



ESPAÑA

10 ES	11	45/261	10 A 1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		2 R MAR 1977	

PATENTE DE INVENCION

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL DITIEPINO [1,4][2,3-c]PIRROL.

71 SOLICITANTE (S)
RHONE-POULENC INDUSTRIES

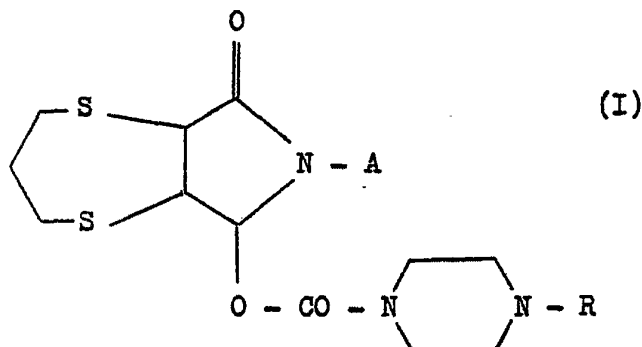
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia

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:

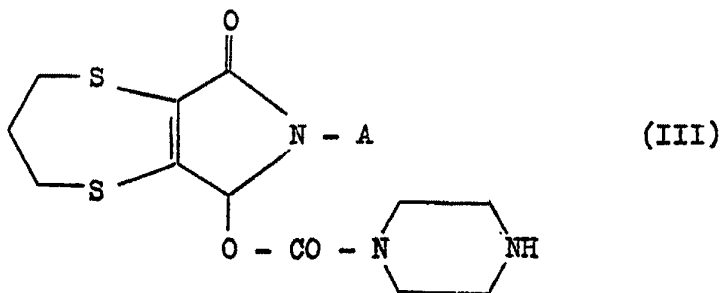


15 sus sales de adición con los ácidos, en la que A representa un radical fenilo, piridil-2, quinolil-2 o naftiridina-1,8 il-2, siendo eventualmente sustituidos estos radicales por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene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

20 Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I en la que A y R se definen como anteriormente pueden prepararse por acción de un ácido de fórmula general:



25 en la que R se define como anteriormente, o de un derivado reactivo de este ácido tal como un halogenuro, preferentemente cloruro, anhídrido, anhídrido mixto, amida o érido, sobre un producto de fórmula general I en la que R representa un átomo de hidrógeno, es decir un producto de fórmula general:



en la que A se define como anteriormente.

10 Cuando se utiliza un ácido de fórmula general VII, la reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico inerte tal como acetonitrilo, cloruro de metileno, dimetilformamida o acetato de etilo en presencia de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida o N,N-carbonildiimidazol a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C.

15 Cuando se utiliza un halogenuro del ácido de fórmula general II, preferentemente cloruro, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno en presencia de un aceptador de ácido tal como la piridina o trietilamina a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C.

20 Cuando se utiliza el anhídrido del ácido de fórmula general II o un anhídrido mixto, la reacción se efectúa generalmente por calentamiento a una temperatura comprendida entre 30 y 100°C.

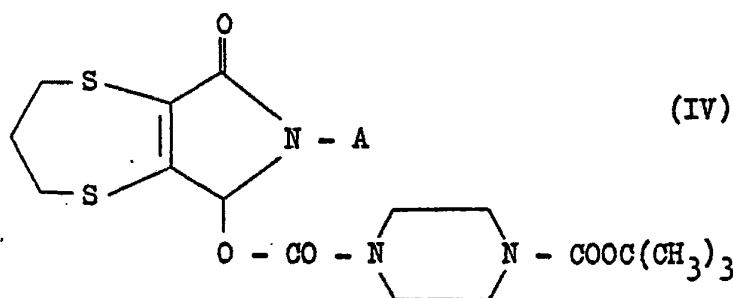
25 Cuando se utiliza la amida del ácido de fórmula general II, la reacción se efectúa generalmente por calentamiento a una temperatura superior a 100°C, eventualmente en un disolvente orgánico tal como hidrocarburo aromático y preferentemente en presencia de yodo.

30 Cuando se utiliza ácido del ácido de fórmula general II, la reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico

co tal como dioxano en presencia de óxido de magnesio a una temperatura comprendida entre 25 y 60°C.

