



ES	(11) NÚMERO <b>458688</b>	(10) A 1
	(22) FECHA DE PRESENTACION <b>11 MAYO 1977</b>	

PATENTE DE INVENCION

*C. 20.VI.78*

(20) 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
	<i>CO7D</i>	

(54) TITULO DE LA INVENCION

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

(71) SOLICITANTE (S)

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

22 Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.

(72) INVENTOR (ES)

Michel BARREAU, Ing.; Claude JEANMART, Ing.; Claude COTREL, Ing.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.

**20 JUN. 1978**

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

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

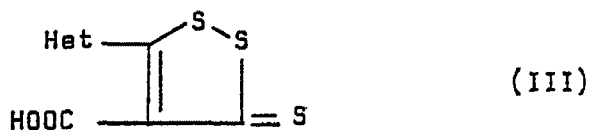


5 en la que Het representa un radical heterocíclico de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno (es decir un radical piridacínil-3 ó -4, pirimidinil-2, -4 ó -5 o piracínil-2), eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo cuya  
 10 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, N-alquilpiperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, y  
 15 R representa un radical carbamoilo o N-alquilcarbamoilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono.

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 amoníaco o de una amina de fórmula general:  
 20



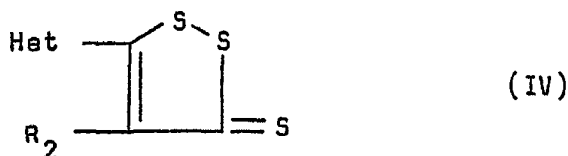
en la que  $\text{R}_1$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, sobre un producto de fórmula general:



en la que Het se define como anteriormente.

Es particularmente ventajoso activar el grupo carboxi haciendo reaccionar el producto de fórmula general III con un cloroformiato de alquilo o con etoxicarbonil-1 etoxi-2 dihidro-1,2 quinoleina operando en un disolvente orgánico inerte tal como cloruro de metileno o la dimetilformamida y después haciendo reaccionar in situ el producto obtenido con el amoníaco o una amina de fórmula general II eventualmente en solución en un disolvente orgánico tal como metanol.

Los productos de fórmula general III en la que Het se define como anteriormente pueden obtenerse por hidrólisis de un producto de fórmula general:

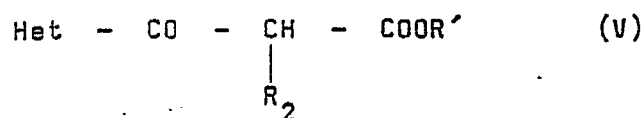


en la que Het se define como anteriormente y  $R_2$  representa un radical alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, en condiciones que permiten transformar un radical alquiloxicarbonilo en un radical carboxi sin tocar por lo demás la molécula.

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.

Los productos de fórmula general IV en la que Het y R<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> se definen como anteriormente y R' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

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.

Durante la acción del pentasulfuro de fósforo sobre un producto de fórmula general V 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 IV 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, un producto de fórmula general IV 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.

Los productos de fórmula general V en la que Het, R<sub>2</sub> y R' se definen como anteriormente pueden obtenerse por acción de un éster de fórmula general:



5 en la que R<sub>2</sub> y R' se definen como anteriormente, sobre un derivado heterocíclico de fórmula general:

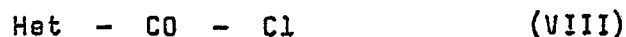


en la que Het se define como anteriormente y R'' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

10 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''-OH formado durante la reacción por destilación.

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

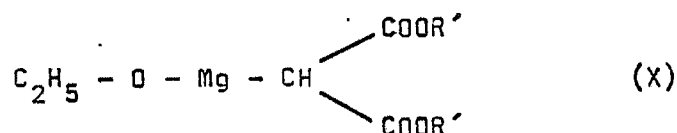
25 Los productos de fórmula general V en la que R<sub>2</sub> representa un radical alquilo oxycarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, estando definidos Het y R' como anteriormente, pueden también obtenerse por acción de un halogenuro de ácido de fórmula general:



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<sub>2</sub> definido 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.

5 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 % (DL<sub>50</sub>) es superior a 1.000 mg/kg por vía oral en el ratón.

10 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.

15 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.

