y media una suspensión de 52,7 g. de ciano-3 dimetilamino-6 piridacina en una mezcla de 600 cm³ de agua destilada, 200 cm³ de sosa 10 N y 400 cm³ de etanol. Des-

pués del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., se añade, a la mezcla reaccional, 200 cm³ de cloruro de metileno y se deja reposar 12 horas a una temperatura próxima de 20° C. La fase acuosa se separa por decantación, se acidifica con 150 cm³ de ácido clorhídrico 12 N, y se evapora en seco a presión reducida. Al residuo así obtenido, se añade 360 cm³ de etanol, 360 cm³ de dicloro-1,2 etano y 76 g. de ácido metanosulfónico puro. La mezcla obtenida es calentada a continuación a reflujo durante 20 horas. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., el insoluble que se ha formado se separa por filtración y se lava con 3 veces 20 cm³ de cloruro de metileno. Al filtrado así obtenido, se añade 720 cm³ de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. El producto insoluble que se ha formado se separa por filtración y se lava con 2 veces 200 cm³ de cloruro de metileno. La fase acuosa se separa por decantación y se lava con 2 veces 100 cm³ de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, se evaporan en seco a presión reducida. Se obtiene así 50,81 g. de (dimetilamino-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo que funde a 112° C.

La ciano-3 dimetilamino-6 piridacina puede prepararse calentando, a una temperatura próxima de 150° C. durante 10 mn., una suspensión de 63,7 g. de yodo-3 dimetilamino-6 piridina y de 34,3 g. de cianuro cuproso en 380 cm³ de dimetilformamida. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., la mezcla reaccional se vierte en una mezcla de 3.000 cm³ de agua destilada, 700 cm³ de cloruro de metileno, 101 g. de bicarbonato de amonio y 115 cm³ de amoníaco 11 N. Después de haber agitado durante 10 mn. a una temperatura próxima de 20° C., la fase acuosa se separa por decantación y se lava con 3 veces 300

cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. Se obtiene así 30,5 g. de ciano-3 dimetilamino-6 piridacina que funde a 150° C.

5 El yodo-3 dimetilamino-6 piridacina puede prepararse agitando a una temperatura próxima de 20° C., durante 48 horas, una solución de 203,7 g. de diyodo-3,6 piridacina y de 276 g. de dimetilamina en 1.500 cm³ de metanol. Después de la evaporación en seco a presión reducida, el residuo obtenido se
10 agita durante 15 mn. con 1.500 cm³ de agua destilada. El producto insoluble se separa por filtración y se lava con 2 veces 200 cm³ de agua destilada. Se obtiene así 113,7 g. de dimetilamino-6 yodo-3 piridacina que funde a 135° C.

EJEMPLO 15

15 Una suspensión de 3 g. de etil-2 (pirrolidino-6 piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 3,33 g. de pentasulfuro de fósforo en 50 cm³ de tolueno se calienta a una temperatura próxima de 105° C. durante 1 hora.

Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C. el residuo sólido se separa por filtración y después se agita durante 1 hora con 100 cm³ de cloroformo, 50 cm³ de amoníaco 11 N y 50 cm³ de agua destilada. La fase orgánica se separa a continuación por decantación y la fase acuosa se
20 lava con 2 veces 25 cm³ de cloroformo. Las fracciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco sobre presión reducida. El residuo así obtenido se disuelve en 50 cm³ de cloruro de metileno y se filtra sobre 90 g. de gel de sílice contenido en una columna de 2,5 cm. de diámetro. Se eluye a continuación con 300 cm³ de cloruro de
25

metileno. Este eluado es rechazado. Se eluye entonces con 300 cm³ de una mezcla cloruro de metileno - acetato de etilo (95 - 5 en volúmenes). Este eluado es rechazado. Se eluye finalmente con 650 cm³ de una mezcla cloruro de metileno - acetato de etilo (95 - 5 en volúmenes). El eluado correspondiente es evaporado en seco a presión reducida y el residuo obtenido se agita durante 5 mn. con 15 cm³ de óxido de isopropilo. Después de la filtración y secado, se obtiene 0,5 g. de etil-4 (pirrolidino-6 piridacínil-3)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 190° C.

El etil-2 (pirrolidino-6 piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 5,3 g. de (pirrolidino-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo, de 5,6 g. de butirato de etilo y de 4,6 g. de terciobutilato de sodio en suspensión en 125 cm³ de tolueno seco. Se obtiene así 3 g. de etil-2 (pirrolidino-6 piridacínil-3)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite amarillo.

El (pirrolidino-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo puede obtenerse calentando a una temperatura próxima de 80° C. durante 5 horas una suspensión de 5,3 g. de ciano-3 pirrolidino-6 piridacina en una mezcla de 50 cm³ de agua destilada, 16,5 cm³ de sosa 10 N y 50 cm³ de etanol. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., se añade a la mezcla reaccional 12,5 cm³ de ácido clorhídrico 12 N. La solución obtenida se evapora en seco a presión reducida. Al residuo así obtenido se añaden 30 cm³ de etanol, 130 cm³ de dicloro-1,2 etano y 3,84 g. de ácido metanosulfónico puro. La mezcla obtenida es calentada a continuación al reflujo durante 17 horas. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C. se añade 200 cm³ de cloruro de metileno, 20 cm³ de agua destilada, 4 g. de bicarbonato de sodio y 100 g. de sulfato de magnesio.

Después de la filtración, la solución se concentra en seco a presión reducida. Se obtiene así 5,4 g. de (pirrolidino-6 piridacínil-3) carboxilato de etilo que funde a 134° C.