El producto de fórmula general III puede obtenerse a partir de un producto de fórmula general:

5



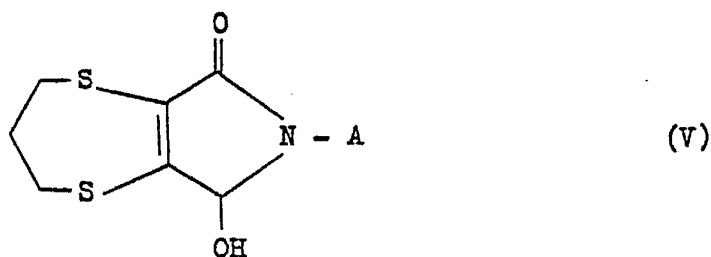
10

en la que A se define como anteriormente, por tratamiento por medio de ácido trifluoroacético a una temperatura comprendida entre 0 y -10°C.

15

El producto de fórmula general IV puede obtenerse por acción de la clorocarbonil-4 terciobutiloxycarbonil-1 piperacina sobre un producto de fórmula general:

20



en la que A se define como anteriormente.

25

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno en presencia de un aceptador de ácido tal como la piridina o trietilamina a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C.

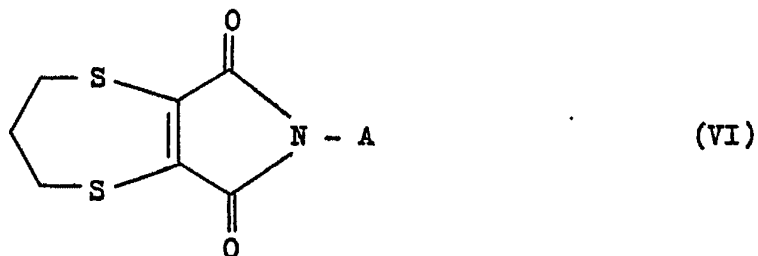
30

La clorocarbonil-4 terciobutiloxycarbonil-1 piperacina puede obtenerse por acción del fosgeno en solución toluénica

a una temperatura próxima de -5°C , sobre la terciobutiloxicarbo-
nil-1 piperacina.

La terciobutiloxicarbonil-1 piperacina puede obtener-
se por acción del clorhidrato de piperacina sobre azidoformiato
de terciobutilo.

El producto de fórmula V puede obtenerse por reduc-
ción parcial de una imida de fórmula general:



en la que A se define como anteriormente.

15 Generalmente, la reducción se efectúa por medio de un
borohidruro alcalino operando en solución orgánica o hidroorgá-
nica por ejemplo en una mezcla dioxano-tetrahydrofurano o diox-
ano-metanol o dioxano-agua o metanol-agua o etanol-agua.

La imida de fórmula general VI puede obtenerse por ac-
ción 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.

25 Generalmente la reacción se efectúa por calentamiento
en un disolvente orgánico tal como ácido acético, dimetilforma-
mida, acetonitrilo u óxido de fenilo o una mezcla de estos disol-
ventes en presencia o no de una carbodiimida tal como dicitclohe-
xilcarbodiimida o (dietilamino-3 propil)-3 isopropil-1 carbodi-
imida.

30

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.

5 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.

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

15 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).

Los nuevos productos de fórmula general I pueden eventualmente purificarse por métodos físicos (tales como la cristalización o la cromatografía).

20 Los nuevos productos según la invención presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se muestran particularmente activos como tranquilizantes, anticonvulsivos, descontractivos, e hipnógenos.

25 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),

30 - 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 Swin-
yard et coll., J. Pharmacol., 106, 319 (1952),

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

10 - actividad locomotora según la técnica de Courvoi-
sier, Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes - Tours-
- 8 - 13 junio 1959 y Julou, Bulletin de la Société de Pharma-
cie 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.

