

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

5010.1978

ES

11

21

22

NUMERO	465.567
FECHA DE PRESENTACION	29-12-1977

A1

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
RI-610	30-12-1976	Hungría

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7C;A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DISULFURO DE 2-AMINO-CICLOPENT-1-EN-1-TIOCARBONILO"
--

71 SOLICITANTE (S) RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT. (20952-67 PF/fk)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 21, Gyömrői u., Budapest X., Hungría

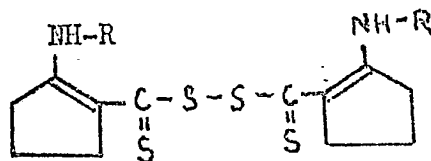
72 INVENTOR (ES) Dr. György Matolcsy, Piroska Berencsyde Bartók, Béla Kiss, Dr. Éva Pálosi, Dr. Egon Kárpáti y Dr. László Szporny
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.794)
--

La invención se refiere a la preparación de nuevos disulfuros de 2-amino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo y de sus sales fisiológicamente inocuas, así como de preparados medicamentosos que contienen estos compuestos como sustancias activas.

Se ha encontrado que los nuevos disulfuros de 2-amino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo de la fórmula general I



/I/

en la que R significa hidrógeno, un grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con grupos alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo, carboxilo y/o amino, un grupo alquileno que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono o un grupo fenilo, así como las sales de estos compuestos, poseen un ventajoso efecto inhibitor de la dopamin- β -hidroxilasa.

Según los actuales conocimientos, las sustancias que influyen sobre las funciones nerviosas, ejercitan su acción casi exclusivamente influyendo sobre la transmisión de los estímulos. Estos procesos son bastante bien conocidos; basándose en estos conocimientos, existe la posibilidad para la preparación de tales compuestos, con los cuales se puede influir sobre estos procesos de una manera más o menos dirigida. Sin embargo al intervenir en las funciones nerviosas elementales, no sólo se influye sobre el sistema

nervioso, sino también sobre los procesos regidos por el sistema nervioso. A los esfuerzos realizados en este sentido en los últimos años, pertenecen las investigaciones que se ocupan de la dopamin- β -hidroxilasa y de los agentes inhibidores de esta enzima.

Mediante la dopamin- β -hidroxilasa, se cataliza la última etapa enzimática de la biosíntesis de noradrenalina, la transformación de dopamina en noradrenalina. Puesto que la noradrenalina es un importante transmisor de los estímulos del sistema nervioso simpático, su concentración juega un papel fundamentalmente importante en las funciones nerviosas normales y en los procesos regidos por los nervios. Las sustancias inhibitoras de la dopamin- β -hidroxilasa, ofrecen una posibilidad para intervenir en las funciones noradrenérgicas. Esta posibilidad es de la mayor importancia, tanto desde el punto de vista de la investigación, como también para la terapéutica; para la investigación, porque la disminución del nivel de noradrenalina provocada por la inhibición de la dopamin- β -hidroxilasa, hace posible el estudio de las consecuencias de la exclusión total o parcial de las funciones de la noradrenalina, mientras que en la terapéutica, se puede, mediante el empleo de tales agentes inhibidores de la función de la dopamin- β -hidroxilasa, compensar la hiperfunción del sistema noradrenérgico. Basándose en los actuales conocimientos, pueden emplearse los inhibidores de dopamin- β -hidroxilasa para el tratamiento de la elevada presión sanguínea y en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson.

Es sabido que la benciloxiamina y la bencilhidrazina inhiben la dopamin- β -hidroxilasa (véase van der Schoot

etc.: Advances in Drug Research, volumen 2, página 47, Harper and Simmons; Nikodijevic, etc.: J. Pharm. Exp. Therap. 140, 224/1963/), pero que, debido a la duración de su acción, no pueden ser empleados en la terapéutica. También el Disulfiram y su metabolito de reducción, el ditiocarbamato de dietilo (Goldstein, etc.: Life Sci 3, 763/1964/), así como numerosos ditiocarbamatos disustituídos en N,N (Maj etc.: Eur. J. Pharmacol., 9, 183/1970); Lippmann etc.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 189, 348/1971/) muestran intensos efectos inhibidores de la dopamin- β -hidroxilasa.

