



ESPAÑA

ES (11) 458689 (10) A I  
(21)  
(22) FECHA DE PRESENTACION  
6 9 MAYO 1977

PATENTE DE INVENCION

F.C. 20.VI.78

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76 03604	10 de Febrero de 1976	Francia
76 38901	23 de Diciembre de 1976	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	----------------------------------------	--------------------------------------

64 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, Paris 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

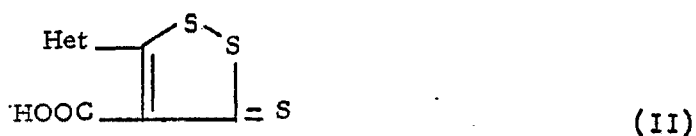
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. LICENSESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

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 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 de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo-  
 10 lo 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, N-alquil  
 15 piperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, y R representa un radical alquilocarbonilo, cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono,

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I en la que Het se define como anteriormente y R representa un radical alquilocarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono pueden obtenerse por esterificación de un producto de fórmula general:



en la que Het se define como anteriormente.

Generalmente, se hace reaccionar un exceso del alcohol correspondiente sobre el ácido de fórmula general II en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido p.toluenosulfónico operando a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

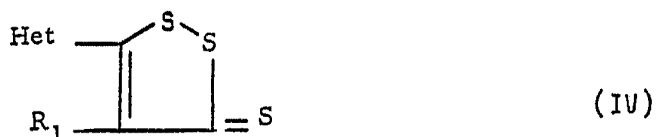
La esterificación del ácido de fórmula general II puede también realizarse haciendo reaccionar una sal alcalina, una sal de amina o una sal de amonio cuaternario de este ácido con un éster reactivo de fórmula general:



en la que X representa un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico y R' representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Generalmente se opera en un disolvente orgánico inerte tal como cloruro de metileno, hexametilfosfotriamida o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 0 y 60° C.

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

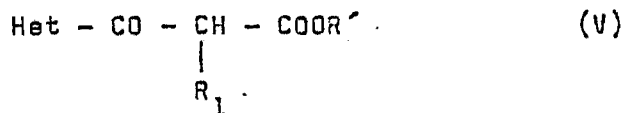


en la que Het se define como anteriormente y R<sub>1</sub> representa un radical alquilo carbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4

átomos de carbono, en condiciones que permiten de 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 (IV) en la que Het y R<sub>1</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>1</sub> 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 V en la que Het representa un radical heterocíclico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno, sustituido en  $\alpha$  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 susti-

25



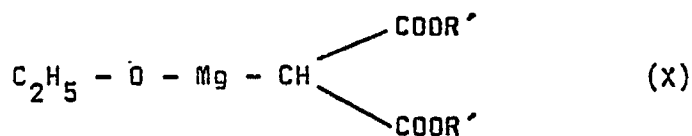
Los productos de fórmula general V en la que  $R_1$  representa un radical alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, estando definidos Het y  $R'$  como anteriormente, pueden también obtenerse por acción de un halogenuro de ácido de fórmula general:



en la que Het se define como anteriormente o de un anhídrido mixto de fórmula general:



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 alquiloxicarbonilo del radical  $R_2$  definido 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 IX puede obtenerse por acción de un cloroformiato de alquilo sobre el

ácido de fórmula general:



(XI)

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 % (DL<sub>50</sub>) 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.

25 De un interés totalmente particular son los productos de fórmula general I en la que Het representa un radical piridacínil-3 ó -4, pirimidínil-2, -4 ó -5 o piracínil-2 eventualmente sustituidos por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino del que cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, piperolidino, piperidino, o N-alquilpiperacínil-1 cuya parte alqui

lo contiene 1 a 4 átomos de carbono y R representa un radical alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono.

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

#### EJEMPLO 1

Una solución de 10,24 g. de carboxi-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 en 400 cm<sup>3</sup> de butanol y 20 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico (36 N) se calienta a reflujo durante 6 horas. El producto que cristaliza por enfriamiento se separa por filtración y se lava sucesivamente con 3 veces 10 cm<sup>3</sup> de etanol, y después 3 veces con 20 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Por recristalización de este producto en 80 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtiene 6,1 g. de butoxicarbonil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 130° 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 hirviente. 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 reu

nen, 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.