5 La ciano-3 pirrolidino-6 piridacina puede obtenerse a partir de 123 g. de yodo-3 pirrolidino-6 piridacina y de 60 g. de cianuro cuproso en suspensión en 670 cm³ de dimetilformamida. Se obtiene así 59,2 g. de ciano-3 pirrolidino-6 piridacina que funde a 171 - 172° C.

10 El yodo-3 pirrolidino-6 piridacina puede obtenerse a partir de 164 g. de diyodo-3,6 piridacina y de 87,7 g. de pirrolidina en suspensión en 1.000 cm³ de metanol. Se obtienen así 137 g. de yodo-3 pirrolidina-6 piridacina que funde a 148 - 150° C.

EJEMPLO 16

15 A una suspensión de 45,7 g. de pentasulfuro de fósforo en 457 cm³ de tolueno calentado a una temperatura próxima de 80° C., se añade en 15 mn. una solución de 42,8 g. de cloro-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo en 90 cm³ de tolueno. La mezcla reaccional se calienta a continuación durante
20 4 horas y media a una temperatura próxima de 80° C. y después se filtra a esta temperatura. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., el filtrado se lava, por decantación, con 3 veces 150 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se
25 filtra y se concentra a presión reducida hasta un volumen de 200 cm³. La solución resultante se filtra sobre 400 g. de gel de sílice contenidos en una columna de 2,5 cm. de diámetro. Se eluye con 1.000 cm³ de una mezcla cloruro de metileno - ciclohexano (9 - 1 en volúmenes). Este eluado se rechaza. Se eluye a

5 continuación con 1.250 cm³ de una mezcla cloruro de metileno -
ciclohexano (9 - 1 en volúmenes). El eluado obtenido se evapora
en seco a presión reducida. El residuo sólido se disuelve en
520 cm³ de cloruro de metileno puro. Esta solución se agita du-
rante media hora con negro decolorante y sulfato de sodio anhi-
dro. Después de la filtración, la solución se evapora en seco a
presión reducida. Después del lavado del residuo obtenido con
25 cm³ de éter isopropílico y 10 cm³ de sulfuro de carbono, se
aisla 1,04 g. de cloro-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que
10 funde a 212^o C.

El cloro-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de
etilo puede prepararse añadiendo en 35 mn. 61,2 g. de cloruro
de sulfurilo a una solución de 78 g. de (piracínil-2)-3 oxo-3
propionato de etilo en 780 cm³ de cloruro de metileno anhidro
15 a una temperatura próxima de 40^o C. La mezcla es calentada a
continuación a una temperatura próxima de 40^o C. durante 3 ho-
ras y media y después se enfría a una temperatura próxima de 20^o
C. Se añade entonces a la mezcla reaccional 500 cm³ de agua des-
tilada y se agita durante media hora a una temperatura próxima
20 de 20^o C. La fase orgánica se separa a continuación por decanta-
ción, se lava con 250 cm³ de agua destilada, se seca sobre sul-
fato de sodio. Después de la filtración y concentración en seco
a presión reducida, se obtiene 77,7 g. de cloro-2 (piracínil-2)-
-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite amarillo.

25 EJEMPLO 17

Una suspensión de 80 g. de pentasulfuro de fósfo-
ro en 1.200 cm³ de xileno se calienta a reflujo y después se
añade en 2 mn. una solución de 50 g. de metil-2 oxo-3 (pirimidi-
nil-4)-3 propionato de etilo en 200 cm³ de xileno. Se mantiene

el reflujo durante 15 mn., se evapora en seco el disolvente a presión reducida (20 mm. de mercurio) y después se recupera el residuo por 1.300 cm³ de cloruro de metileno y 800 cm³ de una solución acuosa de amoníaco 5 N. La fase acuosa se decanta y se lava con 3 veces 400 cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtran sobre 1.200 g. de gel de sílice contenidos en una columna de 8,5 cm. de diámetro. Se eluye a continuación con 11.900 cm³ de cloruro de metileno puro. El eluado se rechaza. Se eluye a continuación con 15.300 cm³ de cloruro de metileno puro. El eluado resultante se evapora. Después del lavado del residuo obtenido por 80 cm³ de óxido de diisopropilo y después de recristalización en 500 cm³ de etanol, se obtiene 3,3 g. de metil-4 (pirimidinil-4)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 167^o C.

El metil-2 oxo-3 (pirimidinil-4)-3 propionato de etilo puede prepararse calentando al reflujo una suspensión de 50 g. de hidruro de sodio (al 50 % en aceite mineral) en 125 cm³ de dimetoxi-1,2 etano, y después añadiendo 80 cm³ de una solución de 69 g. de pirimidina-4 carboxilato de metilo y de 51 g. de propionato de etilo en 500 cm³ de dimetoxi-1,2 etano. Cuando la reacción enérgica ha terminado, se añade en 6 mn. el resto de la solución. Se mantiene el reflujo todavía 15 mn. hasta el final del desprendimiento gaseoso. Se evapora en seco el disolvente a presión reducida (20 mm. de mercurio). El residuo obtenido es recuperado con 500 cm³ de agua helada y 1.500 cm³ de óxido de diisopropilo. La fase acuosa es acidificada (pH = 4) y después se extrae por 3.000 cm³ de éter etílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora en seco. Se obtiene así 50 g. de metil-2 oxo-3 (pirimidinil-4)-3 propionato de etilo, en forma de un aceite color miel.

El pirimidina-4 carboxilato de metilo puede prepararse según WONG et coll., J. Org. Chem., 30, 2398 (1965).

EJEMPLO 18

5 Operando como en el ejemplo 17 pero a partir de 64 g. de pentasulfuro de fósforo en 1.000 cm³ de xileno y de 55,7 g. de etil-2 oxo-3 (pirimidinil-4)-3 propionato de etilo en 250 cm³ de xileno, se obtiene 1,5 g. de etil-4 (pirimidinil-4)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 100 - 102° C.