También in vitro el 2,2-dipiridilo muestra un buen efecto inhibidor (Green, Biochim. Biophys. Acta 81, 394/1964/). El disulfuro de bis-[1-metil-4-homopiperazinil-tiocarbonilo] es uno de los agentes inhibidores de la dopamin- β -hidroxilasa más activos in vivo (Florvall etc.; Acta Pharmaceut. Sulcica, 7, 7 /1970/). También tienen unos efectos inhibidores de la dopamin- β -hidroxilasa de larga duración, numerosos derivados de tiocarbamida aromáticos y alifáticos (Johnson etc.: J. Pharm. Exptl. Ther. 171, 80/1970/).

Entre las sustancias que pueden prepararse por vía microbiológica, muestran efectos inhibidores de la dopamin- β -hidroxilasa especialmente el ácido fusérico (ácido 5-butil-picolínico) y sus derivados (véase por ejemplo Hidaka etc.: Molec. Pharmacol. 9, 172 /1973/), así como el Oosponol (Umezawa, etc.; J. Antibiotics, 25, 239 /1972/) y el Dopastin (Iinuma etc.: J. Agr. Biol. Chem. 38, 2107 /1974/).

También se comprobó posteriormente que algunos de los medicamentos conocidos y ya puestos en el mercado,

así, por ejemplo, Hydrelazín, Methimazol y Anfetamina, inhiben también la dopamin- β -hidroxilasa.

5 Sin embargo la mayoría de los compuestos arriba mencionados tienen la desventaja común de que ciertamente inhiben activamente la dopamin- β -hidroxilasa, pero (especialmente en el caso de una duración prolongada del tratamiento) actúan de modo bastante tóxico y, por ello, no pueden ser utilizados en la terapéutica o sólo pueden serlo en una medida muy limitada.

10 Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención muestran asimismo un intenso efecto inhibitor de la dopamin- β -hidroxilasa, pero son esencialmente menos tóxicos que los compuestos similarmente activos, conocidos.

15 La actividad inhibitora de la dopamin- β -hidroxilasa de los nuevos compuestos se comprobó mediante los siguientes experimentos:

20 Se utilizaron ratas Wistar machos, con un peso corporal de 150 a 200 g. La actividad inhibitora de la dopamin- β -hidroxilasa de los compuestos estudiados se determinó a base de las modificaciones de la concentración de noradrenalina, dopamina y adrenalina en el cerebro, en el corazón, en el bazo o en las glándulas suprarrenales. Se determinó también la concentración de serotonina y de ácido 5-hidroxi-indolil-acético en el cerebro. Las determinaciones se realizaron de la siguiente manera:

25 Los compuestos a investigar se administraron intraperitonealmente a los animales, al cabo de 4 u 8 horas se decapitaron los animales, se separaron rápidamente cerebro, corazón, bazo y glándulas suprarrenales, se colocaron sobre placas metálicas enfriadas con hielo seco, y se deja-

30

ron congelar. Los órganos congelados se almacenaron, como máximo durante la noche, a -20°C .

Para la determinación de la concentración de adrenalina en las glándulas suprarrenales, se limpiaron de grasa las glándulas suprarrenales y se homogeneizaron en 3,0 ml de ácido perclórico 0,4 N. Los homogeneizados se centrifugaron durante 10 minutos, a 0°C y a 3.200 revoluciones por minuto. En el líquido sobrenadante se determinó directamente la concentración de adrenalina, por el método de Laverty y colaboradores (Anal. Biochem. 22, 269 /1968/).

Para determinar el contenido de noradrenalina en el corazón y en el bazo, se pesaron ambos órganos en estado congelado y, después, se homogeneizaron en ácido perclórico 0,4 N que contenía 0,05% de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético y 0,1% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. Los homogeneizados se centrifugaron de la manera descrita arriba, el líquido sobrenadante se separó por decantación y se llevó a $\text{pH } 8,0 \pm 0,1$ con tampón tris 0,1 M (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), el cual se había mezclado con 20 g/l de NaOH y 25 g de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético. Las muestras se mezclaron después con porciones de 100 mg, de óxido de aluminio previamente preparado [véase Anton etc.: J. Pharm. Therap. 138, 360 (1962)] y se agitaron mecánicamente durante 20 minutos. El óxido de aluminio se lavó dos veces cada vez con 10 ml de agua destilada y, después, se eluyó la noradrenalina con 1,0 ml de ácido perclórico 0,05 N. La noradrenalina se determinó en 0,5 ml de eluato. La determinación se realizó según el método de Shellenberger y colaboradores (Anal. Biochem. 39, 356 /1971/) con las siguientes modificaciones: 0,5 ml de eluato se mez

