



ESPAÑA

19 ES	11 457260	10 A 1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	28 MAR. 1977	

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 C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	----------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL DITIEPINO $\sqrt{1,4}$
 $\sqrt{2,3-c}$ PIRROL.

71 SOLICITANTE (S)

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

72 INVENTOR (ES)

Claude JEANMART, André LEGER.

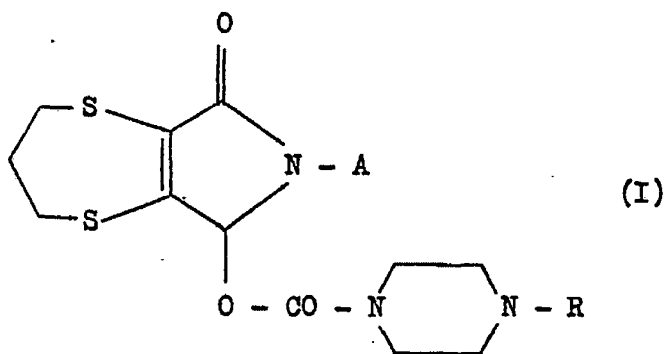
73 TITULAR (ES)

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

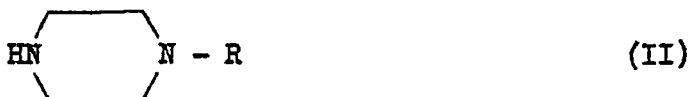
15

20

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, alcenilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono o alcanilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

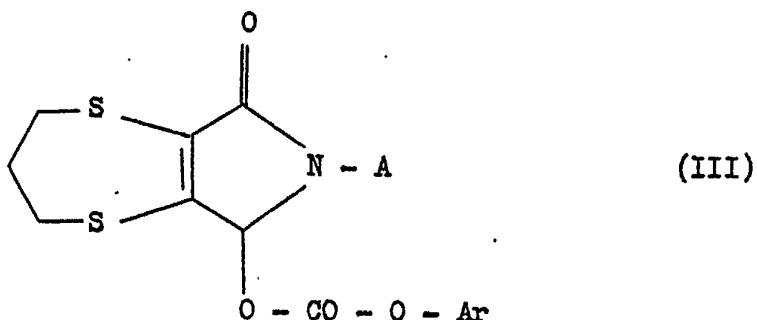
Según la invención, los nuevos productos de fórmula I pueden prepararse por acción de una piperacina de fórmula general:

25



en la que R se define como anteriormente sobre un carbonato mixto de fórmula general:

5



10

en la que A se define como anteriormente y Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o por un radical nitro.

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro tal como acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C.

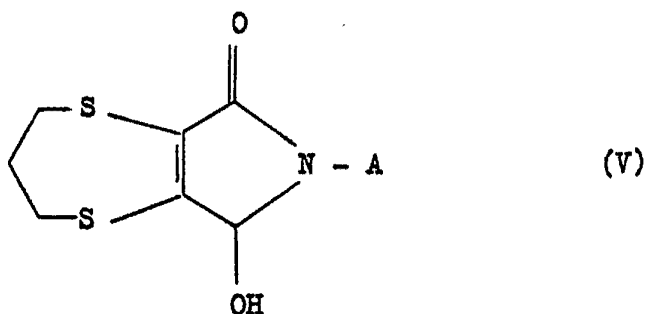
15

El carbonato mixto de fórmula general III puede obtenerse por acción de un cloroformiato de fórmula general:



en la que Ar se define como anteriormente, sobre un producto de fórmula general:

20



25

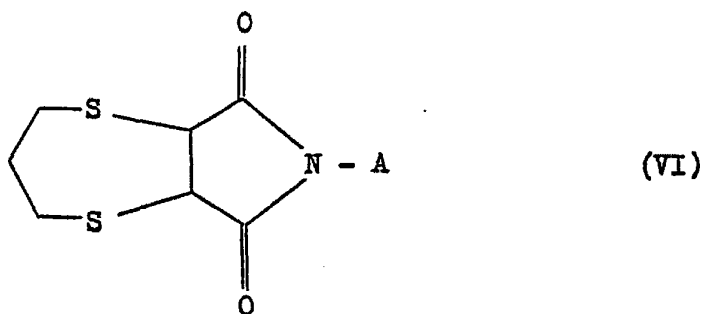
en la que A se define como anteriormente.

30

Generalmente, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico básico tal como la piridina o en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano en presencia de un agente alcali

no de condensación.

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



en la que A se define como anteriormente.

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 VI 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.

