



**CONFÉDÉRATION SUISSE**  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 409/04  
C 07 D 409/14



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

619 464

⑯1 Numéro de la demande: 10309/79

⑯3 Titulaire(s):  
Rhône-Poulenc Industries, Paris 8e (FR)

⑯2 Demande scindée de: 1582/77

⑯2 Date de dépôt: 09.02.1977

⑯2 Inventeur(s):  
Michel Barreau, Paris (FR)  
Claude Cotrel, Paris (FR)  
Claude Jeanmart, Brunoy/Essonne (FR)

⑯0 Priorité(s): 23.12.1976 FR 76 38901

⑯4 Brevet délivré le: 30.09.1980

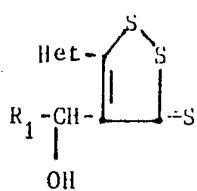
⑯4 Mandataire:  
Kirker & Cie, Genève

⑯5 Fascicule du brevet  
publié le: 30.09.1980

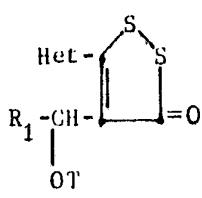
⑯6 Procédé de préparation de nouveaux dérivés du dithiole-1,2.

⑯7 Les produits de formule (I) ci-dessous, dans laquelle Het représente un cycle pyrazinyle, pyridazinyle ou pyrimidinyle (éventuellement substitués) et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, sont obtenus par action du pentasulfure de phosphore sur un produit de formule (II) dans laquelle Het et R<sub>1</sub> ont les définitions correspondantes et T représente un protecteur de fonction alcool, puis libération de la fonction alcool par hydrolyse acide.

Ces produits présentent une activité antibilharzienne.



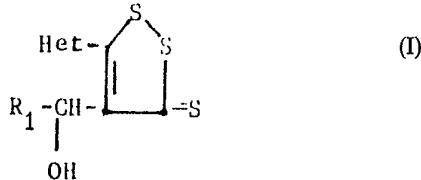
(I)



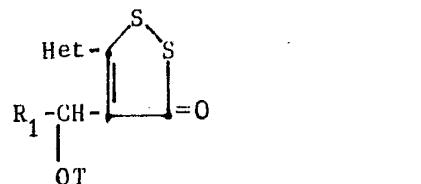
(II)

## REVENDICATION

Procédé de préparation d'un nouveau dérivé du dithiole-1,2 de formule générale:

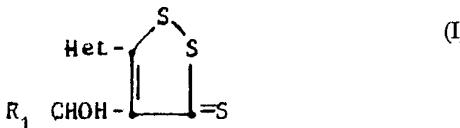


dans laquelle Het représente un radical hétérocyclique aromatique à 6 chaînons contenant 2 atomes d'azote, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, mercapto, alcoylthio dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pyrrolidino, pipéridino, morpholino, N-alcoylpipérazinyl-1 dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on fait réagir le pentasulfure de phosphore sur un produit de formule générale:



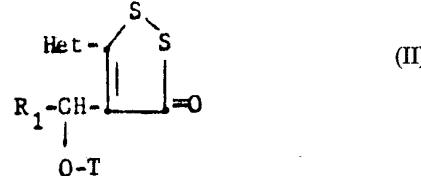
dans laquelle Het et R<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus et T représente un groupe protecteur de la fonction alcool, puis remplace le groupement T par un atome d'hydrogène par hydrolyse en milieu acide.

La présente invention concerne un procédé de préparation de nouveaux dérivés du dithiole-1,2 de formule générale:



dans laquelle Het représente un radical hétérocyclique aromatique à 6 chaînons contenant 2 atomes d'azote (c'est-à-dire un radical pyridazinyl-3 ou -4, pyrimidinyl-2, -4 ou -5 ou pyrazinyl-2), éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, mercapto, alcoylthio dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pyrrolidino, pipéridino, morpholino, N-alcoylpipérazinyl-1 dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de carbone.

Selon l'invention, ces nouveaux produits sont obtenus par action du pentasulfure de phosphore sur une dithiole-1,2 one-3 de formule générale:



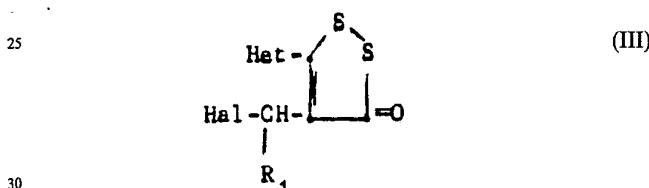
dans laquelle Het et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment et T représente un groupe protecteur de la fonction alcool, suivie du remplacement du radical T par un atome d'hydrogène par hydrolyse en milieu acide.

Comme groupe protecteur de la fonction alcool on utilise plus particulièrement un radical dialcoxyacétyle (dont chaque partie alcoyle contient 1 à 3 atomes de carbone), formyle, acétyle, trifluoroacétyle.