clararon con 0,5 ml de tampón de fosfato sodo-potásico 0,1 M (que contiene 9 g/l de sal disódica de ácido etilendiamino tetraacético). Las catecolaminas presentes (en el corazón y en el bazo solamente hay presente noradrenalina; en el cerebro se incluye también la dopamina en la determinación similar que se describe abajo posteriormente) se oxidaron con 0,1 ml de una solución de yodo 0,1 N (en yoduro potásico al 5%). Después de 2 minutos exactamente, se interrumpió la oxidación mediante la adición de 0,25 ml de solución de sulfito sódico al 2,5% (en lejía de sosa 4,4 N). Dos minutos después de la adición de la solución alcalina de sulfito sódico se mezclaron las muestras con 0,2 ml de ácido acético concentrado, con lo que se hizo disminuir el pH a 4,4-4,5. Las muestras se mantuvieron entonces durante 5 minutos, en una estufa calentada a 100°C y, seguidamente, se enfriaron en hielo/agua. La fluorescencia de noradrenalina se determinó con un espectrofotofluorómetro OPTON para una longitud de onda de excitación de 390 nm y de emisión de 490 nm.

Para la determinación de noradrenalina, dopamina, serotonina y ácido 5-hidroxi-indolilacético en el cerebro, se homogeneizaron los cerebros en 10 partes en volumen de ácido perclórico 0,4 N. Los homogeneizados se almacenaron durante la noche a -20°C, después se descongelaron y se centrifugaron de la manera arriba descrita. Se recogieron cantidades de homogeneizado que contenían 0,5 g de cerebro y se ajustaron a pH 8,0 \pm 0,1 con la solución de tampón tris 0,1 M arriba descrita. Después se continuó el tratamiento de las muestras de una manera análoga a como se ha descrito arriba para la determinación de la noradrenalina en el cora

zón y en el bazo, con la única diferencia de que se realizó la elución con 1,5 ml de ácido perclórico 0,05 N. El contenido de noradrenalina y de dopamina se determinó igualmente en 0,5 ml del eluato, según el método fluorométrico arriba descrito, a excepción de que para la lectura de la fluorescencia de noradrenalina se empleó una muestra de 0,5 ml. El residuo se mantuvo durante 50 minutos a 100°C y, después, se enfrió en hielo/agua; la fluorescencia de la dopamina se leyó para 325 nm de longitud de onda de excitación y 380 nm de longitud de onda de emisión.

En otros experimentos, se determinaron también en las mismas muestras, además de la noradrenalina y la dopamina, las cantidades presentes de serotonina y de ácido 5-hidroxi-indolilacético. En tal caso, los cerebros se homogeneizaron en 10 ml de etanol del 75% y los homogeneizados se mezclaron con 0,2 ml de una solución acuosa que contenía 10% de sal disódica de ácido etilendiaminotetracético y 5% de ácido ascórbico. Seguidamente, los homogeneizados se mantuvieron durante la noche a -20°C y se centrifugaron de la manera arriba descrita. 0,5 ml del líquido sobrenadante se diluyeron con el mismo volumen de agua destilada y se introdujeron en columnas tamponadas (de 0,5 x 1,5 cm) que contenían resina cambiadora de iones Amberlite CG-30 (mallas 200-400). Después del paso de esta solución, las columnas se lavaron con 5 ml de agua destilada y, luego, con 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,2 N. (El líquido que había pasado y el agua destilada utilizada para el lavado, se reunieron y se utilizaron para determinar el ácido 5-hidroxi-indolilacético). La noradrenalina, la dopamina y la serotonina se eluyeron después con otros 1,2 ml de ácido clorhídrico 0,2 N.

Las determinaciones se realizaron con porciones de 0,3 ml de eluato.