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

#### EJEMPLO 1

20 Una suspensión de 12,8 g. de carboxi-4 (piracini-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 y de 13,25 g. de etoxicarbonil-1 etoxi-2 dihidro-1,2 quinoleína en 40 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno se agita 5 horas a una temperatura próxima de 20° C. A la solución obtenida se añade, en 10 mn., 15 cm<sup>3</sup> de una solución 4 N  
25 de amoníaco en el metanol y se agita todavía 5 mn. a una temperatura próxima de 20° C. El producto insoluble que se ha formado se separa por filtración, se lava sucesivamente con 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 25 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, 4 veces 100 cm<sup>3</sup> de agua y después 15

cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. El residuo obtenido se disuelve a una temperatura próxima de 100° C. en 100 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida y la solución, filtrada en caliente, se vierte a continuación en 200 cm<sup>3</sup> de agua destilada. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., el producto insoluble se separa por filtración y se lava con 2 veces 10 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se obtiene así 6,58 g. de carbamoil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 267° C.

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

Se calienta durante 2 horas a reflujo una solución de 150 g. de etoxicarbonil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 en 6.750 cm<sup>3</sup> de ácido acético, 515 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico y 515 cm<sup>3</sup> de agua. Después del enfriamiento el producto que cristaliza se separa por filtración y se lava sucesivamente con 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético y con 2 veces 100 cm<sup>3</sup> de sulfuro de carbono. Este producto es entonces puesto en suspensión en 1.350 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de tolueno calentada a reflujo, se añade una solución de 37,5 g. de piracinoilmalonato de etilo en 130 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de tolueno hirviendo. El

filtrado y los lavados enfriados se lavan sucesivamente 3 veces con 100 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después con 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se obtiene 7,5 g. de etoxicarbonil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 125º C. y después a 134º 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 cm<sup>3</sup> de éter anhidro. La mezcla reaccional se calienta a continuación a reflujo durante una hora y, después del enfriamiento, se vierte en 3.000 cm<sup>3</sup> de agua. Se añade entonces 1.500 cm<sup>3</sup> 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 20º C. hasta la desaparición completa del insoluble. La capa acuosa es a continuación separada por decantación y se lava con 2 veces 500 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las capas orgánicas se reúnen, se lavan con 500 cm<sup>3</sup> de agua y después se extraen sucesivamente con una vez 1.000 cm<sup>3</sup> y con 3 veces 500 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 20 % de carbonato de potasio. Estas capas acuosas se lavan por decantación con 500 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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<sup>o</sup> C.

5 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).

#### EJEMPLO 2

10 A una solución de 12,8 g. de carboxi-4 (piracini-  
-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 y de 6,3 g. de trietilamina en 128 cm<sup>3</sup>  
de dimetilformamida anhidra enfriada a una temperatura próxima  
de -5<sup>o</sup> C., se añade una solución de 5,43 g. de cloroformiato de  
etilo en 25 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida anhidra. La mezcla reaccio-  
15 nal se mantiene una hora a una temperatura próxima de 0<sup>o</sup> C., y  
después se añade allí 3,65 g. de butilamina y se la deja reve-  
nir a una temperatura próxima de 20<sup>o</sup> C. hasta el cese del des-  
prendimiento gaseoso. La mezcla reaccional se vierte a continua-  
ción en 750 cm<sup>3</sup> de agua. El producto que se insolubiliza se se-  
para por filtración, se lava con 15 cm<sup>3</sup> de agua, se escurre y  
después se disuelve en 500 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La solu-  
20 ción obtenida se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y des-  
pués se evapora en seco a presión reducida. Por recristaliza-  
ción del residuo así obtenido en 100 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se  
obtiene 6 g. de butilcarbamoil-4 (piracini-2)-5 ditiol-1,2 tio-  
na-3 que funde a 178<sup>o</sup> C.