10 El etil-2 oxo-3 (pirimidinil-4)-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 30,8 g. de hidruro de sodio (al 50 % en aceite mineral) en 75 cm³ de dimetoxi-1,2 etano, de 44 g. de pirimidina-4 carboxilato de etilo y de 42,2 g. de butirato de etilo en 300 cm³ de dimetoxi-1,2 etano. Se obtiene así 30 g. de etil-2 oxo-3 (pirimidinil-4)-3 propionato de etilo en
15 forma de un aceite.

El pirimidina-4 carboxilato de etilo puede prepararse según GORTINSKAYA T. V. et coll., J. Chim. Gen. URSS, 25, 2313 (1955).

EJEMPLO 19

20 Operando como en el ejemplo 17 pero a partir de 28 g. de pentasulfuro de fósforo en 400 cm³ de xileno y de 24 g. de (bromo-5 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo en 100 cm³ de xileno, se obtiene 4,5 g. de un producto que es recristalizado en 115 cm³ de isopropanol. Se obtiene así 1,8 g.
25 de (bromo-5 pirimidinil-4)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 122° C.

El (bromo-5 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 18,9 g. de hidruro

de sodio (al 50 % en aceite mineral) en 50 cm³ de dimetoxi-1,2 etano, de 45,6 g. de bromo-5 pirimidina-4 carboxilato de etilo y de 19,8 g. de propionato de etilo en 40 cm³ de dimetoxi-1,2 etano. Se obtiene así 24 g. de (bromo-5 pirimidinil-4)-3 metil-

5

-2 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite.

El bromo-5 pirimidina-4 carboxilato de etilo puede prepararse por adición de 45,6 g. de ácido bromo-5 pirimidina-4 carboxílico a 450 cm³ de cloruro de tionilo y 0,5 cm³ de dimetilformamida. Se calienta progresivamente hasta reflujo, que se mantiene hasta el cese del desprendimiento gaseoso. Se concentra a continuación en seco a presión reducida. El residuo es recuperado por 100 cm³ de cloruro de metileno, y después tras el enfriamiento por un baño de hielo, por 315 cm³ de etanol. Se agita durante 1 hora y media a una temperatura próxima de 20° C. y después se calienta durante 30 mn. al reflujo. La solución obtenida es evaporada en seco a presión reducida. El residuo es recuperado por 200 cm³ de una solución acuosa al 8 % de bicarbonato de sodio y por 1.500 cm³ de éter etílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco a presión reducida. Se obtiene así 31 g. de bromo-5 pirimidina-4 carboxilato de etilo (P. E._{0,15} = 87 - 90° C.).

10

15

20

El ácido bromo-5 pirimidina-4 carboxílico puede prepararse calentando a 45° C. una suspensión de 416 g. de acetato de formamida en 1.800 cm³ de etanol, y añadiendo, simultáneamente, por una parte, una solución de etilato de sodio obtenida a partir de 138 g. de sodio y 3.000 cm³ de etanol y, por otra, una solución de 516 g. de ácido mucobromico en 800 cm³ de etanol. La adición se efectúa en dos horas, manteniendo la temperatura entre 45 y 50° C. Se mantiene la mezcla reaccional durante 1 hora y media a esta temperatura. La solución obtenida

25

30

se evapora en seco a presión reducida (20 mm. de mercurio). El residuo es recuperado por 100 cm³ de agua helada y 20 g. de negro decolorante. Después de la filtración se lava la solución con 4.000 cm³ de acetato de etilo. La fase acuosa se decanta y se acidifica por 500 cm³ de ácido clorhídrico concentrado 12 N. Se filtra un insoluble y el filtrado se extrae por 10.000 cm³ de acetato de etilo. La capa orgánica se decanta y se filtra sobre 1.000 g. de gel de sílice. Se eluye a continuación con 5.000 cm³ de etanol. El eluado resultante se evapora en seco a presión reducida. Después de la recuperación del residuo por 250 cm³ de éter etílico, se obtiene 74 g. de ácido bromo-5 pirimidina-4 carboxílico que funde a 200° C. con descomposición.

EJEMPLO 20

Operando como en el ejemplo 17 pero a partir de 13,8 g. de pentasulfuro de fósforo en 300 cm³ de xileno y de 10,3 g. de metil-2 (metiltio-5 pirimidinil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo en 100 cm³ de xileno, se obtiene 1,8 g. de metil-4 (metiltio-5 pirimidinil-4)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 89 - 90° C. después de la recristalización en el metilciclohexano.

El metil-2 (metiltio-5 pirimidinil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 9,9 g. de hidruro de sodio (al 50 % en aceite mineral) en 40 cm³ de dimetoxi-1,2 etano, de 11,7 g. de propionato de etilo y de 18,7 g. de metil-5 pirimidina-4 carboxilato de etilo en 160 cm³ de dimetoxi-1,2 etano. Se obtiene así 19,5 g. de metil-2 (metiltio-5 pirimidinil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo, bajo la forma de un aceite.

El metiltio-5 pirimidina-4 carboxilato de etilo puede prepararse por calentamiento a reflujo durante 20 horas

de una solución de 3,4 g. de ácido bromo-5 pirimidina-4 carboxílico en 34 cm³ de etanol y 7,4 g. de eterato de trifluoruro de boro. Después de la concentración en seco a presión reducida (20 mm. de mercurio), se añade al residuo 50 cm³ de cloruro de metileno y se neutraliza por adición de una solución acuosa al 8 % de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se decanta y se extrae por 50 cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a presión reducida. Se obtiene así 3,7 g. de metiltio-5 pirimidina-4 carboxilato de etilo que funde a 99 - 100° C.

