



19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		18-2-77

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76 04713	20 de febrero de 1976	FRANCIA
76 35096	22 de noviembre de 1976	FRANCIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//B61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE DITIEPINO $\overline{1,4}$
 $\overline{2,3-C}$ PIRROL.

71 SOLICITANTE (S)
RHONE-POULENC INDUSTRIES

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

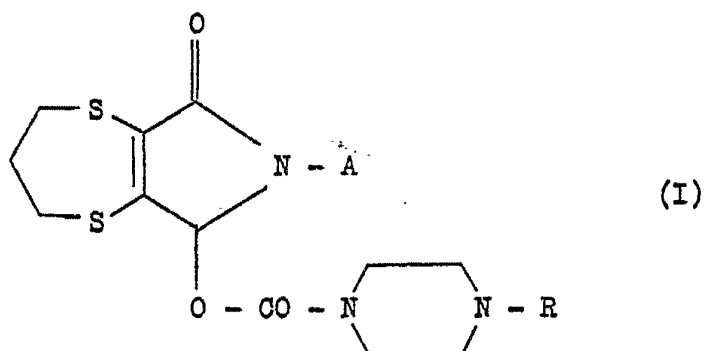
72 INVENTOR (ES)
Claude JEANMART, André LEGER.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiepino[1,4]/[2,3-c]pirrol de fórmula general:

5



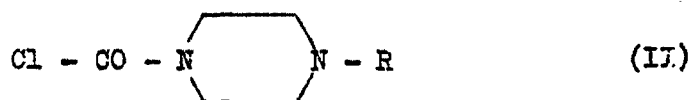
10

15

sus sales de adición con los ácidos, en la que A representa un radical fenilo, piridil-2, quinolil-2 ó naftiridina-1,8 il-2, siendo eventualmente sustituidos estos radicales por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro, y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono o alcanilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

20

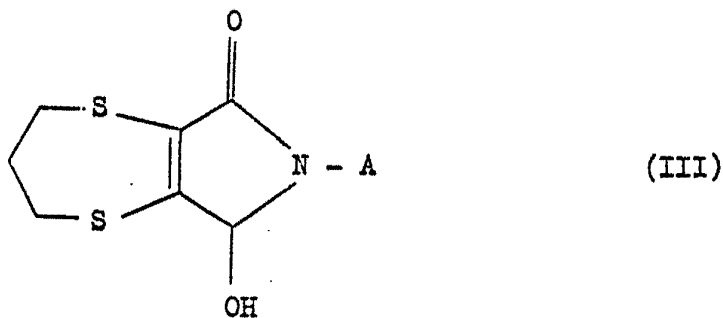
Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I pueden prepararse por acción de una clorocarbonilpiperacina de fórmula general:



25

en la que R se define como anteriormente, sobre un derivado del ditiepino[1,4]/[2,3-c]pirrol de fórmula general:

5



en la que A se define como anteriormente.

10

La reacción puede efectuarse haciendo reaccionar un producto de fórmula general II sobre un producto de fórmula general III en forma de una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, operando en un disolvente orgánico anhidro, tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano, a una temperatura inferior a 60°C.

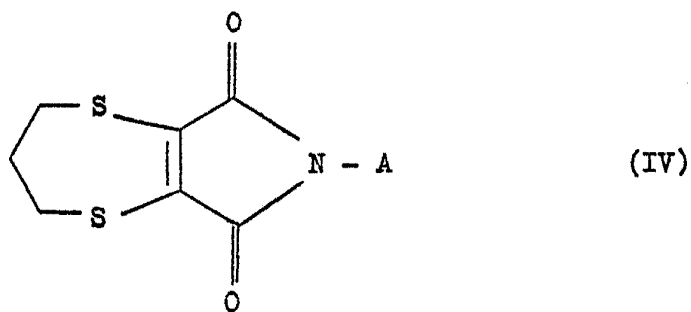
15

Igualmente se puede hacer reaccionar un producto de fórmula general II, eventualmente en forma de sal (preferentemente clorhidrato) sobre un producto de fórmula general III operando en la piridina y eventualmente en presencia de una amina terciaria tal como la trietilamina que libera el producto de fórmula general II de su sal.

20

El derivado del ditiepino[1,4]/[2,3-p]pirrol de fórmula general III puede obtenerse por reducción parcial de una imida de fórmula general:

25



en la que A se define como anteriormente.

30

Generalmente, la reducción se efectúa por medio de un

borohidruro alcalino operando en solución orgánica o hidroorgánica por ejemplo en una mezcla dioxano-tetrahidrofurano o dioxano-metanol o dioxano-agua o metanol-agua o etanol-agua.