La noradrenalina y la dopamina se determinaron según el método de Shellenberger y colaboradores (véase arriba); la determinación de serotonina se realizó según el método de Curzon y colaboradores (véase Brit. J. Pharmacol. 39, 653/1970/) con las siguientes modificaciones: 0,5 ml de la muestra que contenía serotonina se mezclaron con 0,6 ml de una solución recientemente preparada, al 0,01%, de (di)aldehído orto-ftálico (una solución al 0,5% de (di)aldehído orto-ftálico en etanol absoluto, se diluyó a 50 veces con ácido clorhídrico 10.N), después se mantuvieron las muestras durante 10 minutos en un baño de agua en ebullición y, a continuación, se enfriaron inmediatamente en agua corriente. Los valores de fluorescencia se leyeron para 360 nm de longitud de onda de excitación y 490 nm de longitud de onda de emisión.

Para la determinación del ácido 5-hidroxi-indolilacético, los líquidos que habían pasado, recogidos de la manera arriba descrita y reunidos con el agua de lavado, se mezclaron con 10 ml de agua destilada y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado, y las muestras así obtenidas se vertieron en columnas de 0,8 x 4,0 cm, rellenas con resina Sephadex G-10. Después del paso, se lavaron, las columnas con porciones de 15 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y, luego, con 1,8-2,0 ml de solución acuosa de hidróxido amónico 0,02 N, y después se eluyó el ácido 5-hidroxi-indolilacético con otros 2,0 ml de solución de hidróxido amónico. La determinación del ácido 5-hidroxi-indolilacético se realizó con porciones de 0,5 ml de cada uno de los eluatos, según el método

do de Korf y colaboradores (Biochem. Pharmacol. 20, 659/
1971/).

Los resultados de estos experimentos se recogie
ron en la siguiente tabla. Como sustancias de comparación
se emplearon Disulfiram, 2,2-dipiridilo, disulfuro de bis
(1-metil-4-homopiperaziniltiocarbonilo), dietil ditiocar-
bamato de sodio y N-fenil-N'-(2-tiazolil)-tiourea. Los va-
lores indicados en la tabla son valores porcentuales refe-
ridos a los índices de amina encontrados en los ensayos
testigo paralelos.

5

10

15

20

25

30

5018

Compuesto	Adminis- tración	Dosis mg/kg	Duración del experimento	Número de animales	Cerebro			Corazón Bazo		Glándulas suprarrenales		
					NA	DA	SE	5-HIAA		NA	NA	AD
								NA	AD			
M-1	i.p.	100	4 Horas	6	69,5	121,2	-	-	86,5	-	87,2	
	i.p.	200	4 "	6	56,7	124,5	114,6	152,5	82,5	92,6	70,9	
	i.p.	200	8 "	6	56,5	109,0	110,7	125,3	83,2	91,2	60,2	
M-2	i.p.	100	4 "	17	80,1	118,3	-	-	91,5	-	81,0	
	i.p.	200	4 "	6	70,9	94,2	97,6	127,8	108,5	114,5	91,7	
	i.p.	200	8 "	6	81,6	91,0	97,3	126,4	91,7	96,4	87,7	
M-3	i.p.	50	4 "	6	85,0	111,2	-	-	84,5	-	66,3	
	i.p.	100	4 "	13	73,5	121,3	-	-	91,5	-	60,5	
	p.o.	500	4 "	6	98,8	99,2	-	-	108,8	-	100,3	
M-4	i.p.	100	4 "	6	41,9	131,5	113,3	108,3	91,8	81,4	77,5	
	i.p.	200	4 "	6	39,6	134,6	112,8	150,9	91,7	69,9	96,3	
	i.p.	200	8 "	6	28,5	120,6	106,0	161,4	75,7	61,9	97,0	
M-5	p.o.	500	4 "	5	73,6	114,5	102,7	95,4	86,3	103,1	96,3	
	p.o.	500	8 "	5	51,2	111,0	90,9	105,9	74,0	101,0	88,1	
	i.p.	200	4 "	6	64,6	124,2	104,5	142,8	94,7	83,2	109,0	
	i.p.	200	8 "	6	76,9	116,2	105,3	177,5	89,5	68,7	105,6	