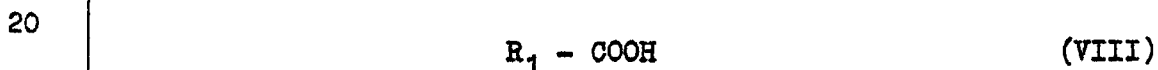
Generalmente la reacción se efectúa, preferentemente, en ácido sulfúrico aproximadamente 20 N a una temperatura comprendida entre 100 y 125°C.

5 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.

10 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).

15 El producto de fórmula general II en la que R representa un radical alcanilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono 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 R₁ 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 ácido sobre la piperacina. El producto de fórmula 25 II puede separarse de la piperacina disustituida 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) en químicos (tales como formación 30

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).

5 Los nuevos productos de fórmula general I, y más particularmente 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.

10 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.

15 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.

20 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),

25 - 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),

30 - mortalidad a la estrichnina según una técnica muy próxima de la de F. Barzaghi et coll., Arzneimittel-Forschung, 23,

683 (1973), y

- actividad locomotora según la técnica de Courvoisier, Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes - Yours - 8 -13 junio 1959 y Julou, Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, n°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 alquiloxy 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) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, fenolftalinas, metileno-bis-(β -oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos compuestos.

El ejemplo siguiente dado a título no limitativo, muestra como puede ser puesta en práctica la invención.

EJEMPLO

A una suspensión de 1,5 g de carbonato de [(cloro-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrolil-6] y de fenilo en 20 cm³ de acetonitrilo, se añade

1,1 g de metil-2 piperacina. La suspensión obtenida se agita durante 20 horas hacia 20°C. El acetonitrilo se evapora a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo cristalizado (2,4 g; p.f. próximo de 150°C) se disuelve en 40 cm³ de cloruro de metileno. La solución clorometilénica se lava por 40 cm³ de sosa normal, se extrae dos veces por 200 cm³ en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 0,1 N. Los extractos acuosos ácidos reunidos se alcalinizan por sosa aproximadamente 10 N. El aceite que dilata se extrae 2 veces por 80 cm³ en total de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava dos veces por 100 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. El producto obtenido (1,6 g; p.f. = 153°C) se disuelve en 4 cm³ de acetonitrilo hirviente, se añade 14 cm³ de etanol hirviente. Después del enfriamiento de la solución a 2°C durante 2 horas, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan por 5 cm³ de etanol helado y se secan a presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 0,7 g de (cloro-5 piridil-2)-7 (metil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 156°C.

El carbonato de [(cloro-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrolil-6] y de fenilo puede prepararse por acción de 3,14 g de cloroformiato de fenilo sobre 2,10 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 en 25 cm³ de piridina anhidra a una temperatura comprendida entre -10 y 20°C. Se obtiene después de recristalización en 50 cm³ de acetonitrilo, 1,73 g de carbonato de [(cloro-5 piridil-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrolil-6] y de fenilo que funde a 173°C.

El (cloro-5 piridil-2)-7 hidroxio-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:

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

10 - Preparación de 48,8 g de dihidro-6,7 5H-ditiepino-[1,4]-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.

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

20 - 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.

25 - Preparación de 10,5 g de (cloro-5 piridil-2)-7 hidroxio-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 de la misma manera, pueden obtenerse los productos siguientes:

30 - (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 funde a 149°C;

5 - (cloro-5 piridil-2)-7 (etil-4 piperacínil-1) carboniloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 130°C;

- (alil-4 piperacínil-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,

10 - (metil-4 piperacínil-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.

- (metil-4 piperacínil-1) carboniloxi-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,

15 - (cloro-7 quinolil-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 223-224°C,

20 - (metil-4 piperacínil-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,

- (metil-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 230°C,

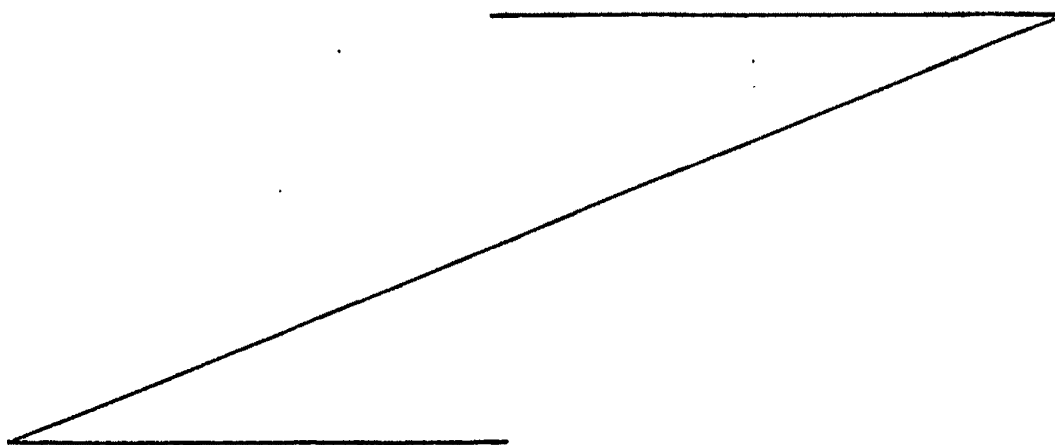
25 - (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 (metil-4 piperacínil-1) carboniloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 215°C,