La imida de fórmula general IV puede obtenerse por acción de una amina de fórmula general:



en la que A se define como anteriormente, sobre anhídrido del ácido dihidro-6,7 5H-ditiepino-1,4 dicarboxílico-2,3.

Generalmente la reacción se efectúa por calentamiento en un disolvente orgánico tal como ácido acético, dimetilformamida, acetonitrilo u óxido de fenilo o una mezcla de estos disolventes en presencia o no de una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o (dietilamino-3 propil)-3 isopropil-1 carbodiimida.

El anhídrido del ácido dihidro-6,7 5H-ditiepino-1,4 dicarboxílico-2,3 puede prepararse por hidrólisis en medio ácido del dihidro-6,7 ditiepino-1,4 dicarbonitrilo-2,3.

Generalmente la reacción se efectúa, preferentemente, en ácido sulfúrico aproximadamente 20 N a una temperatura comprendida entre 100 y 125°C.

El dihidro-6,7 5H-ditiepino-1,4 dicarbonitrilo-2,3 puede obtenerse por acción del dibromo-1,3 propano sobre la sal disódica del dimercapto-2,3 maleonitrilo.

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte tal como el dimetoxi-1,2 etano o la dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

La sal disódica del dimercapto-2,3 maleonitrilo puede prepararse según el procedimiento descrito por H.R. SCHWEIZER,

Helv., Chim. Acta., 52, 2228 (1.969).

La piperacina de fórmula general II en la que R representa un radical alcanilo puede obtenerse por acción del fosgeno en solución toluénica, a una temperatura próxima de -5°C , sobre una piperacina de fórmula general:



en la que R_1 representa el radical alcanilo correspondiente.

La piperacina de fórmula general VI puede obtenerse a partir de la piperacina por aplicación de los métodos habituales de preparación de las amidas tales como la acción de un ácido de fórmula general:



en la que R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono o un derivado de este ácido tal como un halogenuro, un éster, anhídrido, anhídrido mixto, amida o ézido sobre la piperacina. El producto de fórmula general VI puede separarse de la piperacina disustituída que se forma simultáneamente por aplicación de métodos físicos o químicos.

Los nuevos productos de fórmula general I pueden eventualmente purificarse por métodos físicos (tales como la cristalización o la cromatografía) o químicos (tales como formación de una sal, cristalización de ésta y después descomposición en medio alcalino; en estas condiciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal esté perfectamente definida y fácilmente cristalizables).

Los nuevos productos de fórmula general I, y más parti

cularmente aquellos para los que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcenilo, pueden transformarse en sales de adición con los ácidos.

5 Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados. Como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, cetonas, éteres, o disolventes clorados. La sal formada precipita, después de la concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

10 Los nuevos productos según la invención y eventualmente sus sales de adición con los ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se muestran particularmente activos como tranquilizantes, anticonvulsivos, descontractivos, e hipnógenos.

15 En el animal (ratón), se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 1 y 100 mg/kg p.o. en particular en los ensayos siguientes:

- batalla eléctrica según una técnica muy próxima de la de Tedeshi et coll., J. Pharmacol., 125, 28 (1959),

20 - convulsión al pentetrazol según una técnica muy próxima de la de Everett y Richards, J. Pharmacol., 81, 402 (1944),

- electrochoque supramaximal según la técnica de Swinyard et coll., J. Pharmacol., 106, 319 (1952),

25 - mortalidad a la estrichnina según una técnica muy próxima de la de F. Barzaghi et coll., Arzneimittel-Forschung, 23, 683 (1973), y

30 - actividad locomotora según la técnica de Courvoisier, Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes - Tours-8 - 13 Junio 1959 y Julou, Bulletin de la Société de Pharmacie

de Lille, nº 2, Enero 1967, p. 7.

Presentan por lo demás una pequeña toxicidad; su DL₅₀ p.o. (ratón) es generalmente superior a 900 mg/kg.

De un interés totalmente particular son los productos de fórmula general I en la que A representa un radical piridil-2 o naftiridina-1,8 il-2 eventualmente sustituidos por un átomo de halógeno o por un radical alquiloxi 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 alcenilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono.

Para el empleo médico, se recurre a los nuevos compuestos ya sea en estado de bases, o bien en estado de sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicos a las dosis de utilización.

Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) ó orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, fenolftalínatos, metileno-bis-β-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos compuestos.