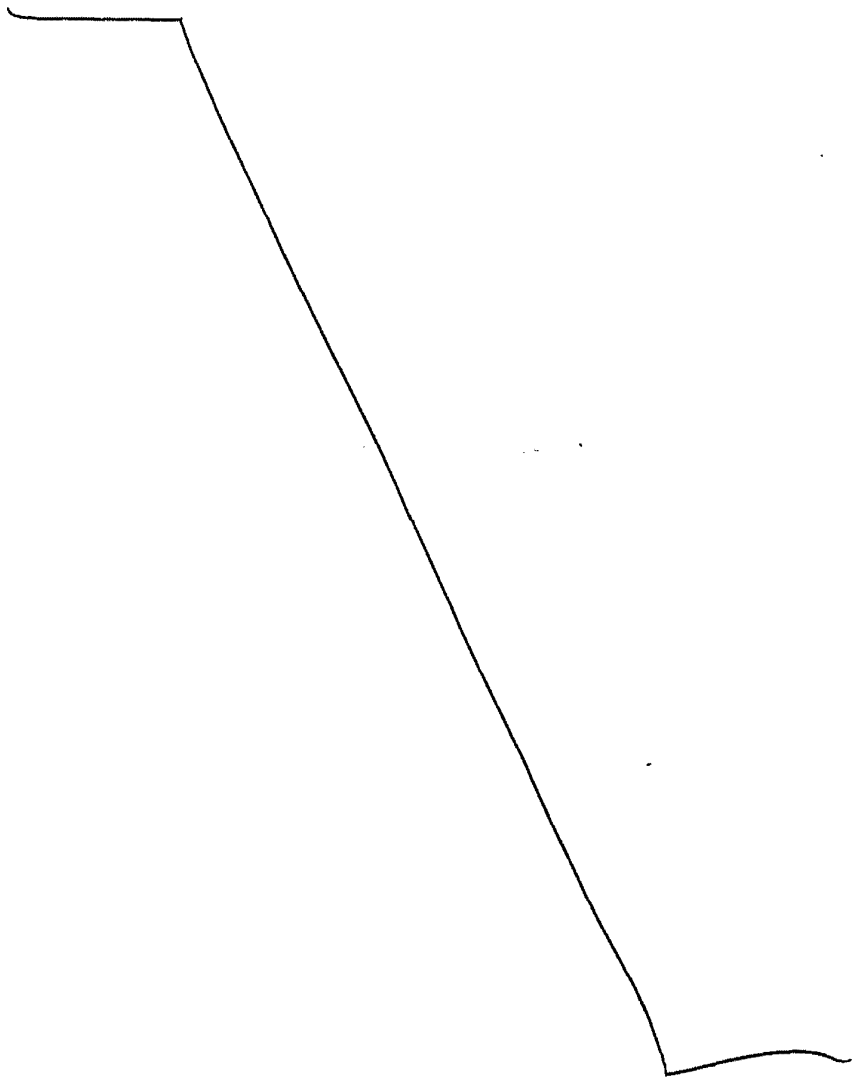
El cloruro de piracinoilo puede prepararse según el método descrito por I. A. SALOMONS et P. E. SPOERRI, J. Am. Chem. Soc., 75, 579 (1953).

#### EJEMPLO 2

A: una solución de 0,34 g. de etilato de sodio seco en 5 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro, se añade 5 cm<sup>3</sup> de hexametilfosfo triamida anhidra y 1,28 g. de carboxi-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3. La suspensión obtenida se calienta a una temperatura próxima de 50<sup>o</sup> C. y a la solución obtenida enfriada, a una temperatura próxima de 20<sup>o</sup> C., se añade entonces 1,7 g. de yoduro de butilo. La mezcla reaccional se mantiene a continuación a una temperatura próxima de 50<sup>o</sup> C. durante 7 horas. Un insoluble se separa por filtración y el filtrado se evapora en seco a presión reducida (20 mm. de mercurio). El aceite obtenido se trata con 2 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y el producto que cristaliza se separa por filtración, y después se lava con 2 cm<sup>3</sup> de éter. Después del secado se obtiene 0,4 g. de butoxicarbonil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 127<sup>o</sup> 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.

5

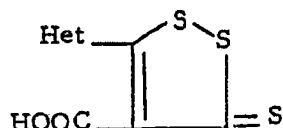


REIVINDICACIONES

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, eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que  
 10 contiene de 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, o N-alquilpiperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y R representa un radical alquilo xiloxilcarbónico cuya parte alquilo contiene 1  
 15 a 4 átomos de carbono caracterizado porque se esterifica un producto de fórmula general:



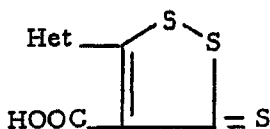
en la que Het se define como anteriormente.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 para  
 20 preparación de un compuesto de fórmula general I en la que Het

m/c

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 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y R representa un radical alquilo-oxi-carbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se esterifica un producto de fórmula general:

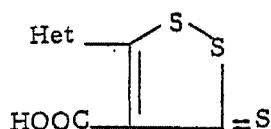
10



en la que Het se define como anteriormente.

32.- 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 sustituido por un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, N-alquilpiperacín-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o por un radical mercapto y R representa un radical alquilo-oxi-carbonil cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se esterifica un producto de fórmula general:

mCe



en la que Het se define como anteriormente.

5

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 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

- 8 MAR 1971

Madrid

RHONE-POULENC INDUSTRIAS.

Handwritten signature and stamp area.

m/c