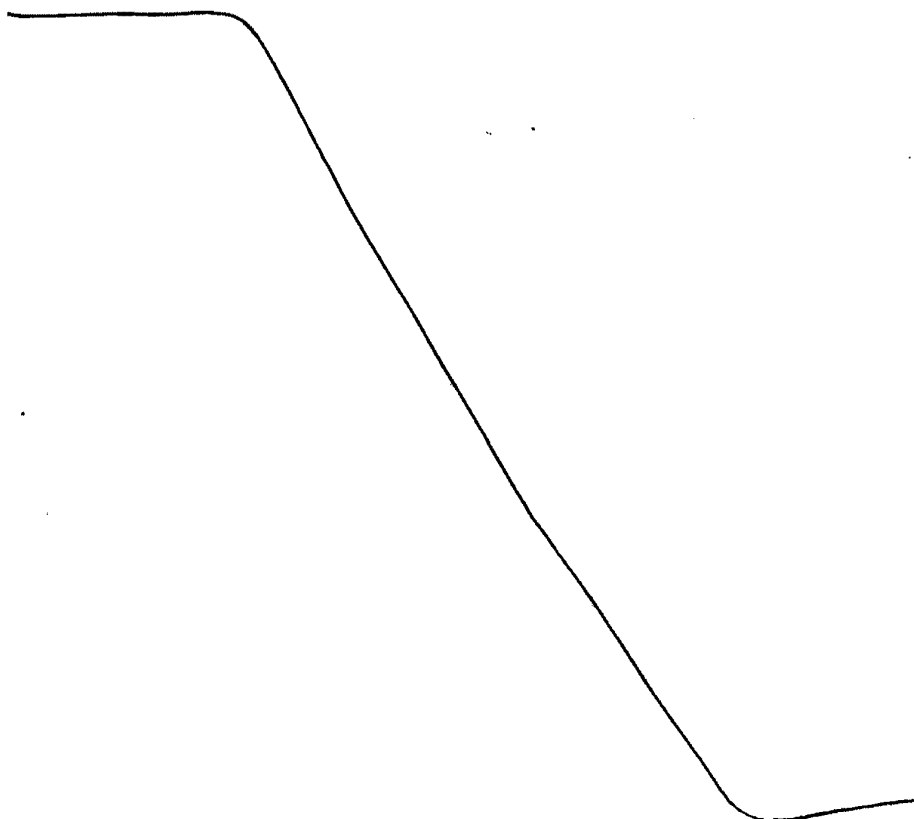
25

#### EJEMPLO 3

A una suspensión de 2,56 g. de carboxi-4 (piraci-  
nil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 y de 0,73 g. de butilamina en 80 cm<sup>3</sup>  
de cloruro de metileno anhidro, se añade, a una temperatura pró-  
xima de 20<sup>o</sup> C., 2,65 g. de etoxicarbonil-1 etoxi-2 dihidro-1,2

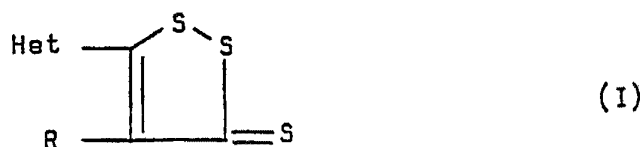
5                   quinoleína. La mezcla reaccional se agita a continuación durante 4 horas a una temperatura próxima de 20° C. El sólido residual se separa por filtración y el filtrado se evapora en seco a presión reducida. Después de la recristalización del residuo en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtiene 1 g. de butil carbamoil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 179° C.

10                   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.

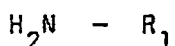


REIVINDICACIONES

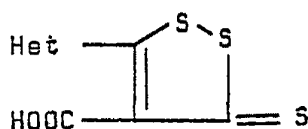
1a.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiol-1,2 de fórmula general:



5 en la que Het representará 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, 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, piperidino, piperidino, morfolino, N-alquiltio piperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, y R representa un radical carbamoilo en N-alquiltio carbamoilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar el amoníaco o una amina de fórmula general:



en la que  $\text{R}_1$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono sobre un producto de fórmula general:



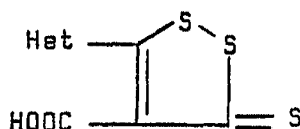
MGE

en la que Het se define como anteriormente.

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, 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, y R representa un radical carbamoilo y N-alquilcarbamoilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar amoníaco o una amina de fórmula general:



en la que  $\text{R}_1$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono sobre un producto de fórmula general:



en la que Het se define como anteriormente.

20

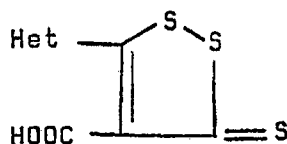
3a.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula general I en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 ani-

*McE*

5 llos 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 y R representa un radical carbamoilo, o N-alquil carbamoilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar amoníaco o una amina de fórmula general:



10 en la que  $\text{R}_1$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono sobre un producto de fórmula general:



en la que Het se define como anteriormente.

m Ce

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

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

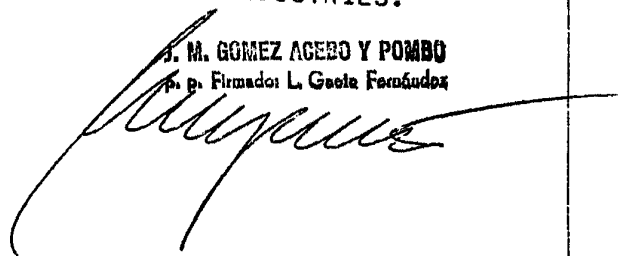
5

11 MAYO 1977

Madrid

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Firmados: L. Goeta Farofudox



*MG*