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

EJEMPLO 1

A una suspensión de 9,7 g de hidroxil-6 (nitro-4 fenil)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4/2,3-c]pirrol y de 54,0 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperacina en 300 cm³ de cloruro de metileno anhidro, se añade a 10°C, 48 cm³ de trietilamina y después 120 cm³ de piridina anhidra. La mezcla reaccional se calienta a 50°C, durante 15 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluye por adición de 250 cm³ de

cloruro de metileno. La fase orgánica se lava por 250 cm³ de
sosa N y después 6 veces por 1,5 litros en total de agua desti-
lada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora en
seco. El residuo se disuelve en 100 cm³ de etanol hirviente y
5 se añade una solución de 17,0 g de ácido fumárico en 250 cm³ de
etanol hirviente. Después de 15 horas de enfriamiento a 2°C,
los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan
2 veces por 40 cm³ en total de etanol helado, 3 veces por 60 cm³
en total de éter y se secan al aire. El producto obtenido es
10 tratado por 250 cm³ de sosa N y 100 cm³ de cloruro de metileno;
la fase acuosa es extraída de nuevo 2 veces por 100 cm³ en to-
tal de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se la-
van 3 veces por 300 cm³ en total de agua destilada, se secan so-
bre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan en seco. El resi-
15 duo se disuelve en 30 cm³ de acetonitrilo hirviente y se añade
a la solución 20 cm³ de óxido de isopropilo. Después de 2 horas
de enfriamiento a 2°C, los cristales que aparecen se separan por
filtración, se lavan 2 veces por 20 cm³ en total de etanol, 3 ve-
ces por 30 cm³ en total de óxido de isopropilo y se secan a pre-
20 sión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 9,8 g de
(metil-4 piperacínil-1) carboniloxi-6 (nitro-4 fenil)-7 oxo-8
tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4] [2,3-c]pirrol que fun-
de a 149°C.

El hidroxil-6 (nitro-4 fenil)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,
25 8 2H,6H-ditiepino[1,4] [2,3-c]pirrol de partida puede prepa-
rarse de la siguiente manera:

- Preparación de la sal disódica del dimercapto-2,3 ma-
leonitrilo según H.R. SCHWEIZER, Helv. Chim. Acta 52, 2228 (1969).

- Preparación de 48,8 g de dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,
30 4]dicarbonitrilo-2,3 (p.f. = 106°C) por acción de 121,2 g de

dibromo-1,3 propano sobre 112,0 g de sal disódica del dimercapto-2,3 maleonitrilo en dimetoxi-1,2 etano a 55 - 60°C, y después a reflujo.

5 - Preparación de 35,1 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]-dicarboxílico-2,3 (p.f. = 126°C) por hidrólisis sulfúrica a 120 - 125°C de 45,5 g de dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]-dicarbonitrilo-2,3.

10 - Preparación de 15,4 g de dióxido-6,8 (nitro-4 fenil)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f.= 232°C) por acción de 8,3 g de nitro-4 anilina y 11,9 g de (dietilamino-3 propil)-3 isopropil-1 carbodiimida sobre 12,1 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]-dicarboxílico-2,3 en acetonitrilo a reflujo.

15 - Preparación de 12,1 g de hidróxido-6 (nitro-4 fenil)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 200°C) por acción de 1,4 g de borohidruro de sodio sobre 16,1 g de dióxido-6,8 (nitro-4 fenil)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol en una mezcla tetrahydrofuranometanol (5 - 1 en volumen) entre -20°C y 2°C.

20 EJEMPLO 2

A una suspensión de 12,6 g de (cloro-5 piridil-2)-7 hidróxido-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol, 48,0 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 pípara-cina en 350 cm³ de cloruro de metileno anhidro, se añade, a 10°C 25 46 cm³ de trietilamina y después a 20°C, 200 cm³ de piridina anhidra. La mezcla reaccional se calienta a 50°C durante 6 horas. Después del enfriamiento la mezcla se diluye por adición de 500 cm³ de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava seis veces por 3 litros en total de agua destilada, se seca sobre sulfato 30 de magnesio anhidro y se evapora. El residuo se disuelve en 200

cm³ de etanol hirviente. Después de 15 horas de enfriamiento a 2°C, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan tres veces por 75 cm³ en total de etanol helado, tres veces por 75 cm³ en total de éter y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). El producto obtenido (12,5 g; p.f. = 154°C) se disuelve a ebullición en una mezcla de 140 cm³ de etanol y 40 cm³ de acetonitrilo. Después de la filtración de la solución hirviente, y después de 4 horas de enfriamiento a 2°C, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan dos veces por 20 cm³ en total de etanol helado y después por 15 cm³ de éter y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 8,6 g de (cloro-5 piridil-2)-7 (metil-4 piperacínil-1) carboxiloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 156°C.

El (cloro-5 piridil-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de partida puede prepararse de la siguiente manera:

- Preparación de 27,4 g de (cloro-5 piridil-2)-7 dioxo-6,8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 234°C) por acción de 12,8 g de amino-2 cloro-5 piridina sobre 20,2 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]-dicarboxílico-2,3 en óxido de fenilo, a 160°C en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético anhidro.