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

15 EJEMPLO 1

A una suspensión de 3,0 g de (cloro-7 naftiridina-1,8
il-2)-7 oxo-8 (piperacínil-1) carboniloxi-6 tetrahidro-3,4,7,8
2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol y de 2,0 g de dicitclohe-
xilcarbodiimida en 60 cm³ de cloruro de metileno anhidro, se
20 añade, a 20°C, 0,90 cm³ de ácido butanoico. La mezcla reaccio-
nal se agita a 20°C durante 2 horas. La dicitclohexilurea forma-
da es eliminada, por una parte por filtración de la mezcla reac-
cional (1,55 g), y por otra parte por agotamiento con 50 cm³ de
etanol hirviente del residuo obtenido después de la evaporación
25 del cloruro de metileno. El producto obtenido (3,1 g; p.f. =
203°C y después 230°C) se disuelve en 230 cm³ de acetonitrilo hir-
viente. Después de la filtración de la solución hirviente, adi-
ción de 20 cm³ de etanol, enfriamiento, a 2°C durante 2 horas,
los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan 2
30 veces por 20 cm³ en total de acetonitrilo helado y se secan a

presión reducida (0,2 mm de mercurio). Se obtiene así 2,6 g de (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.

5 El (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 (piperacinil-1) carboniloxi-6 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol se prepara por acción de 50 cm³ de ácido trifluoroacético anhidro, a -10°C, sobre 11,7 g de (t.butiloxicarbonil-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. Se obtiene así 4,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 (piperacinil-1) carboniloxi-6 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 295°C.

10 El (t.butiloxicarbonil-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 puede prepararse de la siguiente manera:

15 A una suspensión de 9,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidróxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol en 50 cm³ de cloruro de metileno, se añade sucesivamente 3,5 cm³ de trietilamina, 50 cm³ de piridina anhidra y después a 10°C una solución de 12,4 g de (clorocarbonil-4 piperacinil-1) carboxilato de t.butilo en 50 cm³ de cloruro de metileno. La mezcla reaccional se agita a 20°C durante 2 horas y después se diluye por 150 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava en dos veces por 250 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. Después de la recristalización del residuo obtenido en una mezcla de 250 cm³ de etanol y de 60 cm³ de dimetilformamida, se obtiene 6,1 g de (t.butiloxicarbonil-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 221°C.

El (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxioxi-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 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°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 hidroxioxi-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4] [2,3-c]pirrol (p.f. = 242°C) 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°C.

El (clorocarbonil-4 piperacínil-1) carboxilato de t.butilo puede prepararse de la siguiente manera:

20 - Preparación de 91,0 g de piperacínil-1 carboxilato de t.butilo (p.f. = 60°C) por acción de 259,0 g de t.butiloxicarbonilazido sobre 310,0 g de monoclórhidrato de piperacina en una mezcla agua-dioxano (1-2 en volúmenes) a 45°C.

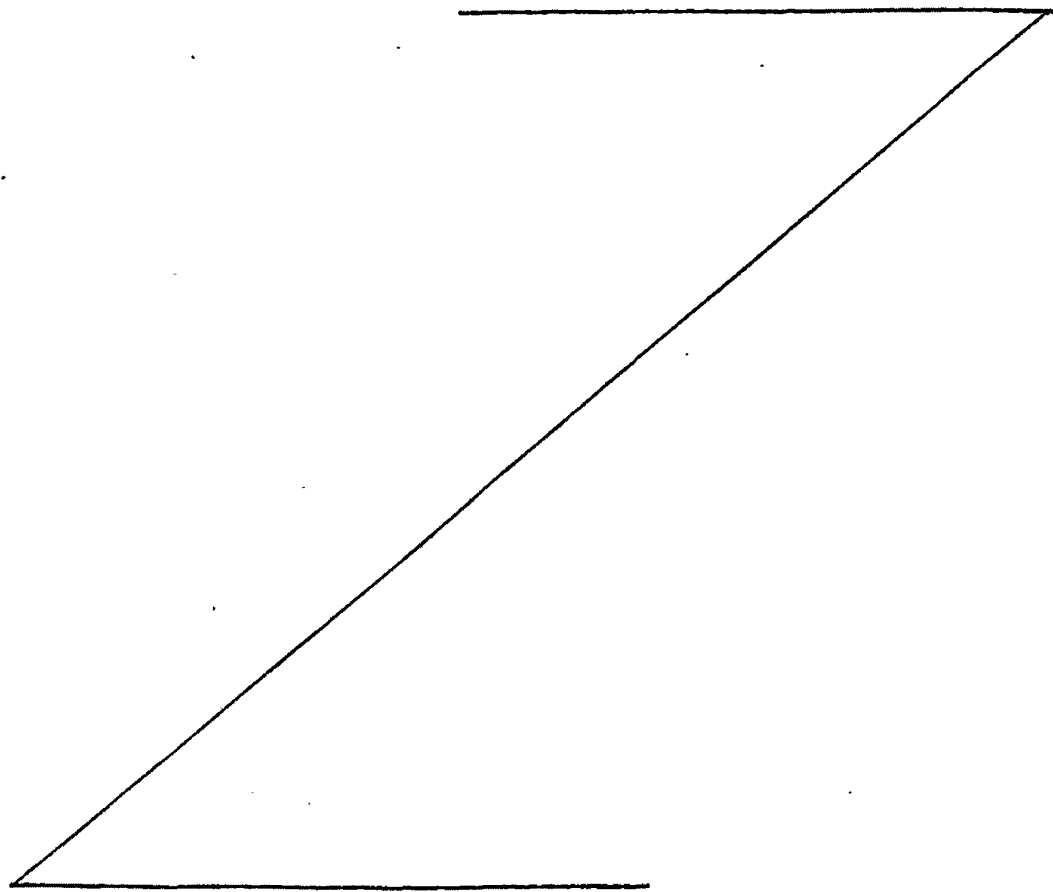
25 - Preparación de 24,8 g de (clorocarbonil-4 piperacínil-1) carboxilato de t.butilo (p.f. = 99°C) por acción de 11,0 g de fosgeno sobre 40,8 g de piperacínil-1 carboxilato de t.butilo en tolueno a -5°C.