- (cloro-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 283°C,

30 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 (etil-4 piperacínil-1) carbo-

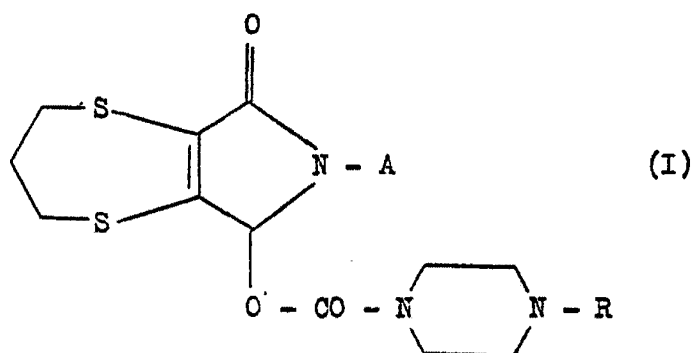
- niloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 254°C,
- 5 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 (propil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 225°C,
- (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 (isopropil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 248°C,
- 10 - (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] pirrol que funde a 226°C,
- (butiril-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] 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-ditiepino [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 susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

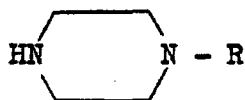


REIVINDICACIONES

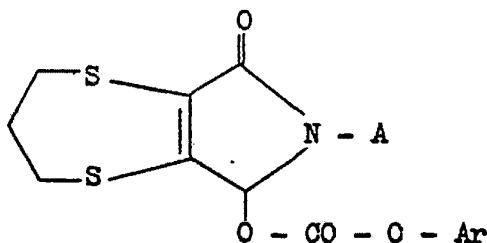
1^a.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiepino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general:



15 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
20 contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilo 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, y
eventualmente, sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar una piperacina de fórmula general:



en la que R se define como anteriormente, sobre un carbonato mixto de fórmula general:

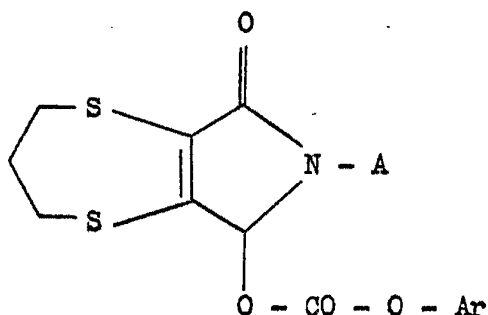


5 en la que A se define como anteriormente y Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o por un radical nitro, y después se transforma el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

10 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 nitro, 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 piperacina de fórmula general:



20 en la que R se define como anteriormente, sobre un carbonato mixto de fórmula general:



25 30 en la que A se define como anteriormente y Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido por un radical alquilo que

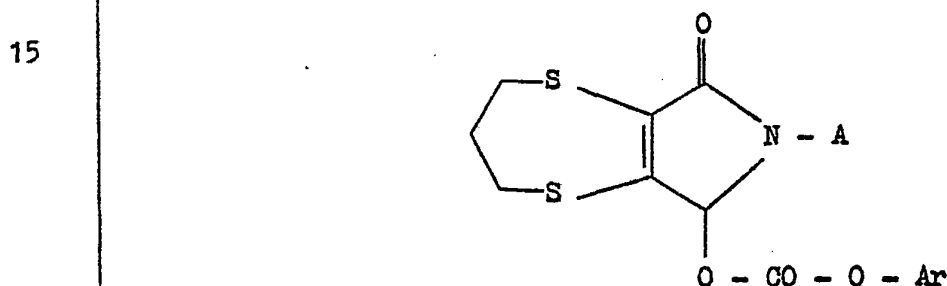
30
69

contiene 1 a 4 átomos de carbono o por un radical nitro, y después se transforma el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

5 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 alcancilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, se hace reaccionar una piperacina de fórmula general:



en la que R se define como anteriormente, sobre un carbonato mixto de fórmula general:



20 en la que A se define como anteriormente y Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o por un radical nitro.

25 4ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiepino [1,4] [2,3-c] pirrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 28 MAR. 1977
RHONE-POULENC INDUSTRIES

GÓMEZ ACEBO Y MOJER

Excmo. Sr. D. Carlos Fernández

129