- Preparación de 10,5 g de (cloro-5 piridil-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 168°C) por acción de 2,1 g de borohidruro de sodio sobre 17,2 g de (cloro-5 piridil-2)-7 dioxo-6,8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol, en una mezcla de metanol-tetrahidrofurano (1-5 en volúmenes) entre -20 y 2°C.

Operando como en el ejemplo 2 pero a partir de 7,9 g de (cloro-5 piridil-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 48,0 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 etil-4 piperacina en una mezcla de 250 cm³ de cloruro de metileno y de 100 cm³ de piridina anhidra en presencia de 40 cm³ de trietilamina, se obtiene, después de la re-cristalización en 15 cm³ de acetonitrilo, 4,7 g de (cloro-5 piridil-2)-7 (etil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 130°C.

El clorhidrato de clorocarbonil-1 etil-4 piperacina puede prepararse a partir de 74,6 g de etil-1 piperacina y 129,0 g de fosgeno en 500 cm³ de éter a 0°C. Se obtiene así 115,7 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 etil-4 piperacina que se des-compone hacia 270°C.

EJEMPLO 4

Operando como en el ejemplo 2 pero a partir de 7,5 g de (cloro-5 piridil-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 51,5 g de clorhidrato de alil-4 clorocarbonil-1 piperacina en una mezcla de 250 cm³ de cloruro de metileno y de 100 cm³ de piridina anhidra en presencia de 40 cm³ de trietilamina, se obtiene, después de la re-cristalización en una mezcla de 15 cm³ de acetonitrilo y de 50 cm³ de óxido de isopropilo, 5,8 g de (alil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 (cloro-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 139°C.

El clorhidrato de alil-4 clorocarbonil-1 piperacina puede prepararse a partir de 63,0 g de alil-1 piperacina y 99,0 g de fosgeno en 400 cm³ de éter a 0°C. Se obtiene así 86,1 g de clorhidrato de alil-4 clorocarbonil-1 piperacina que se des-

compone hacia 200°C.

EJEMPLO 5

A una suspensión de 10,3 g de hidroxí-6 (metil-5 piri-
dil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4/2,3-c]pi-
5 rrol y de 63,0 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 pipe-
racina en 350 cm³ de cloruro de metileno anhidro, se añade suce-
sivamente a 10°C, 56 cm³ de trietilamina y 140 cm³ de piridina
anhidra. La mezcla reaccional se calienta a 50°C durante 15 ho-
ras. Después del enfriamiento, la mezcla se diluye por adición
10 de 250 cm³ de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava por
250 cm³ de sosa 2N y después 6 veces por 1,5 litros en total de
agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se
evapora en seco. El residuo se disuelve en 75 cm³ de etanol hir-
viente y se añade 75 cm³ de óxido de isopropilo. Después de 15
15 horas de enfriamiento a 2°C los cristales que aparecen se sepa-
ran por filtración, y se lavan dos veces por 10 cm³ en total de
etanol helado, 3 veces por 30 cm³ en total de óxido de isopropi-
lo y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). El produc-
to obtenido (8,0 g; p.f. = 144°C) se disuelve en 60 cm³ de eta-
20 nol hirviente y después se añade 30 cm³ de óxido de isopropilo y
0,5 g de negro decolorante. Después de la filtración de la solu-
ción hirviente y después de 4 horas de enfriamiento a 2°C los
cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan dos
veces por 6 cm³ en total de etanol helado, 3 veces por 60 cm³ en
25 total de óxido de isopropilo y se secan a presión reducida (0,2
mm de mercurio). Se obtiene así 6,0 g de (metil-4 piperacinil-
-1) carboniloxi-6 (metil-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8
2H,6H-ditiepino[1,4/2,3-c]pirrol que funde a 145°C.

El hidroxí-6 (metil-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-
30 -3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4/2,3-c]pirrol de partida puede

prepararse de la siguiente manera:

- Preparación de 19,4 g de dioxo-6,8 (metil-5 piridil-2)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 270°C) por acción de 7,6 g de amino-2 metil-5 piridina sobre 14,1 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]dicarboxílico-2,3 en óxido de fenilo a 200°C, en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético.

- Preparación de 12,5 g de hidroxil-6 (metil-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 128°C) por acción de 5,1 g de borohidruro de sodio sobre 19,4 g de dioxo-6,8 (metil-5 piridil-2)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol en una mezcla tetrahidrofurano-metanol (5-1 en volúmenes) entre -20°C y 2°C.