Compuesto	Adminis- tración	Dosis mg/kg	Duración del experimento	Número de animales	Cerebro			Corazón		Bazo	Glándulas suprarrenales	
					DA	SE	5-HIAA	NA	NA	NA	AD	
M-6	i.p.	100	4	5	41,8	99,0	106,7	-	92,9	64,1	123,4	
	i.p.	200	4	6	34,4	134,9	112,5	155,0	97,8	85,0	97,3	
	i.p.	200	8	6	34,2	121,7	103,9	195,4	81,3	86,5	79,0	
	p.o.	500	4	5	83,9	106,7	117,5	-	82,4	125,4	121,4	
	p.o.	500	8	5	73,7	92,6	91,2	-	97,5	64,6	107,5	
M-7	i.p.	200	4	6	50,5	123,6	112,7	117,1	100,0	66,1	93,3	
	i.p.	200	8	6	64,5	104,7	108,0	125,7	91,8	88,5	69,8	
DS	i.p.	200	4	"	22,5	111	122	-	98	-	52	
		400	4	"	24,1	112	117	-	102	-	66	
DDC-Na	i.p.	400			64,1	120	-	-				
2,2-D	i.p.	37,5	4	"	79,5	116	-	-	104	100	80	
		75	4	"	41,2	95	100	-	58	-	63	
FLA-63	i.p.	50	4	"	24,6	118	124	134	96	58	43	
U-14624	i.p.	200	4	"	31,6	121	137	175	106	111	72	

Las abreviaturas indicadas en las tablas representan los siguientes compuestos:

- 5
- M-1 : Disulfuro de 2-amino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo
- M-2 : Disulfuro de 2-butilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo
- M-3 : Sal de zinc de disulfuro de 2-butilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo
- M-4 : Disulfuro de 2-(2-metoxietil)-amino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo
- 10
- M-5 : Disulfuro de 2-ciclohexilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo
- M-6 : Disulfuro de 2-etilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo
- M-7 : Disulfuro de 2-alilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo
- 15
- DS : Disulfiram
- DDC-Na : Dietil ditiocarbamato de sodio
- 2,2-D : 2,2-dipiridilo
- FIA-63 : Disulfuro de bis (1-metil-4-homopiperazinil)-tiocarbonilo
- 20
- U-14624 : N-fenil-N'-(2-tiazolil)-tiourea
- NA : Noradrenalina
- DA : Dopamina
- SE : Serotonina
- 25
- 5-HIAA : Acido 5-hidroxi-indolilacético

Como se deduce de los datos de la tabla anterior, los nuevos compuestos de acuerdo con la invención provocan en el cerebro una fuerte disminución, de 50 a 70%, del contenido de noradrenalina, pudiéndose observar al mismo tiempo una considerable elevación, de 20 a 30%, del contenido

30

de dopamina. El aumento del contenido de serotonina es menos importante; el aumento de la cantidad de ácido 5-hidroxi-indolilacético ha llegado a ser, por el contrario, en algunos casos, incluso de 50 a 90%.

5 El contenido de noradrenalina en el corazón y en el bazo, así como el contenido de adrenalina en las glándulas suprarrenales, se redujeron asimismo por medio de los nuevos compuestos, pero la reducción fue en la mayor parte de los casos, a saber también en el de los compuestos que provocaban en el cerebro una intensa disminución del contenido de noradrenalina, mucho menos importante. Esta circunstancia puede explicarse, probablemente, por el hecho de que en estos órganos el metabolismo de la catecolamina es lento, estando presentes en las glándulas suprarrenales reservas relativamente grandes de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina), y el contenido de noradrenalina que falta en el bazo y el corazón es repuesto rápidamente por la circulación. También al estudiar los efectos de compuestos conocidos inhibidores de la dopamina- β -hidroxilasa, no puede comprobarse ninguna clara disminución del contenido de catecolaminas en estos órganos.