El ácido metiltio-5 pirimidina-4 carboxílico ha sido preparado por calentamiento al reflujo durante 4 horas y media de 4,1 g. de ácido bromo-5 pirimidina-4 carboxílico, 2,43 g. de metilato de sodio y 2,16 g. de metilmercaptan, en 30 cm³ de etanol. Después de la evaporación en seco a presión reducida de la solución obtenida, se disuelve el residuo en 20 cm³ de agua y se acidifica a un pH = 1 por ácido clorhídrico 12 N. El precipitado formado se filtra y se lava por 15 cm³ de agua. Se obtiene así 2,8 g. de ácido metiltio-5 pirimidina-4 carboxílico, que funde a 270° C. con descomposición.

EJEMPLO 21

Operando como en el ejemplo 17, pero a partir de 6,4 g. de pentasulfuro de fósforo en 100 cm³ de xileno y 4 g. de metil-2 oxo-3 (pirimidinil-5)-3 propionato de etilo en 20 cm³ de xileno, se obtiene 1,79 g. de metil-4 (pirimidinil-5)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 184° C.

El metil-2 oxo-3 (pirimidinil-5)-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 9,6 g. de hidruro de sodio (al 50 % en aceite mineral), de 15,2 g. de pirimidina-5 carboxi

lato de etilo y 10,2 g. de propionato de etilo. Se obtiene así 4 g. de metil-2 oxo-3 (pirimidinil-5)-3 propionato de etilo, en forma de un aceite.

5 El pirimidina-5 carboxilato de etilo puede prepararse según E. GODEFROI, J. Org. Chem. 27, 2264 (1962).

EJEMPLO 22

10 Se opera como en el ejemplo 17, pero a partir de 49,3 g. de pentasulfuro de fósforo en 750 cm³ de xileno y de 33 g. de etil-2 oxo-3 (pirimidinil-5)-3 propionato de etilo en 200 cm³ de xileno. Después de la filtración sobre gel de sílice y recristalización en acetona, se obtiene 8,4 g. de etil-4 (pirimidinil-5)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 150 - 151° C.

15 El etil-2 oxo-3 (pirimidinil-5)-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 49,5 g. de hidruro de sodio (al 50 % en aceite mineral) en 125 cm³ de dimetoxi-1,2 etano, de 71,4 g. de pirimidina-5 carboxilato de etilo y de 60 g. de butirato de etilo en 500 cm³ de dimetoxi-1,2 etano. Se obtiene así 40,2 g. de etil-2 oxo-3 (pirimidinil-5)-3 propionato de etilo en forma de aceite.

EJEMPLO 23

20 Se opera como en el ejemplo 17, pero a partir de 15,2 g. de (dimetilamino-6 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo en 95 cm³ de tolueno y 20,6 g. de pentasulfuro de fósforo en 290 cm³ de tolueno. Después del calentamiento, extracción y filtración de la solución clorometilénica sobre 125 g. de gel de sílice, se obtiene 580 mg. de producto que se recristaliza en 40 cm³ de metilciclohexano. Se obtiene así 250 mg. de (dimetilamino-6 pirimidinil-4)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3,

25

que funde a 137° C.

El (dimetilamino-6 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse del siguiente modo:

5 A una suspensión de 9,6 g. de hidruro de sodio (al 50 % en aceite mineral) en 25 cm³ de dimetoxi-1,2 etano, se añade una solución de 19,5 g. de dimetilamino-6 etoxicarbonil-4 pirimidina y 11,2 g. de propionato de etilo en 75 cm³ de dimetoxi-1,2 etano al reflujo. Se mantiene el reflujo todavía 30 mn. Se evapora el disolvente, y después se recupera el residuo por 10 350 cm³ de éter etílico y 70 cm³ de ácido clorhídrico 4 N. Después de la decantación, se extrae todavía la fase acuosa por 450 cm³ de éter etílico. Se lava las fases orgánicas reunidas por 120 cm³ de una solución al 8 % de bicarbonato de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, se concentra 15 en seco a presión reducida. Se obtiene así 15,2 g. de (dimetilamino-6 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo.

La dimetilamino-6 etoxicarbonil-4 pirimidina puede prepararse del siguiente modo:

20 A 73,6 g. de carboxi-4 dimetilamino-6 pirimidina, se añade 740 cm³ de cloruro de tionilo, y después se calienta progresivamente al reflujo. El reflujo es mantenido durante una hora y media todavía. Después de la evaporación de las partes volátiles, se recupera el residuo por 560 cm³ de cloruro de metileno. Se enfría por un baño de hielo y se añade 1.250 cm³ de 25 etanol. Se destila a continuación las partes volátiles y el residuo es recuperado por 600 cm³ de acetato de etilo. Se añade entonces 60 cm³ de una solución al 8 % de bicarbonato de sodio y después bicarbonato de sodio en polvo hasta obtener un pH igual a 6.

30 Se decanta y se lava la capa acuosa por 1.500 cm³

de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran en seco a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 400 cm³ de cloruro de metileno y se filtra sobre 450 g. de gel de sílice. Se eluye con 12 litros de cloruro de metileno. Los eluados se concentran a presión reducida. Se obtiene así 75,5 g. de dimetilamino-6 etoxicarbonil-4 pirimidina que funde a 40 - 42° C.

