



ESPAÑA

19	ES	11	458687	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			11 MAR 1977		

PATENTE DE INVENCION

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	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C.07D // A61K		

64	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, Paris 8ème, Francia.

72	INVENTOR (ES)
	Michael BARREAU, Ing.; Claude JEANMART, Ing.; Claude COTREL, 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 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo
 10 cuya parte alquilo contiene 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 o N-alquilpiperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono.

15 Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I, en la que Het se define como anteriormente, pueden obtenerse por hidrólisis de un producto de fórmula general:

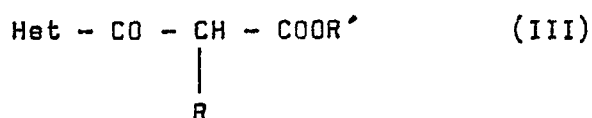


20 en la que Het se define como anteriormente y R representa un radical alquilo xiloxarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos

mos de carbono, en condiciones que permiten transformar un radical alquiloxicarbonilo en un radical carboxi sin tocar por lo demás la molécula.

5 Generalmente la hidrólisis se efectúa en medio ácido a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional. Preferentemente, se utiliza un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico, en medio hidroorgánico.

10 Los productos de fórmula general II, 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.

15 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.

20 Durante la acción del pentasulfuro de fósforo sobre un producto de fórmula general III 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, se forma, al lado de un producto de fórmula general II en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno susti-

25

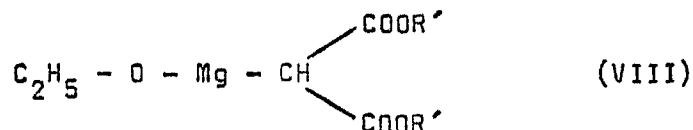
Los productos de fórmula general III en la que R representa un radical alquilocarbonilo cuya parte alquilo con tiene 1 a 4 átomos de carbono, estando definidos Het y R' como anteriormente, pueden también obtenerse por acción de un halogenuro de ácido de fórmula general:



en la que Het se define como anteriormente o de un anhídrido mixto 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, sobre un derivado magnesiano de un éster malónico de fórmula general:



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

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 VII puede obtenerse por acción de un cloroformiato de alquilo sobre un

ácido de fórmula general:



en la que Het se define como anteriormente.

5 Los nuevos productos según la presente invención pueden eventualmente purificarse por métodos físicos tales como la cristalización o la cromatografía.

10 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 1.000 mg/kg por vía oral en el ratón.

15 La actividad antibilharziana se manifiesta en el ratón infestado de *Schistosoma mansoni* a dosis comprendidas entre 10 y 1.000 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.

20 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.

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

EJEMPLO

25 Se calienta durante 2 horas a reflujo una solución de 150 g. de etoxicarbonil-4 (piracinil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 en 6.750 cm³ de ácido acético, 515 cm³ de ácido sulfúrico y 515 cm³ de agua. Después del enfriamiento el producto que

cristaliza se separa por filtración y se lava sucesivamente con 100 cm³ de ácido acético y con 2 veces 100 cm³ de sulfuro de carbono. Este producto es entonces puesto en suspensión en 1.350 cm³ de agua y agitado durante 48 horas a una temperatura próxima de 20° C. El producto insoluble se separa a continuación por filtración y se lava 2 veces con 250 cm³ de agua. Después del secado se obtiene 97,5 g. de carboxi-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 225° C.

La etoxicarbonil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 puede prepararse según el procedimiento siguiente:

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 (piracínil-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 etoximagnesiummalonato 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 mez-

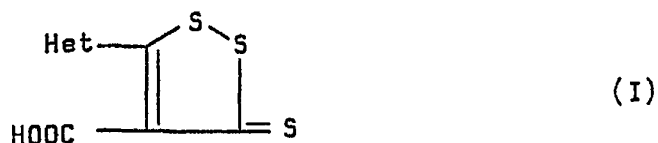
5 cla reaccional se calienta a continuación a reflujo durante una hora y, después del enfriamiento, se vierte en 3.000 cm³ de agua. Se añade entonces 1.500 cm³ de acetato de etilo, se acidifica la mezcla hasta un pH de 1 por adición de ácido clorhídrico (10 N) y se agita durante 2 horas a una temperatura próxima de 209 C. hasta la desaparición completa del insoluble. La capa acuosa es a continuación separada por decantación y se lava con 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 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 549 C.

20 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).

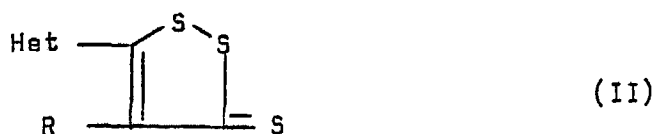
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

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

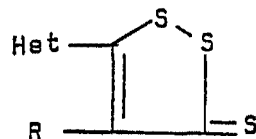


5 en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de
6 anillos que contiene 2 átomos de nitrógeno (es decir un radi-
cal piridacínil-3 ó -4, pirimidínil-2, -4 ó -5 o piracínil-2)
eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radi-
cal alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo
10 cuya parte alquilo contiene 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 o N-alquilpiper-
cínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ca-
15 racterizado porque se hidroliza en medio ácido un producto de
fórmula general:



20 en la que Het se define como anteriormente y R representa un ra-
dical alquilo xiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 áto-
mos de carbono.

2^a.- 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, alquinoxilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o dialquilamino del que cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hidroliza en medio ácido un producto de fórmula general:

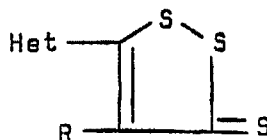


en la que Het se define como anteriormente y R representa un radical alquilocarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono.

15

3^a.- 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 contienen 2 átomos de nitrógeno, sustituido por un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, N-alquilpiperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o por un radical mercapto, caracterizado porque se hidroliza en medio ácido un producto de fórmula general:

20



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

5

4a.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiol-1,2, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

- 8 MAR. 1978

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

D. [illegible]
 [illegible]