Généralement, on fait réagir le pentasulfure de phosphore sur un produit de formule générale (II) en suspension dans un solvant organique inerte vis-à-vis du pentasulfure de phosphore tel que le dioxane, la pyridine, le benzène, le toluène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 50 et 200°C.

Le remplacement du groupe protecteur par un atome d'hydrogène s'effectue généralement par chauffage en milieu hydroorganique acide. De préférence, l'hydrolyse s'effectue dans un solvant organique tel que l'acétone en présence d'acide sulfurique ou chlorhydrique en solution aqueuse.

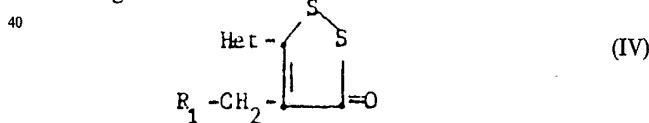
Le produit de formule générale (II) peut être obtenu par action d'un sel alcalin d'un acide carboxylique tel que l'acide formique, acétique, trifluoroacétique ou dialcoxyacétique (dont chaque portion alcoyle contient 1 à 3 atomes de carbone) sur une dithiole-1,2 one-3 de formule générale:



dans laquelle Het et R<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome de brome ou de chlore.

Généralement, la réaction s'effectue par chauffage dans un solvant organique tel que l'acétone.

Le produit de formule générale (III) peut être obtenu par action d'un agent d'halogénéation convenable sur un produit de formule générale:



dans laquelle Het et R<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus.

De préférence, on utilise comme agent d'halogénéation le N-bromosuccinimide en opérant dans un solvant organique tel que le tétrachlorure de carbone et en présence d'un initiateur de réactions radicalaires tel que l'azobisisobutyronitrile.

Le produit de formule générale (IV) peut être obtenu par action de l'acétate mercurique sur un produit de formule générale:



dans laquelle Het est défini comme ci-dessus et R représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Généralement, la réaction s'effectue à une température comprise entre 50 et 120°C en opérant dans un solvant organique tel qu'un acide comme l'acide acétique.

Le produit de formule générale (V) peut être obtenu par action du pentasulfure de phosphore sur un composé hétérocyclique de formule générale:



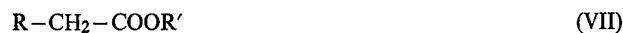
dans laquelle Het et R sont définis comme ci-dessus et R' représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte vis-à-vis du pentasulfure de phosphore tel que la pyridine, le benzène, le toluène, le xylène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 50 et 200°C.

Lors de l'action du pentasulfure de phosphore sur un produit de formule générale (VI) dans laquelle Het représente un radical hétérocyclique aromatique à 6 chaînons contenant 2 atomes d'azote, substitué en  $\alpha$  d'un atome d'azote par un radical alcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, il se forme, à côté d'un produit de formule générale (I) dans laquelle Het représente un radical hétérocyclique aromatique à 6 chaînons contenant 2 atomes d'azote substitué en  $\alpha$  d'un atome d'azote par un radical alcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, un produit de formule générale (I) dans laquelle Het représente un radical aromatique hétérocyclique à 6 chaînons contenant 2 atomes d'azote substitué en  $\alpha$  d'un atome d'azote par un radical mercapto.

Les produits de formule générale (VI) peuvent être obtenus par l'un des procédés suivants :

a) Action d'un ester de formule générale :



dans laquelle R et R' sont définis comme ci-dessus, sur un dérivé hétérocyclique de formule générale :



dans laquelle Het est défini comme précédemment et R'' représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

La réaction s'effectue généralement dans les conditions habituelles de la réaction de Claisen pour la préparation des  $\beta$ -cétoesters. Plus particulièrement, la condensation peut être effectuée à une température comprise entre 10 et 100°C en présence d'un alcoolate tel que l'éthylate ou le tertiobutylate de sodium et en opérant éventuellement dans un solvant organique anhydre tel qu'un hydrocarbure aromatique (benzène, toluène, xylène) en éliminant l'alcool R''-OH formé au cours de la réaction par distillation.

Il est aussi possible d'effectuer la condensation en présence d'hydrure de sodium dans l'éther éthylique.

b) Action d'un ester réactif de formule générale :



dans laquelle R est défini comme ci-dessus et Z représente un reste d'ester réactif tel qu'un atome d'halogène ou un reste d'ester sulfurique ou sulfonique, sur un  $\beta$ -cétoester de formule générale :



dans laquelle Het et R' sont définis comme précédemment.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel que l'acétone en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbonate alcalin comme le carbonate de sodium ou de potassium et éventuellement en présence d'un iodure alcalin tel que l'iode de sodium ou de potassium, ou dans un solvant organique tel qu'un éther ou un hydrocarbure aromatique en présence d'éthylate de sodium ou d'hydrure de sodium.

Le  $\beta$ -cétoester de formule générale (X) peut être obtenu par action d'un ester de l'acide acétique de formule générale :



dans laquelle R' est défini comme précédemment, sur un composé hétérocyclique de formule générale (VIII) dans les conditions

données précédemment pour la réaction entre un produit de formule générale (VII) et un produit de formule générale (VIII).