La carboxi-4 dimetilamino-6 pirimidina puede prepararse del siguiente modo:

A 93,6 g. de carboxi-4 cloro-6 pirimidina, se añade de 2.000 cm³ de una solución acuosa al 40 % de dimetilamina. Se deja en reposo durante 3 días, después se concentra en seco a presión reducida. El residuo se disuelve en 300 cm³ de agua. Se alcaliniza a un pH = 8 - 9 por adición de bicarbonato de sodio en polvo. Se extrae la solución por 1.000 cm³ de óxido de isopropilo. La fase acuosa se acidifica por ácido clorhídrico 12 N hasta un pH = 2 - 3. Se filtra el precipitado, se lava por 30 cm³ de agua helada y después por 120 cm³ de isopropanol. Se obtiene así 73,6 g. de carboxi-4 dimetilamino-6 pirimidina, que funde a 250° C.

La carboxi-4 cloro-6 pirimidina puede obtenerse según CHERKASOV V. M. et coll., Khim. Get. Soed. 1972, (4) 558 [Chem. Abstr. vol. 77, 61178a (1972)].

EJEMPLO 24

Se opera como en el ejemplo 17, pero a partir de 16,2 g. de (cloro-5 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo en 165 cm³ de xileno y de 22 g. de pentasulfuro de fósforo en 270 cm³ de xileno. Después de la filtración sobre 1.000 g. de gel de sílice de la solución clorometilénica, se obtiene

un producto que se recristaliza en 20 cm³ de metilciclohexano. Se obtiene así 450 mg. de (cloro-5 pirimidinil-4)-5 metil-4 di-tiol-1,2 tiona-3 que funde a 100° C.

5 El (cloro-5 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propio-
nato de etilo puede prepararse operando como en el ejemplo ante-
rior pero a partir de 7,9 g. de hidruro de sodio (al 50 % en
aceite mineral) en 50 cm³ de dimetoxi-1,2 etano, 15,2 g. de clo-
ro-5 etoxicarbonil-4 pirimidina y 8,5 g. de propionato de etilo
10 en 150 cm³ de dimetoxi-1,2 etano. Se obtiene 18 g. de (cloro-5
pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo.

La cloro-5 etoxicarbonil-4 pirimidina puede prepa-
rarse a partir de 40 g. de cloro-5 carboxi-4 pirimidina tratada
con 400 cm³ de etanol y 80 cm³ de eterato de trifluoruro de bo-
ro. Después de un calentamiento de 24 horas a reflujo se elimi-
15 na las partes volátiles y después se añade 250 cm³ de cloruro
de metileno. Se añade 100 cm³ de una solución acuosa de bicarbo-
nato de sodio al 8 % y después se ajusta el pH a 6 por adición
del bicarbonato de sodio en polvo. Se extrae todavía por 300
cm³ de cloruro de metileno. Se evapora el disolvente y después
20 se destila el residuo. Se obtiene así 23 g. de cloro-5 etoxicar-
bonil-4 pirimidina (PE₃₃ = 132 - 133° C.).

La carboxi-4 cloro-5 pirimidina puede prepararse
del siguiente modo:

25 A una solución de 169 g. de ácido mucoclórico y
208 g. de acetato de formamidina en 3 litros de metanol se aña-
de, en el espacio de 20 mn., 162 g. de metilato de sodio y des-
pués se calienta durante 1 hora a 35 - 40° C. y después durante
1 hora y media a reflujo. Se separa el disolvente y después se
añade al residuo 500 cm³ de agua. Se extrae por 2 litros de ace-
30 tato de etilo. La fase acuosa se lleva a un pH = 1 por adición

de ácido clorhídrico concentrado. Se extrae por 5 litros de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra en seco. El residuo se lava por 300 cm³ de éter etílico y después por 600 cm³ de óxido de isopropilo. Se obtiene así 55,6 g. de carboxi-4 cloro-5 pirimidina que funde a 190° C.

EJEMPLO 25

Se opera como en el ejemplo 17, pero a partir de 8 g. de pentasulfuro de fósforo en 100 cm³ de xileno y de 5,7 g. de (metoxi-5 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo en 30 cm³ de xileno. Después del calentamiento, extracción y filtración de la solución en el cloruro de metileno sobre 200 g. de gel de sílice, se eluye por 2,2 litros de cloruro de metileno. Este eluado es rechazado. Se eluye a continuación por 500 cm³ de cloruro de metileno. Este eluado se concentra en seco y el residuo es recristalizado en 30 cm³ de metilciclohexano. Se obtiene así 350 mg. de (metoxi-5 pirimidinil-4)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 136° C.

El (metoxi-5 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse operando como en el ejemplo 23, pero a partir de 3,65 g. de hidruro de sodio (al 50 % en aceite mineral) en 25 cm³ de dimetoxi-1,2 etano y de 5,9 g. de metoxi-5 metoxicarbonil-4 pirimidina y 4 g. de propionato de etilo en 75 cm³ de dimetoxi-1,2 etano. Se obtiene así 5,9 g. de (metoxi-5 pirimidinil-4)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo.

La metoxicarbonil-4 metoxi-5 pirimidina puede prepararse por calentamiento de 23 g. de cloro-5 etoxicarbonil-4 pirimidina con 15 g. de metilato de sodio en 230 cm³ de metanol durante 8 horas. Se evapora el disolvente y el residuo es pues-

to en suspensión en 1.000 cm³ de éter. Se lava por 50 cm³ de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en seco. Se obtiene así 6 g. de metoxi-5 metoxicarbonil-4 pirimidina que funde a 75° C.