EJEMPLO 6

A una suspensión de 14,1 g de hidroxil-6 (nitro-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y 78,0 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperacina en 430 cm³ de cloruro de metileno anhidro, se añade sucesivamente, a 10°C, 69,5 cm³ de trietilamina y 174 cm³ de piridina anhidra. La mezcla reaccional se calienta a 45°C durante 15 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se trata por 500 cm³ de agua destilada y 100 cm³ de solución de sosa 10N. La fase acuosa se extrae 3 veces por 900 cm³ en total de cloruro de metileno. Los extractos clorometilénicos reunidos se lavan 4 veces por 1 litro en total de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan en seco. El residuo es tratado por 150 cm³ de acetonitrilo. Después de dos horas de enfriamiento a 2°C los cristales insolubles se separan por filtración, se lavan tres veces por 30 cm³ en total de acetonitrilo helado, 2 veces por 20 cm³ en total de óxido de isopropilo y

se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). El producto obtenido (15,9 g; p.f. = 180°C) se disuelve en 480 cm³ de acetonitrilo hirviente. Después de dos horas de enfriamiento a 2°C, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan 2 veces por 40 cm³ en total de acetonitrilo helado, y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 10,4 g de (metil-4 piperacil-1) carbonilo-6 (nitro-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 182°C.

El hidroxil-6 (nitro-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de partida puede prepararse de la siguiente manera:

- Preparación de 18,9 g de dioxo-6,8 (nitro-5 piridil-2)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 230°C) por acción de 10,5 g de amino-2 nitro-5 piridina sobre 15,1 g de anhídrido dihidro-6,7 ditiepino[1,4] dicarboxílico-2,3 en óxido de fenilo a 200°C en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético.

- Preparación de 15,9 g de hidroxil-6 (nitro-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 200°C) por acción de 1,7 g de borohidruro de sodio sobre 19,4 g de dioxo-6,8 (nitro-5 piridil-2)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol en una mezcla tetrahidrofurano-metanol (5-1 en volúmenes) entre -20°C y 2°C.

EJEMPLO 7

A una suspensión de 13,3 g de (cloro-7 quinolil-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 44,0 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperacina en 320 cm³ de cloruro de metileno anhidro se añade a 10°C, 43 cm³ de trietilamina y después, a 20°C, 185 cm³ de piri-

dina anhidra. La mezcla reaccional se calienta a 50°C durante 6 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluye por adición de 500 cm³ de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava siete veces por 3,5 litros en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. El residuo se disuelve en 180 cm³ de etanol hirviente. Después de una hora de enfriamiento a 2°C, los cristales insolubles se separan por filtración, se lavan dos veces por 20 cm³ en total de etanol, dos veces por 20 cm³ en total de éter y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). El producto obtenido (13,6 g; p. f. = 223°C) se disuelve en 245 cm³ de dimetilformamida a 100°C. Después de la filtración de la solución caliente, adición de 100 cm³ de acetonitrilo hirviente al filtrado, y después de 18 horas de enfriamiento a 2°C, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan dos veces por 100 cm³ en total de acetonitrilo y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 11,9 g de (cloro-7 quinolil-2)-7 (metil-4 piperacil-1) carbonilo-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 223 - 224°C.

El (cloro-7 quinolil-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de partida puede prepararse de la siguiente manera:

- Preparación de 33,1 g de (cloro-7 quinolil-2)-7 di-oxo-6,8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 250°C) por acción de 17,9 g de amino-2 cloro-7 quinoleina sobre 20,2 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]-dicarboxílico-2,3 en óxido de fenil, a 150 - 170°C, en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético anhidro.

- Preparación de 9,1 g de (cloro-7 quinolil-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pi

rrrol (p.f. = 192°C) por acción de 1,9 g de borohidruro de sodio sobre 18,2 g de (cloro-7 quinolil-2)-7 dioxo-6,8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol en una mezcla de metanol-tetrahidrofurano (1-5 en volúmenes) entre -20°C y 2°C.

5

EJEMPLO 8

A una suspensión de 3,9 g de hidróxi-6 (naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 21,0 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperacina en 150 cm³ de cloruro de metileno anhídrido se añade sucesivamente a 10°C, 18,2 cm³ de trietilamina y 65 cm³ de piridina anhidra. La mezcla reaccional se calienta a 50°C durante 7 horas. Después del enfriamiento la mezcla se diluye por 300 cm³ de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava 3 veces por 360 cm³ en total de agua destilada, se trata por 1 g de carbón decolorante, se seca sobre sulfato de magnesio anhídrido y se evapora. El residuo obtenido (7,2 g) es tratado por 80 cm³ de etanol. Después de 1 hora de enfriamiento a 2°C, los cristales insolubles se separan por filtración, se lavan 2 veces por 20 cm³ en total de etanol helado, 2 veces por 20 cm³ en total de éter y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). El producto obtenido en forma de clorhidrato (4,4 g; p.f. = 235-240°C) se disuelve en 40 cm³ de dimetilformamida hacia los 110°C. Después de una hora de enfriamiento a 2°C los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan por 5 cm³ de dimetilformamida helada, 2 veces por 10 cm³ en total de éter y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 2,6 g de clorhidrato de (metil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 (naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3 c]pirrol que funde a 255°C con descomposición.