15 Las toxicidades de los nuevos compuestos de acuerdo con la invención, se indican en la siguiente Tabla 2:

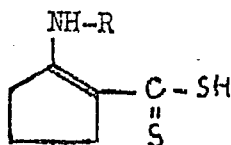
25 Tabla 2

Compuesto	Clase de animal	Administración	DL ₅₀ mg/kg.
M-1	Ratón	i.p.	~ 800
M-3	Ratón	i.p.	~ 450
M-4	Ratón	i.p.	> 1500
30 M-5	Ratón	i.p.	> 1000

	Compuesto	Clase de animal	Administración	DL ₅₀ mg/kg.
	M-6	Ratón	i.p.	1000-1500
	M-7	Ratón	i.p.	> 1000
	FLA-63	Ratón	i.p.	150
5	2,2-D	Ratón	i.p.	280
		Rata	i.p.	~ 150
	Hydrazalin	Ratón	i.p.	83
	DS	Rata	p.o.	8600 ± 370
		Liebre	p.o.	1800 ± 130
10	Dopastin	Ratón	i.p.	250-500
			i.p.	460
			p.o.	750
	Acido fusárico	Ratón	p.o.	230 ± 25
15	Acido clorofu- sárico	Ratón	p.o.	470 ± 85
	Oosponol	Ratón	i.p.	40
			p.o.	280
	U-14624	Ratón	i.p.	~ 680
20			p.o.	> 1000

De estos datos se desprende que los valores de toxicidad de los nuevos compuestos son extraordinariamente favorables, de tal manera que estos compuestos pueden ser administrados incluso durante un tiempo prolongado, sin efectos secundarios perjudiciales.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan, de acuerdo con la invención, oxidando ácidos 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílicos de la fórmula general II.



/II/

5 en la que R tiene el significado indicado en el caso de la fórmula general I y, en caso deseado, se transforma el producto obtenido en una sal fisiológicamente inocua.

10 Esta oxidación se realiza con agentes oxidantes conocidos, adecuados para la formación de disulfuros, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno o permanganato potásico.

15 Según una forma de realización ventajosa del procedimiento, el ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico de la fórmula general I, empleado como sustancia de partida, se disuelve o suspende en un disolvente adecuado, convenientemente en agua, la solución o suspensión se alcaliniza seguidamente, primeramente, por ejemplo, con lejía de sosa, se agita durante algunos minutos y, después, se oxida mediante la adición de un ácido, ventajosamente ácido sulfúrico, y de peróxido de hidrógeno.

20 Los disulfuros obtenidos de la fórmula general I, pueden transformarse, si se desea, en sales fisiológicamente inocuas.

25 Algunos ácidos 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílicos de la fórmula general II, utilizables como sustancias de partida del procedimiento de acuerdo con la invención, son ya conocidos (véase J. Org. Chem. 37, 1727/1972/); los compuestos de éstos que todavía son desconocidos, pueden prepararse por reacción del ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico no sustituido en N, con las

30

correspondientes aminas de la fórmula general $R'-NH_2$, en la que R' corresponde al significado anterior de R' , a excepción del de hidrógeno.

La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1:

Disulfuro de 2-alilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo (fórmula I, $R = \text{alilo}$).

2,98 g (0,015 moles) de ácido 2-alilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico se ponen en suspensión en 30 ml de agua, después se añaden 6,0 g (0,015 moles) de hidróxido sódico en forma de lejía de sosa al 10%, y se agita la mezcla durante 10 minutos. Seguidamente, a la temperatura ambiente, se añade la mezcla de 3 ml de agua, 0,9 g (0,0075 moles) de ácido sulfúrico concentrado y 0,9 g (0,0075 moles + 10%) de peróxido de hidrógeno al 30%, y se agita la mezcla durante 3 horas. El producto que se separa se aísla por filtración, se lava con agua y se seca bajo la lámpara. El producto obtenido con un rendimiento de 84,4% funde a 140-141°C.

Análisis:

Calculado : S 32,3% N 7,08%;

Encontrado : S 31,84% N 6,80%.

Ejemplo 2.

Disulfuro de 2-etilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo (fórmula I, $R = \text{etilo}$).

