



19 ES	11 NUMERO	10 AI
21	449.705	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	9-7-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.433
25.X.119-116

449705

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
29105/75 (provisional)	10-7-75	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K, A01M	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE PIRIDITONA"		
71 SOLICITANTE (S)		
NYEGAARD & CO. A/S		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Nycoveien 2, Postboks 4220, Oslo 4, Noruega		
72 INVENTOR (ES)		
Kjell Undheim y Gunnar Arnfinn Ulsaker		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

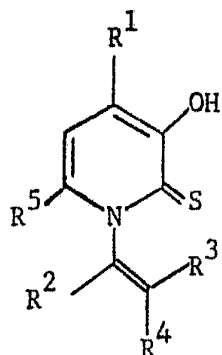


TGG.

1 Esta invención se refiere a composiciones antimicrobianas para uso en medicina y en agricultura.

Se ha encontrado que ciertas piridtionas poseen una actividad interesante contra las dermatofitas unida a una carencia de neurotoxicidad o de cualquier tendencia a causar irritación o sensibilización de la piel. La actividad de las piridtionas arriba mencionadas contra los hongos de las plantas permite también que estos compuestos se formulen en composiciones agrícolas para uso, por ejemplo, contra el mildiu.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan por tanto composiciones antimicrobianas que comprenden como ingrediente activo al menos un compuesto de la fórmula general



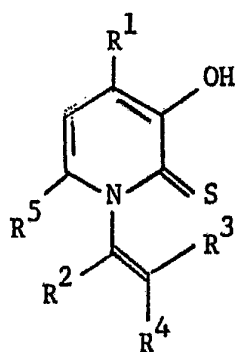
(I)

(donde R¹ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, y R², R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior) en asociación con un vehículo, excipiente o diluyente antimicrobiano.

Si R³ y R⁴ son diferentes, existe la posibilidad

1 de isomería cis/trans. Se apreciará que ambas formas citadas de los compuestos de fórmula I caen dentro del alcance de la presente invención.

5 De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen como ingrediente activo un compuesto de la fórmula general



(I)

10
15
20
25
30
(donde R¹ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, y R², R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior) en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico. Bromo y cloro son los halógenos preferidos para los sustituyentes R¹ y R⁵. No obstante, R⁵ es preferiblemente hidrógeno. Los sustituyentes alcohol inferior tienen preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, y pueden ser, por ejemplo, grupos metilo, etilo, isopropilo o butilo, siendo preferido un grupo metilo.

Los nuevos compuestos poseen un espectro desusadamente amplio de actividad antifúngica y antibacteriana, siendo efectivos, por ejemplo, contra Staphylococcus aureus

1 así como contra una gama de hongos, tales como Candida albicans y las dermatofitas Penicillium patulum, Trichophyton mentagrophytes y Microsporum canis.

5 El agente antifúngico ampliamente utilizado tolnafato tiene, en contraste, una actividad antibacteriana nula, y es inactivo contra Candida albicans.

Los nuevos compuestos, por tanto, hacen posible preparar formulaciones tópicas antifúngicas de uso general en contraste con las preparaciones antifúngicas especializadas previamente utilizadas.

10 Compuestos particularmente útiles como ingrediente activo son aquéllos en los que (a) la totalidad de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno, o (b) R¹ representa un átomo de halógeno mientras que R², R³, R⁴ y R⁵ representa hidrógeno, o (c) uno de R², R³ y R⁴ representa un grupo metilo mientras que los otros dos representan hidrógeno y R¹ y R⁵ representan hidrógeno, o (d) R¹, R², R³ y R⁴ representan átomos de hidrógeno y R⁵ representa un átomo de cloro. Así, compuestos especialmente dignos de mención incluyen N-vinil-3-
20 -hidroxi-pirid-2-tiona, N-vinil-4-bromo ó N-vinil-4-cloro-3-hidroxi-pirid-2-tiona, N-prop-1'-en-1'-il-3-hidroxi-pirid-2-tiona, N-prop-2-en-2-il-3-hidroxi-pirid-2-tiona y N-vinil-6-cloro-3-hidroxi-3-pirid-2-tiona.

25 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden formularse para aplicación tópica o por cualquier otra vía adecuada. Las composiciones para uso veterinario o humano podrían incluir gotas, lociones, cremas o ungüentos para el tratamiento de los oídos o para infecciones cutáneas generales; pulverizaciones a presión para aplicación bien sea tópicamente a la piel o a las membranas mucosas de la nariz, garganta y bronquios. Para materiales que
30

1 exhiban actividad por vía oral, las formas de administración pueden ser tabletas, cápsulas o preparaciones líquidas.