Les nouveaux produits selon la présente invention peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) présentent des propriétés chimiothérapeutiques remarquables. Ils sont particulièrement intéressants comme antibilharziens. Ils ont par ailleurs une faible toxicité et, pour la grande majorité des produits, la dose létale 50% ( $\text{DL}_{50}$ ) est supérieure à 1000 mg/kg par voie orale chez la souris.

L'activité antibilharzienne se manifeste chez la souris infestée à *Schistosoma mansoni* à des doses comprises entre 10 et 1000 mg/kg par jour pendant 5 j par voie orale ou sous-cutanée.

Après traitement unique, cette activité se manifeste à des doses comprises entre 100 et 500 mg/kg par voie orale ou sous-cutanée.

Chez le singe [*Macaca mulatta* (var. rhésus)] l'activité antibilharzienne se manifeste à des doses comprises entre 5 et 100 mg/kg par jour pendant 5 j par voie orale.

Exemple :

On chauffe pendant 15 mn, à une température voisine de 100°C, une suspension de 3,56 g de (diéthoxy-2,2 acétoxyméthyl)-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3 et de 2,22 g de pentasulfure de phosphore dans 100 cm<sup>3</sup> de dioxane. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. La phase organique est séparée par décantation, lavée avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et évaporée à sec sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu on ajoute 50 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane, 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 36N et on chauffe le mélange obtenu pendant 10 mn à une température voisine de 85°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. La phase aqueuse est séparée par décantation et lavée avec 3 fois 25 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les fractions organiques réunies sont lavées avec 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Après deux recristallisations successives dans l'acide acétique, on obtient 0,14 g d'hydroxyméthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 thione-3 fondant à 200°C.

La (diéthoxy-2,2 acétoxyméthyl)-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3 peut être préparée en chauffant, pendant ½ h à une température voisine de 50°C, une suspension de 2 g de bromométhyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3 et de 1,31 g de diéthoxy-2,2 acétate de sodium dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on ajoute 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. La phase aqueuse est séparée par décantation et lavée avec 2 fois 25 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les fractions organiques réunies sont lavées par décantation avec 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et filtré sur 40 g de gel de silice contenus dans une colonne de 2,2 cm de diamètre. On élue avec 550 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène pur. Cet eluat est rejeté. On élue ensuite avec 800 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène pur. L'eluat correspondant est évaporé à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 1,3 g de (diéthoxy-2,2 acétoxyméthyl)-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3 fondant à 74-76°C.

La bromométhyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3 peut être préparée en chauffant pendant 6½ h, à une température voisine de 75°C, une suspension de 2,1 g de méthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3, de 1,8 g de N-bromosuccinimide et de 0,16 g d'azobisisobutyronitrile dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone anhydre. Après refroidissement à une température voisine de

20°C, on verse 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène dans le mélange réactionnel et l'insoluble est séparé par filtration, puis lavé avec 2 fois 25 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Le filtrat et les lavages sont réunis et évaporés à sec sous pression réduite. Après recristallisation du résidu ainsi obtenu dans 50 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile, on obtient 1,1 g de bromométhyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3 fondant à 153°C.

La méthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3 peut être préparée en chauffant pendant 1 ½ h, à une température voisine de 100°C, une suspension de 14,7 g de méthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 thione-3 et de 31,06 g d'acétate mercurique dans 650 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le produit insoluble est séparé par filtration et est lavé avec 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le filtrat et les lavages sont réunis et sont concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est repris avec 250 cm<sup>3</sup> d'acétone. La suspension obtenue est agitée pendant 1 h à une température voisine de 20°C et l'insoluble est séparé par filtration, puis lavé

avec 4 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétone. Le filtrat et les lavages sont réunis et sont concentrés à sec sous pression réduite. Après recristallisation du résidu obtenu dans 300 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on obtient 11,1 g de méthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 one-3 fondant à 119°C.

On obtient 3,42 g de méthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 thione-3 (fondant à 164°C) par chauffage de 41,2 g de méthyl-2 (pyrazinyl-2)-3 oxo-3 propionate d'éthyle et de 42,4 g de pentasulfure de phosphore en suspension dans 410 cm<sup>3</sup> de toluène, pendant 1 h à une température voisine de 110°C, lavage de la suspension avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de soude, chromatographie sur silice (éluant: chlorure de méthylène) et recristallisation dans 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène.

Le méthyl-2 (pyrazinyl-2)-3 oxo-3 propionate d'éthyle peut être préparé à partir de 38,8 g de (pyrazinyl-2)-3 oxo-3 propionate d'éthyle, de 34,8 g d'iodure de méthyle et de 25,8 g de carbonate de potassium sec en suspension dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétone. On obtient ainsi 41,2 g de méthyl-2 (pyrazinyl-2)-3 oxo-3 propionate d'éthyle sous forme d'une huile jaune.