5,6 g (0,03 moles) de ácido 2-etilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico se ponen en suspensión en 60 ml de agua y se añaden 12,0 g (0,03 moles) de hidróxido sódico

dico en forma de lejía de sosa al 10%. La mezcla se agita durante algunos minutos y, seguidamente, se añade la mezcla de 8 ml de agua, 1,65 g (0,016 moles) de ácido sulfúrico concentrado, y 1,86 g de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla se agita durante 3 horas, después se separa por filtración el producto precipitado, se lava con agua y se seca bajo la lámpara. El producto bruto obtenido se disuelve seguidamente en una mezcla 1:3 de cloroformo y benceno, la solución se clarifica con carbón activo, se separa por filtración, y se deja en reposo durante la noche en el frigorífico. Seguidamente, el producto separado se aísla por filtración, se lava con benceno y se seca al aire. El disulfuro de 2-etilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo obtenido con un rendimiento de 30%, funde a 150°C.

15

Análisis:

Calculado : S 34,4 %, N 7,53%;

Encontrado : S 34,1 %, N 7,45%.

Ejemplo 3:

20

Disulfuro de 2-(2-metoxi-etil)-amino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo (fórmula I, R = 2-metoxi-etilo).

25

2,7 g (0,0125 moles) de ácido 2-(2-metoxi-etil)-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico se ponen en suspensión en 27 ml de agua y la suspensión se mezcla, a 20°C, con 5,0 g (0,0125 moles) de hidróxido sódico, en forma de lejía de sosa al 10%, añadidos en pequeñas porciones. La mezcla se agita durante algunos minutos y, después, se mezcla con la mezcla de 3 ml de agua, 0,66 g (0,0067 moles) de ácido sulfúrico concentrado y 0,77 g (0,0067 moles) de peróxido de hidrógeno al 30%, se agita durante 3 horas y se deja en reposo durante la noche. Al día siguiente el

30

5018

5 producto precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca bajo la lámpara. El disulfuro de 2-(2-metoxi-etil)-amino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo obtenido con un rendimiento de 48,2% funde, con descomposición, a 132-139°C.

Análisis:

Calculado : S 29,65 %, N 6,48 %;

Encontrado : S 29,18 %, N 6,39 %.

Ejemplo 4:

10 Disulfuro de 2-ciclohexilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo.

15 3,6 g (0,015 moles) de ácido 2-ciclohexilamino-ciclopent-1-en-1-ditio-carboxílico se ponen en suspensión en 40 ml de agua y se mezclan con 6,0 g (0,015 moles) de hidróxido sódico en forma de lejía de sosa al 10%. La mezcla se agita durante 10 minutos y, después, se mezcla, a 20°C, con la mezcla de 5 ml de agua, 0,8 g de ácido sulfúrico concentrado y 0,9 g de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla se agita durante 4 horas y, después, el producto
20 precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca bajo la lámpara. El disulfuro de 2-ciclohexilamino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo obtenido con un rendimiento de 64,6%, funde a 148-152°C.

Análisis:

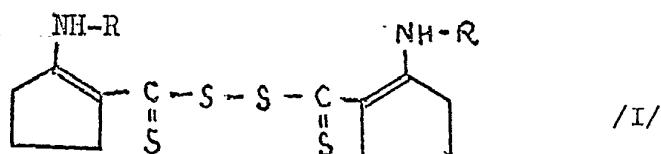
Calculado : S 26,55 %, N 5,83 %;

Encontrado : S 23,67 %, N 5,3 %.

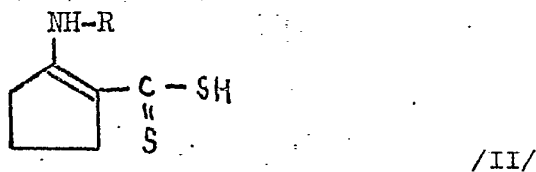
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de disulfuro de 2-amino-ciclopent-1-en-1-tiocarbonilo de la fórmula I



en la cual R significa hidrógeno, un grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, no sustituido o sustituido, grupos alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo, carboxilo y/o amino, un grupo alqueno que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono o un grupo fenilo, así como de sales de estos compuestos, fisiológicamente inocuos, caracterizado porque se oxidan ácidos 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditio-carboxílicos, de la fórmula general II



en la que R tiene el significado anterior y, en caso de que se desee, se transforma el producto obtenido en una sal fisiológicamente inocua.

2a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DISULFURO DE 2-AMINO-CICLOPENT-1-EN-1-TIACARBONILO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 04.OCT.1978

P.A.

Fernando de Elzaburu

Por Poder



5

10

15

20

25

30

MRS