EJEMPLO 2

30 Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 7,1 g

de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 (piperacínil-1) carboniloxi-6 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol, 4,75 g de dicitclohexilcarbodiimida y 1,75 cm³ de ácido propanoico en 150 cm³ de cloruro de metileno anhidro, se obtiene después de la recristalización en una mezcla de 100 cm³ de acetonitrilo y 20 cm³ de dimetilformamida, 5,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 (propionil-4 piperacínil-1) carboniloxi-6 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a 246°C.

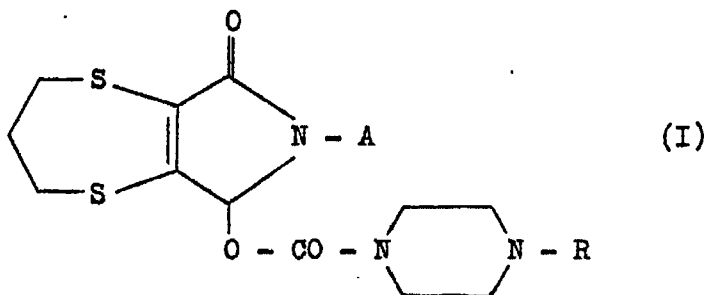
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

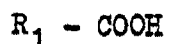
5



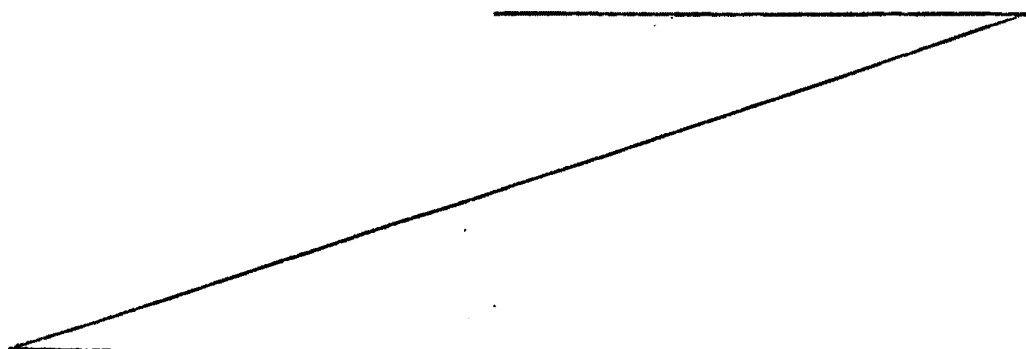
10

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 radical alcancilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido o un derivado reactivo de un ácido de fórmula general:

20



en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono, sobre un producto de fórmula general I en la que R representa un átomo de hidrógeno.



2ª.- 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 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 25 MAR 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES

GÓMEZ ACEBO Y GOMEZ
s.p. Firmado: L. García Fernández