30

El hidróxi-6 (naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahi-

(20 mm de mercurio). El producto obtenido (6,9 g; p.f. = 215°C) se disuelve en una mezcla de 170 cm³ de isopropanol y 130 cm³ de etanol hirviente. Después de 18 horas de enfriamiento a 2°C, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan 3 veces por 120 cm³ en total de óxido de isopropilo y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 3,4 g de (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 (metil-4 piperacil-1) carbonilo-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 230°C.

El hidroxil-6 (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de partida puede prepararse de la siguiente manera:

- Preparación de 28,0 g de dioxo-6,8 (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 256°C) por acción de 15,9 g de amino-2 metil-7 naftiridina-1,8 y 19,8 g de (dietilamino-3 propil)-3 isopropil-1 carbodimida sobre 20,2 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]dicarboxílico-2,3 en acetonitrilo al reflujo.

- Preparación de 7,7 g de hidroxil-6 (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 260°C) por acción de 0,90 g de borohidruro de sodio sobre 10,2 g de dioxo-6,8 (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol en una mezcla metanol-tetrahydrofurano (1-5 en volúmenes) entre -20 y 2°C.

EJEMPLO 10

A una suspensión de 1,9 g de hidroxil-6 (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H, 6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 9,4 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperacina en 80 cm³ de cloruro de metileno anhi-

dro se añade sucesivamente 8,1 cm³ de trietilamina y 34 cm³ de piridina anhidra. La mezcla reaccional se calienta a 50° C durante 9 horas. Después del enfriamiento, la mezcla reaccional se trata por 180 cm³ de cloruro de metileno y 80 cm³ de sosa N. La fase orgánica se lava 3 veces por 150 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. El residuo (4,7 g) se disuelve en 40 cm³ de etanol hirviente. Después de dos horas de enfriamiento a 2° C, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan por 8 cm³ de etanol helado, 10 cm³ de éter y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). El producto obtenido (1,9 g; p.f. = 204-206° C) se disuelven en 34 cm³ de etanol hirviente. Después de 2 horas de enfriamiento a 2° C, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan 2 veces por 10 cm³ en total de etanol helado, 10 cm³ de éter y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 1,6 g de (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 (metil-4 piperacínil-1) carboniloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 215 °C.

El hidroxil-6 (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de partida puede prepararse de la siguiente manera:

- Preparación de 11,1 g de dioxo-6,8 (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 248° C) por acción de 8,0 g de amino-2 metoxi-7 naftiridina-1,8 y de 9,0 g de (dietilamino-3 propil)-3 iso propil-1 carbodiimida sobre 9,2 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]-dicarboxílico-2,3 en acetonitrilo a reflujo.

- Preparación de 1,0 g de hidroxil-6 (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4]

5 $\lceil 2,3\text{-c} \rceil$ pirrol (p.f. = 142°C) por acción de 0,12 g de borohidruro de sodio sobre 1,5 g de dioxi-6,8 (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino $\lceil 1,4 \rceil \lceil 2,3\text{-c} \rceil$ pirrol en una mezcla de metanol-tetrahidrofurano (1-5 en volúmenes) entre -20 y 2°C .

EJEMPLO 11

10 A una suspensión de 3,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxioxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino $\lceil 1,4 \rceil \lceil 2,3\text{-c} \rceil$ pirrol y de 10,6 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperacina en 50 cm^3 de cloruro de metileno anhidro, se añade, a 10°C , $10,1\text{ cm}^3$ de trietilamina y después a 20°C , 50 cm^3 de piridina anhidra. La mezcla reaccional se calienta a 50°C durante 6 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluye por adición de 250 cm^3 de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava seis veces por 1,5 litros en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. El sólido obtenido se lava por 100 cm^3 de etanol y se seca a presión reducida (20 mm de mercurio). El producto obtenido (1,9 g; p.f. = 280°C) se disuelve en 85 cm^3 de dimetilformamida a 100°C . Después de la filtración de la solución caliente, adición de 140 cm^3 de acetonitrilo hirviente al filtrado y después de tres horas de enfriamiento a 2°C , los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan tres veces por 45 cm^3 en total de acetonitrilo y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 1,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 (metil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino $\lceil 1,4 \rceil \lceil 2,3\text{-c} \rceil$ pirrol que funde a 283°C .