5

EJEMPLO 26

Una suspensión de 49,5 g. de pentasulfuro de fósforo en 600 cm³ de xileno se calienta a reflujo y se añade, en 2 mn., una solución de 47 g. de metil-2 (metiltio-2 pirimidinil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo en 100 cm³ de xileno. La suspensión obtenida se calienta durante 10 mn. a una temperatura próxima de 135° C., y después se añade 40 g. de pentasulfuro de fósforo y se mantiene todavía 5 mn. a 135° C. Después de la decantación de la solución, se lava el residuo por 250 cm³ de xileno a 20° C. Las fases xilénicas reunidas se enfrían a una temperatura próxima de 20° C., se añade 500 cm³ de una mezcla hielo - agua y 200 cm³ de amoníaco 4 N y se agita durante 15 mn. a una temperatura próxima de 20° C. La fase acuosa se decanta y se lava con 250 cm³ de xileno. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 3 veces 500 cm³ de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio). El residuo es recuperado por 50 cm³ de acetona al 20° C. El precipitado así obtenido se filtra y se seca. Se obtiene 4,47 g. de metil-4 (metiltio-2 pirimidinil-4)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 170 - 172° C. Después de la recristalización en el acetonitrilo, el producto funde a 177 - 178° C.

10

15

20

25

El metil-2 (metiltio-2 pirimidinil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse calentando una solución de 36,8 g. de metiltio-2 pirimidina-4 carboxilato de metilo en 250

cm³ de propionato de etilo al reflujo y añadiendo por pequeñas porciones, en 12 mn., 6 g. de hidruro de sodio (al 50 % en peso en aceite mineral). Después de la detención del calentamiento, se añade 250 cm³ de tolueno y después, en 12 mn., por pequeñas fracciones, 5,5 g. de hidruro de sodio. La temperatura del medio reaccional es de 55° C. Se le calienta entonces a una temperatura próxima de 95° C., y después se deja enfriar. Se vierte la mezcla reaccional en una mezcla de 75 cm³ de ácido clorhídrico 5 N y de 1.000 cm³ de hielo y agua. Se agita durante 10 mn. y se decanta la fase acuosa, que se lava con 2 veces 250 cm³ de óxido de isopropilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan por 2 veces 250 cm³ de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio), se obtiene 47,5 g. de metil-2 (metiltio-2 pirimidinil-4)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite rojo-marrón.

El metiltio-2 pirimidina-4 carboxilato de metilo puede prepararse por hidrogenólisis de 184 g. de cloro-6 metiltio-2 pirimidina-4 carboxilato de metilo en 2.000 cm³ de metanol en presencia de 55 g. de paladio sobre negro (que contiene 3 % en peso de paladio) y 147,5 cm³ de trietilamina. Se hidrogena a 25° C. bajo una presión de 6.100 mm. de mercurio durante 6 horas. Se filtra el catalizador y se le lava con 2 veces 100 cm³ de metanol. Las soluciones metanólicas son reunidas y evaporadas en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio). El residuo se recupera por 500 cm³ de agua y 500 cm³ de acetato de etilo. La fase acuosa se decanta y se lava por 4 veces 250 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 2 veces 100 cm³ de agua, se secan sobre sulfato de magnesio en presencia de negro decolorante, se filtran y se evaporan en se-

co a presión reducida (30 mm. de mercurio). El residuo se recristaliza en 300 cm³ de óxido de diisopropilo. Se obtiene así 111 g. de metiltio-2 pirimidina-4 carboxilato de metilo que funde a 682 C.

5 El cloro-6 metiltio-2 pirimidina-4 carboxilato de metilo puede prepararse según G. S. DAVES, Jr., et coll., J. Org. Chem., 26, 2755 - 63 (1961).

EJEMPLO 27

10 A una suspensión hirviente de 2,66 g. de pentasulfuro de fósforo en 50 cm³ de xileno anhidro, se añade en un mn. aproximadamente 4,2 g. de (dimetilamino-2 pirimidinil-5)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo en solución en 10 cm³ de xileno anhidro. El calentamiento a reflujo es continuado durante 6 mn. después del final de la adición, y después el disolvente es evaporado a presión reducida (30 mm. de mercurio). El residuo obtenido es recuperado por 50 cm³ de cloruro de metileno y 40 cm³ de una solución acuosa de amoníaco 2 N. Después de la agitación, se decanta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa por 3 veces 50 cm³ de cloruro de metileno. Las fases clorometilénicas reunidas se lavan por 2 veces 25 cm³ de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio). El residuo aceitoso pardo rojizo es recuperado por 20 cm³ de cloruro de metileno y después se filtra sobre 50 g. de gel de sílice contenido en una columna de 1,6 cm. de diámetro. Se eluye con cloruro de metileno. Se rechaza el eluado en tanto no esté coloreado y después se eluye con 220 cm³ de cloruro de metileno. Este eluado es rechazado. Se eluye todavía con 800 cm³ de cloruro de metileno y el eluado correspondiente es evaporado en seco a presión reduci

15

20

25

da (30 mm. de mercurio). Se recupera el residuo obtenido por 10 cm³ de hexano a 20° C., se escurre, se lava por hexano a 20° C. y se seca a presión reducida. Se obtiene así 0,18 g. de (dimetilamino-2 pirimidinil-5)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 135° C.

El (dimetilamino-2 pirimidinil-5)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse añadiendo, a una solución de 1,95 g. de dimetilamino-2 pirimidina-5 carboxilato de etilo en 20 cm³ de propionato de etilo anhidro hirviente, 0,57 g. de hidruro de sodio (al 50 % en aceite mineral) durante 3 mn. Se continúa el calentamiento a reflujo durante 1 hora y 15 mn. y se deja enfriar el medio reaccional hasta una temperatura próxima de 20° C. Se añade entonces 55 cm³ de una solución acuosa helada de ácido clorhídrico 0,4 N, 50 cm³ de acetato de etilo, y después 10 cm³ de una solución acuosa saturada a 20° C. de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8. Se decanta la fase orgánica y después se extrae la fase acuosa por 2 veces 50 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan por 2 veces 25 cm³ de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio). Se obtiene así 4,2 g. de (dimetilamino-2 pirimidinil-5)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo bruto.

