



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	458690	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	11 MAYE 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76 38901	23 de Diciembre de 1976	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
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.		

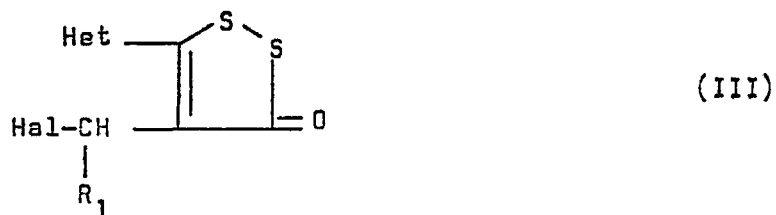
BO
16 DIC. 1977

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, alquiloxi-
 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 piperacínil-1 cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono,
 15 no, y R representa un radical $R_1(\text{CH}(\text{OH})-$ en el que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono.

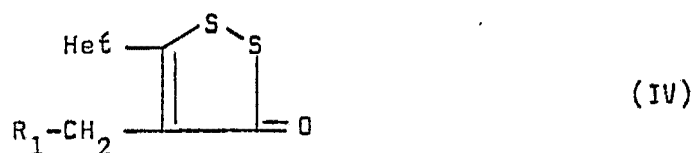
Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I en la que Het y R se definen como anteriormente pueden obtenerse por acción del pentasulfuro de fósforo sobre un ditiol-1,2 ó 1,3 de fórmula general:



en la que Het y R_1 se definen como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente, un átomo de bromo o de cloro.

5 Generalmente, la reacción se efectúa por calentamiento en un disolvente orgánico tal como acetona.

El producto de fórmula general III puede obtenerse por acción de un agente de halogenación conveniente sobre un producto de fórmula general:



10 en la que Het y R_1 se definen como anteriormente.

Preferentemente se utiliza como agente de halogenación la N-bromosuccinimida operando en un disolvente orgánico tal como tetracloruro de carbono y en presencia de un iniciador de reacciones radicalares tal como azobisisobutironitrilo.

15 El producto de fórmula general IV puede obtenerse por acción del acetato mercurico sobre un producto de fórmula general:

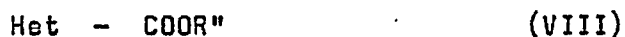
neral V en la que Het representa un radical heterocíclico aromá-
 tico de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitrógeno sustituí-
 do en α de un átomo de nitrógeno por un radical alquiloxi cuya
 parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, un producto de
 5 fórmula general V en la que Het representa un radical heterocí-
 clico aromático de 6 anillos que contienen 2 átomos de nitróge-
 no sustituidos en α de un átomo de nitrógeno por un radical
 mercapto.

Los productos de fórmula general VI pueden obte-
 10 nerse según uno de los procedimientos siguientes:

a) por acción de un éster de fórmula general:



en la que R_2 y R' se definen como anteriormente, sobre un deri-
 vado 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.

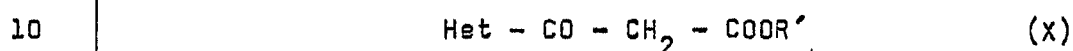
La reacción se efectúa generalmente en las condi-
 ciones habituales de la reacción de Claisen para la preparación
 20 de los β -cetoésteres. Mas particularmente, la condensación pue-
 de ser efectuada a una temperatura comprendida entre 10 y 100°
 C. en presencia de un alcoholato tal como etilato o terciobuti-
 lato de sodio y operando eventualmente en un disolvente orgáni-
 co anhidro tal como hidrocarburo aromático (benceno, tolueno,
 25 xileno) eliminando el alcohol $R''-OH$ formado durante la reacción
 por destilación.

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

b) por acción de un éster reactivo de fórmula general:



en la cual R_2 se define como anteriormente y Z representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico, sobre un β -cetoéster de fórmula general:



en la que Het y R' se definen como anteriormente.

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente tal como la acetona en presencia de un agente de condensación tal como un carbonato alcalino como carbonato de sodio o de potasio y eventualmente en presencia de yoduro alcalino tal como yoduro de sodio, o un disolvente orgánico tal como un éter o un hidrocarburo aromático en presencia de etilato de sodio o de hidruro de sodio.

El β -cetoéster de fórmula general X puede obtenerse por acción de un éster del ácido acético de fórmula general:



en la que R' se define como anteriormente, sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general VIII en las condiciones dadas

anteriormente para la reacción entre un producto de fórmula general VII y un producto de fórmula general VIII.

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

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.

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.

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

Se calienta durante 15 mn., a una temperatura próxima de 100° C., una suspensión de 3,56 g. de (dietoxi-2,2 acetoximetil)-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 ona-3 y de 2,22 g. de pentasulfuro de fósforo en 100 cm³ de dioxano. Después del enfriamiento, a una temperatura próxima de 20° C., se añade a la mezcla reaccional 200 cm³ de agua destilada y 200 cm³ de cloruro de metileno. La fase orgánica se separa por decantación y se

lava con 100 cm³ de agua destilada y evaporada en seco a presión reducida. Al residuo así obtenido se añade 50 cm³ de dicloro-1,2 etano, 10 cm³ de agua destilada y 10 cm³ de ácido sulfúrico 36 N y se calienta la mezcla obtenida durante 10 mn., a una temperatura próxima de 85° C. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C. se añade a la mezcla reaccional 100 cm³ de agua destilada y 50 cm³ de cloruro de metileno. La fase acuosa se separa por decantación y se lava con 3 veces 25 cm³ de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas reunidas se lavan con 25 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. Después de dos recristalizaciones sucesivas, en ácido acético, se obtiene 0,14 g. de hidroximetil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 200° C.