25 El (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxioxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino $\lceil 1,4 \rceil \lceil 2,3\text{-c} \rceil$ pirrol de par

tida puede prepararse de la siguiente manera:

5 - Preparación de 11,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 dioxo-6,8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. 288^o C) por acción de 8,4 g de amino-2 cloro-7 naftiridina-1,8 y de 9,25 g de (dietilamino-3 propil)-3 isopropil-1 carbodiimida sobre 9,45 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino[1,4]-dicarboxílico-2,3 en acetonitrilo a reflujo.

10 - Preparación de 1,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol (p.f. = 242^oC) por acción de 0,33 g de borohidruro de sodio sobre 4,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 dioxo-6,8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol en una mezcla metanol-tetrahidrofurano (1-5 en volúmenes) entre -20 y 2^oC.

15 EJEMPLO 12

Operando como en el ejemplo 11 pero a partir de 7,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 38,4 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 etil-4 piperacina en una mezcla de 250 cm³ de cloruro de metileno anhidro y de 80 cm³ de piridina anhidra en presencia de 32 cm³ de trietilamina, se obtiene, después de la recristalización en 210 cm³ de acetonitrilo, 7,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 (etil-4 piperacil-1) carboniloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 254^oC.

25 EJEMPLO 13

30 Operando como en el ejemplo 11 pero a partir de 9,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 52,0 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 propil-4 piperacina en una mezcla

de 250 cm³ de cloruro de metileno anhidro y de 100 cm³ de piri-
dina anhidra en presencia de 40 cm³ de trietilamina se obtiene,
después de la recristalización en 210 cm³ de acetonitrilo, 7,9
g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 (propil-4 piperaci-
5 nil-1) carboniloxi-6 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4]
[2,3-c]pirrol que funde a 225^o C.

El clorhidrato de clorocarbonil-1 propil-4 piperacina
puede prepararse a partir de 64,0 g de propil-1 piperacina y
99,0 g de fosgeno en 550 cm³ de éter a 0^oC. Se obtiene así
10 102,2 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 propil-4 piperacina
que se descompone hacia los 270^oC.

EJEMPLO 14

Operando como en el ejemplo 11 pero a partir de 7,3 g
de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-
15 -3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 41,6 g de
clorhidrato de clorocarbonil-1 isopropil-4 piperacina en una
mezcla de 250 cm³ de cloruro de metileno anhidro y de 80 cm³ de
piridina anhidra en presencia de 32 cm³ de trietilamina se ob-
tiene, después de la recristalización en una mezcla de 15 cm³
20 dimetilformamida y de 120 cm³ de acetonitrilo, 3,8 g de (cloro-7
naftiridina-1,8 il-2)-7 (isopropil-4 piperacinil-1) carboniloxi-
-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pi-
rrol que funde a 248^oC.

El clorhidrato de clorocarbonil-1 isopropil-4 piper-
25 acina puede prepararse a partir de 64,0 g de isopropil-1 piper-
acina y 99,0 g de fosgeno en 400 cm³ de éter a 0^oC. Se obtiene
así 91,4 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 isopropilo-4 piper-
racina que se descompone hacia los 270^oC.

EJEMPLO 15

30 Operando como en el ejemplo 11 pero a partir de 11,0 g

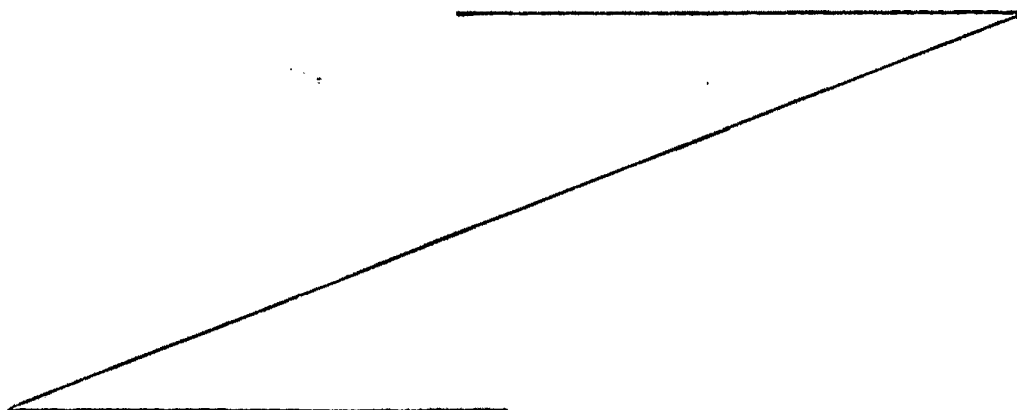
de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxí-6 oxo-8 tetrahidro-
-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 61,8 g de clor
hidrato de alil-4 clorocarbonil-1 piperacina en una mezcla de
300 cm³ de cloruro de metileno anhidro y de 120 cm³ de piridina
5 anhidro en presencia de 48 cm³ de trietilamina se obtiene, des-
pués de la recristalización en 440 cm³ de acetonitrilo, 9,1 g de
(alil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 (cloro-7 naftiridina-1,8
il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pi-
rrol que funde a 226°C.