El dimetilamino-2 pirimidina-5 carboxilato de etilo puede prepararse añadiendo 65 g. de zinc en polvo en 10 mn. en una solución al reflujo de 23 g. de cloro-6 dimetilamino-2 pirimidina-5 carboxilato de etilo en una mezcla de 500 cm³ de etanol y 100 cm³ de agua destilada. Se continúa el calentamiento a reflujo durante 24 horas, se filtra en caliente, se enjuaga con 2 veces 50 cm³ de etanol y después 50 cm³ de agua desti-

lada. El filtrado es entonces concentrado en seco a presión reducida. Se recupera el residuo pastoso por 100 cm³ de agua destilada. El producto que cristaliza se escurre y se lava por 2 veces 15 cm³ de agua destilada y se seca a presión reducida. Se obtiene así 12,04 g. de dimetilamino-2 pirimidina-5 carboxilato de etilo que funde a 65° C.

El cloro-6 dimetilamino-2 pirimidina-5 carboxilato de etilo puede prepararse según la solicitud alemana 2.406.930.

EJEMPLO 28

A una suspensión de 155 g. de pentasulfuro de fósforo en 1.000 cm³ de tolueno calentada a reflujo se añade, en 10 mn., una solución de 184,5 g. de (metoxi-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo en 1.000 cm³ de tolueno. Se mantiene el reflujo durante 30 mn. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional a una temperatura próxima de 80° C., la solución sobrenadante se separa. Se recupera el precipitado por 250 cm³ de tolueno a una temperatura próxima de 80° C. La solución toluénica se separa del precipitado. Las fases toluénicas enfriadas a una temperatura próxima de 20° C. se reúnen, se lava con 4 veces 500 cm³ de agua destilada, 2 veces 500 cm³ de una solución acuosa al 10 % de carbonato ácido de potasio y 5 veces 500 cm³ de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio).

El residuo es recuperado por 200 cm³ de tolueno a una temperatura próxima de 20° C. Un producto precipita que se separa por filtración y se lava con 3 veces 20 cm³ de tolueno, 3 veces 15 cm³ de agua destilada y 4 veces 10 cm³ de óxido de

diisopropilo. Se obtiene así 1,4 g. de (mercapto-6 piridacínil-3)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 245° C.

A la solución toluénica anterior obtenida después de la filtración del precipitado se añade 1.300 cm³ de tolueno y se calienta a reflujo. Se añade entonces, en 45 mn. y por fracciones, 173 g. de pentasulfuro de fósforo. El reflujo es mantenido durante 10 mn. Después del tratamiento como anteriormente de la solución toluénica a 80° C., se obtiene 6,1 g. de (mercapto-6 piridacínil-3)-5 metil-4 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 245° C.

El (metoxi-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de etilo se prepara por adición fraccionada, en 20 mn., de 19,2 g. de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) a una solución de 50 g. de metoxi-6 piridacina-3 carboxilato de metilo en 220 g. de propionato de etilo a una temperatura próxima de 98° C. La mezcla reaccional es mantenida a reflujo durante 30 mn. todavía. Se la enfría a continuación a una temperatura próxima de 20° C. y se añade con precaución 10 cm³ de etanol y después 800 cm³ de agua destilada. La fase acuosa separada se lava por decantación con 3 veces 250 cm³ de óxido de diisopropilo, adicionado de 250 cm³ de ácido acético puro (pH = 5 - 6) y se lava de nuevo por 3 veces 150 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio). Se obtiene así 37,2 g. de (metoxi-6 piridacínil-3)-3 metil-2 oxo-3 propionato de metilo en forma de aceite amarillo.

El metoxi-6 piridacina-3 carboxilato de metilo puede prepararse según T. NAKAGOME et coll., J. Het. Chem., p. 379, (1968).

EJEMPLO 29

Operando como en el ejemplo 4, pero a partir de 69,8 g. de etoxicarbonil-4 (piracínil-2)-5 oxo-5 pentanoato de etilo, de 57,9 g. de pentasulfuro de fósforo y de 580 cm³ de piridina, se obtiene después de la recristalización en 130 cm³ de ciclohexano, 3,26 g. de \angle (piracínil-2)-5 tioxo-3 ditiol-1,2 il-4]-3 propionato de etilo que funde a 77° C.

El etoxicarbonil-4 (piracínil-2)-5 oxo-5 pentanoato de etilo puede prepararse a partir de 77,6 g. de (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo, de 67 g. de β -cloropropionato de etilo, de 66,4 g. de yoduro de potasio y de 50,8 g. de carbonato de potasio seco en suspensión en 500 cm³ de acetona. Se obtiene así 77 g. de etoxicarbonil-4 (piracínil-2)-5 oxo-5 pentanoato de etilo en forma de aceite naranja.

EJEMPLO 30

Operando como en el ejemplo 4, pero a partir de 364 g. de etoxicarbonil-3 (piracínil-2)-4 oxo-4 butirato de etilo y de 159 g. de pentasulfuro de fósforo en 1.600 cm³ de piridina, se obtiene después de la recristalización en 300 cm³ de etanol, 16,7 g. de \angle (piracínil-2)-5 tioxo-3 ditiol-1,2 il-4]-3 acetato de etilo que funde a 119° C.

El etoxicarbonil-3 (piracínil-2)-4 oxo-4 butirato de etilo puede prepararse añadiendo en 5 mn., a una temperatura próxima de 35° C., una solución de 228 g. de etoxicarbonil-2 piracina y de 261 g. de succinato de etilo en 700 cm³ de tolueno anhidro, a una suspensión de 144 g. de terciobutilato de sodio en 300 cm³ de tolueno anhidro. Se agita a continuación la mezcla reaccional durante 12 horas a una temperatura próxima de 20° C. y después se añade 130 cm³ de ácido clorhídrico 12 N y 1.300

cm³ de agua destilada. La fase orgánica se separa por decantación, se lava con 500 cm³ de agua destilada y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración en seco a presión reducida, se obtiene 364 g. de etoxicarbonil-3 (piracini-2)-4 oxo-4 butirato de etilo en forma de un aceite rojo.