La (dietoxi-2,2 acetoximetil)-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 puede prepararse calentando, durante media hora a una temperatura próxima de 50° C., una suspensión de 2 g. de bromometil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 y de 1,31 g. de dietoxi-2,2 acetato de sodio en 100 cm³ de acetona. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., la mezcla reaccional se evapora en seco a presión reducida. Al residuo así obtenido, se añade 25 cm³ de agua destilada y 50 cm³ de cloruro de metileno. La fase acuosa se separa por decantación y se lava con 2 veces 25 cm³ de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas reunidas se lavan por decantación con 2 veces 20 cm³ de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco a presión reducida. El residuo así obtenido se disuelve en 100 cm³ de cloruro de metileno y se filtra sobre 40 g. de gel de sílice contenidos en una columna de

2,2 cm. de diámetro. Se eluye con 550 cm³ de cloruro de metileno puro. Este eluado es rechazado. Se eluye a continuación con 800 cm³ de cloruro de metileno puro. El eluado correspondiente se evapora en seco a presión reducida. Se obtiene así 1,3 g. de (dietoxi-2,2 acetoximetil)-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 ona-3 que funde a 74 - 76° C.

La bromometil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 ona-3 puede prepararse calentando durante 6 horas y media, a una temperatura próxima de 75° C., una suspensión de 2,1 g. de metil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 ona-3, de 1,8 g. de N-bromo-succinimida y 0,16 g. de azobisisobutironitrilo en 30 cm³ de tetracloruro de carbono anhidro. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C., se vierte 50 cm³ de cloruro de metileno en la mezcla reaccional y el insoluble se separa por filtración, y después se lava con 2 veces 25 cm³ de cloruro de metileno. El filtrado y los lavados se reúnen y se evaporan en seco a presión reducida. Después de la recristalización del residuo así obtenido en 50 cm³ de acetonitrilo, se obtiene 1,1 g. de bromometil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 ona-3 que funde a 153° C.

La metil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 ona-3 puede prepararse calentando durante 1 hora y media, a una temperatura próxima de 100° C., una suspensión de 14,7 g. de metil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 y de 31,06 g. de acetato mercuríco en 650 cm³ de ácido acético. Después del enfriamiento a una temperatura próxima de 20° C. el producto insoluble se separa por filtración y se lava con 2 veces 100 cm³ de ácido acético. El filtrado y los lavados se reúnen y se concentran en seco a presión reducida. El residuo sólido obtenido es recuperado con 250 cm³ de acetona. La suspensión obtenida es agitada durante

1 hora a una temperatura próxima de 20° C. y el insoluble se se para por filtración, y después se lava con 4 veces 50 cm³ de acetona. El filtrado y los lavados se reúnen y se concentran en seco a presión reducida. Después de la recristalización del residuo obtenido en 300 cm³ de etanol, se obtiene 11,1 g. de metil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 ona-3 que funde a 119° C.

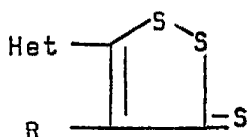
La metil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 puede prepararse calentando a una temperatura próxima de 110° C. durante una hora una suspensión de 41,2 g. de metil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo y de 42,5 g. de pentasulfuro de fósforo en suspensión en 410 cm³ de tolueno. Después de la recristalización en 30 cm³ de dicloro-1,2 etano, se obtiene 3,42 g. de metil-4 (piracínil-2)-5 ditiol-1,2 tiona-3 que funde a 164° C.

El metil-2 (piracínil-2)-5 oxo-3 propionato de etilo puede prepararse a partir de 38,8 g. de (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo, de 34,8 g. de yoduro de metilo y de 25,8 g. de carbonato de potasio seco en suspensión en 50 cm³ de acetona. Se obtiene así 41,2 g. de metil-2 (piracínil-2)-3 oxo-3 propionato de etilo en forma de un aceite amarillo.

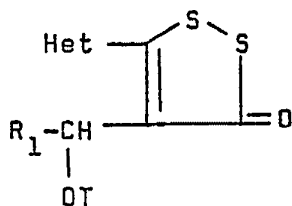
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

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 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, y
- 15 R representa un radical $R_1\text{-CH(OH)-}$ en el que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar el pentasulfuro de fósforo sobre un producto de fórmula general:



en la que Het y R₁ se definen como anteriormente y T representa un grupo protector de la función alcohol y después se sustituye el grupo T por un átomo de hidrógeno por hidrólisis en medio ácido.

5 (Prioridad francesa FR 76 38901 del 23 de Diciembre de 1976).

2ª.- 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 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

MADRID 11 MAYO 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

J. M. LÓPEZ ARCEO Y PONDO
p.p. Firmado: L. Gasta Fernández