10 Operando de la misma manera, pueden obtenerse los
productos siguientes:

- (butiril-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 (cloro-7 naf
tiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,
4][2,3-c]pirrol que funde a 210°C y después a 230°C.

15 - (propionil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 (cloro-7
naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepi-
no[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 246°C.

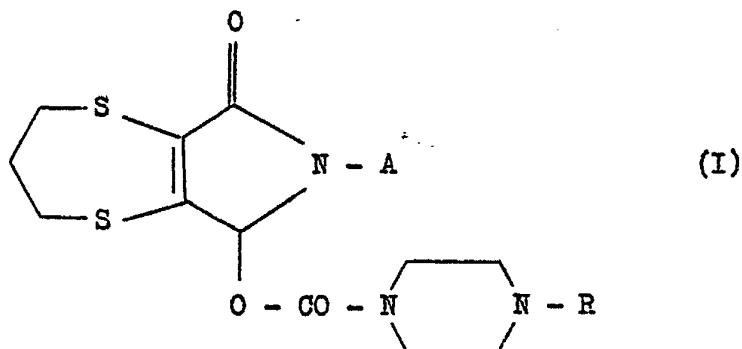
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de fórmula general:

5

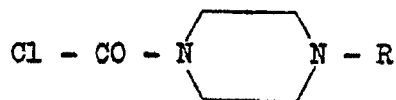


10

15

20

en la que A representa un radical fenilo, piridil-2, quinolil-2 o naftiridina-1,8 il-2, estando estos radicales eventualmente sustituidos por un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro, y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alcenilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono o alcancilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, y eventualmente, sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar una clorocarbonilpiperacina de fórmula general:



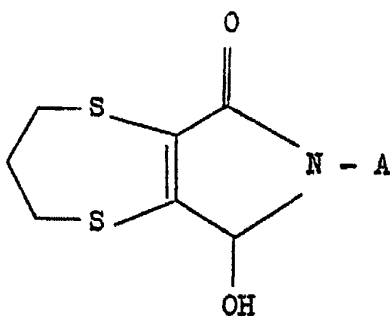
25

en la que R se define como anteriormente, con un derivado del ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de fórmula general:

30



5



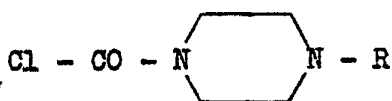
10

en la que A se define como anteriormente, y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

15

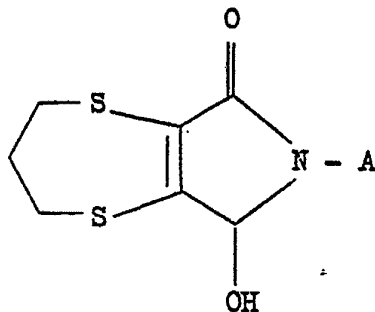
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de un producto de fórmula general I en la que A representa un radical fenilo, piridil-2, quinolil-2 o naftiridina-1,8 il-2, siendo eventualmente sustituidos estos radicales por un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo cuyo parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitró, y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, o alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono y, eventualmente, sus sales de adición con los ácidos, se hace reaccionar una clorocarbonilpiperacina de fórmula general:

20



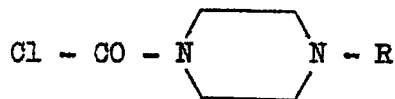
25

con un derivado del ditiepino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general:

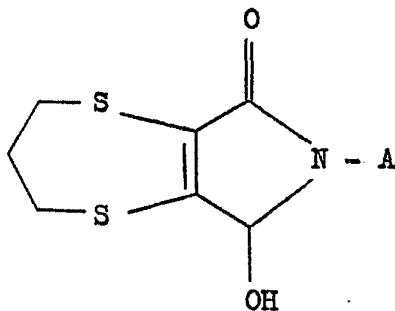


10 en las que R y A se definen como anteriormente, y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de un producto de fórmula general I en la que A se define como en la reivindicación 1 y R representa un radical alcanoilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, se hace reaccionar una clorocarbonilpiperacina de fórmula general:



25 en la que R se define como anteriormente, con un derivado del ditiepino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general:



en la que A se define como anteriormente.

4ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados

de ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 28 MAR. 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES

GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ

p. Firmador: L. Gato Fernández