EJEMPLO 31

A una suspensión de 34,2 g. de pentasulfuro de fósforo en 430 cm³ de tolueno calentada a reflujo, se añade una solución de 37,5 g. de piracinoilmalonato de etilo en 130 cm³ de tolueno. La mezcla reaccional es a continuación calentada a reflujo durante una hora y filtrada hirviendo. El producto insoluble se lava cuatro veces con 100 cm³ de tolueno hirviendo. El filtrado y los lavados enfriados se lavan sucesivamente 3 veces con 100 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después con 100 cm³ de agua. La solución orgánica obtenida se seca con sulfato de sodio anhidro, se trata con negro decolorante y después se evapora en seco a presión reducida (20 mm. de mercurio). Por recristalización del residuo obtenido en 50 cm³ de acetato de etilo, se obtiene 7,5 g. de etoxicarbonil-4 (piracinil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 125° C. y después a 134° C.

El piracinoilmalonato de etilo puede prepararse añadiendo a una solución etérea de etoximagnesiomalonato de etilo (1,045 moles) (preparada según el método descrito en Org. Synth. Coll. Vol. 4, 285), una solución de 135 g. (0,95 moles) de cloruro de piracinoilo en 2.000 cm³ de éter anhidro. La mezcla reaccional se calienta a continuación a reflujo durante una hora y, después del enfriamiento, se vierte en 3.000 cm³ de agua. Se añade entonces 1.500 cm³ de acetato de etilo, se acidifi

5 fica la mezcla hasta un pH de 1 por adición de ácido clorhídrico (10 N) y se agita durante 2 horas a una temperatura próxima de 20° C. hasta la desaparición completa del insoluble. La capa acuosa es a continuación separada por decantación y se lava con
10 2 veces 500 cm³ de acetato de etilo. Las capas orgánicas se reúnen, se lavan con 500 cm³ de agua y después se extraen sucesivamente con una vez 1.000 cm³ y con 3 veces 500 cm³ de una solución acuosa al 20 % de carbonato de potasio. Estas capas acuosas se lavan por decantación con 500 cm³ de acetato de etilo y
15 después se acidifican hasta un pH de 2 por adición de ácido clorhídrico (10 N). El producto que se insolubiliza se extrae en 3 veces con 2.000 cm³ de acetato de etilo y después las capas orgánicas, separadas por decantación, se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en seco a presión reducida. Se obtiene así 211 g. de piracinoilmalonato de etilo que funde a 54° C.

 El cloruro de piracinoilo puede prepararse según el método descrito por I. A. SALOMONS et P. E. SPOERRI, J. Am. Chem. Soc., 75, 679 (1953).

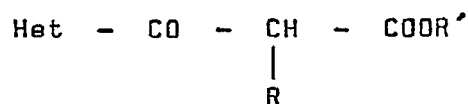
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, deba hacer se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiol-1,2, de fórmula general:



5 en la que: Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contiene 2 átomos de nitrógeno, eventualmente sus-
 tituídos por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que
 contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo cuya parte al-
 quilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, mercapto, alquiltio, cu-
 10 ya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilami-
 no, del que cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono,
 pirrolidino, piperidino, morfolino, N-alquilpiperacínil-1 cuya
 parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, y R representa
 un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4
 15 átomos de carbono, (eventualmente sustituido por un radical al-
 quiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de
 carbono), o alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a
 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar el
 pentasulfuro de fósforo sobre un compuesto heterocíclico de fó-
 20 mula general:

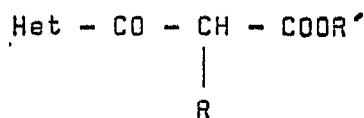


en la que Het y R se definen como anteriormente y R' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

5 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula general I en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contiene 2 átomos de nitrógeno, eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo tio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o dialquilo amino del que cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, y R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo oxo carbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar el pentasulfuro de fósforo sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general:

10

15



en la que Het y R se definen como anteriormente y R' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

(Prioridad francesa FR 76 03604 del 10 de Febrero de 1976).

20

3a.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula general I en la que:

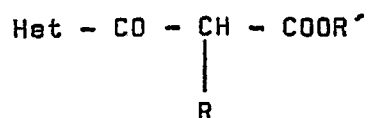
a) Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno, sustituido por un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, N-alquilpiperacínil-1

25

cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o por un radical mercapto y R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono,

- 5 b) Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo, cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, mercapto, alquiltio, cuya parte
10 alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino del que cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino, piperidino, morfolino o N-alquilpiperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y R representa un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de
15 carbono (sustituídos por un radical alquilo xicoarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono),
caracterizado porque representando Het un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno, sustituidos por un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, N-
20 -alquilpiperacínil-1 o mercapto y representando R un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o alquilo xicoarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o bien representando Het un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno, eventualmente sustituido
25 por un átomo de halógeno o un radical alquilo, alquilo xilo, mercapto, alquiltio, dialquilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino o N-alquilpiperacínil-1 y, representando R un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono
30 sustituido por un radical alquilo xicoarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, se hace reaccionar el penta-

sulfuro de fósforo sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general:



5 en la que Het y R se definen como anteriormente y R' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

(Prioridad francesa FR 76 38901 del 23 de Diciembre de 1976).

10 .42.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiol-1,2, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 49 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 11 MARZO 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

11 MARZO 1977
Dpto. Plan. Ind. y C. de la Fert. Ind. y C.