5 Las diversas composiciones pueden incluir ingredientes activos adicionales tales como otros productos antimicrobianos y esteroides antiinflamatorios, p. ej. hidrocortisona. Las composiciones pueden incluir también agentes que actúen como mecanismos de transferencia tales como sulfóxido de dimetilo y materiales que exalten o tengan un efecto sinérgico sobre la actividad de los com-
10 puestos de esta invención.

La aplicación tópica es particularmente ventajosa, y por ello las formulaciones adecuadas incluyen cremas, lociones y polvos para espolvoreo.

15 Pueden emplearse bases convencionales o cosméticas para la preparación de gotas para los oídos, lociones, cremas, ungüentos hidrófobos e hidrófilos, etc. Las gotas nasales y las pulverizaciones a presión para aplicación a las membranas mucosas de la nariz, garganta y tejidos bron-
20 quiales, pueden tener los ingredientes activos disueltos o suspendidos en las bases, las cuales pueden incluir propelentes no tóxicos para uso en envases pulverizadores de aerosoles.

25 Los agentes convencionales para producción de tabletas pueden incluir diluyentes y cargas inertes tales como almidón, azúcares, alcoholes o vehículos minerales; agentes aglutinantes tales como jarabe, goma arábiga y derivados de celulosa; agentes desintegradores, p.ej. almidón de patata y agentes tensioactivos tales como polietilengli-
30 colos; materias lubricantes, p.ej. estearato magnésico, tal-

1 co, y dióxido de silicio dispersado finamente. Las table-
tas pueden grabarse durante la compresión para su identi-
ficación, y/o revestirse por procesos convencionales tales
como revestimientos con azúcar común o con una película.

5 Las cremas, los ungüentos y las lociones deben contener ade-
cuadamente 0,2 a 5,0% en peso del ingrediente activo de fór-
mula I, ventajosamente 0,5 a 2,0%. Los aerosoles deben con-
tener adecuadamente 0,02 a 1% en peso, ventajosamente 0,05
a 0,5%; mientras que los polvos para espolvoreo contienen
10 adecuadamente 0,1 a 3,0%, ventajosamente aproximadamente
1% en peso.

Como se ha indicado arriba, los compuestos de fór-
mula I tienen también un interés potencial como ingredientes
activos en composiciones para uso contra gérmenes patógenos
15 fúngicos dañinos para las plantas, tales como el mildiu.

Así, en una realización de la presente invención
se proporcionan composiciones para agricultura que compren-
den como ingrediente activo al menos un compuesto de fór-
mula I como se ha definido anteriormente en asociación con
20 un vehículo o diluyente no fitotóxico.

Los nuevos compuestos de acuerdo con la inven-
ción pueden formularse para uso de cualquier manera desea-
da. Tales formulaciones incluirán el compuesto en asocia-
ción con un vehículo o diluyente no fitotóxico. Tales vehí-
culos pueden ser líquidos o sólidos, y están diseñados para
25 favorecer la aplicación del compuesto bien sea por vía de
dispersión del mismo en la zona en que haya de ser aplica-
do, o para proporcionar una formulación que pueda ser con-
vertida por el usuario en una preparación dispersable.

30 Las preparaciones líquidas incluyen, por tanto,

1 preparaciones del compuesto en forma de concentrados emul-
sificables, soluciones o emulsiones que pueden utilizarse
por sí mismas o adaptarse para transformarse con agua u
2 otros diluyentes a fin de formar pulverizaciones, etc.; en
5 tales casos, el vehículo es un disolvente o una base para
emulsiones no fitotóxica en las condiciones de uso. Gene-
ralmente, tales preparaciones incluirán un agente humectan-
te, dispersante o emulsificante. Otras preparaciones líqui-
das incluyen aerosoles en los que el compuesto está asocia-
10 do con un vehículo o propelente líquido.

Las preparaciones sólidas incluyen polvos finos y
polvos humectables, granulados y pastillas, polvos mordien-
tes, y preparaciones semi-sólidas tales como pastas. Tales
preparaciones pueden incluir diluyentes inertes sólidos o
15 líquidos, tales como arcillas, los cuales pueden tener por
sí mismos propiedades humectantes, y/o agentes humectantes,
dispersantes o emulsificantes; pueden incluirse también
agentes aglutinantes y/o adhesivos. Las preparaciones só-
lidas incluyen también mezclas fumigantes térmicas en las
20 que el compuesto está asociado con un componente pirotéc-
nico sólido.

Las composiciones de acuerdo con la presente in-
vención, en forma líquida, contienen preferiblemente desde
0,01% a 5%, especialmente desde 0,05 a 1,0% en peso de in-
25 grediente activo.

En formulaciones de volumen ultra-bajo y polvos
finos, se utilizan por lo general mayores concentraciones
de ingrediente activo, p. ej. de 5 a 15% en peso.

De acuerdo con una característica adicional de
30 la presente invención, se proporciona un método para pre-

1 venir o inhibir el crecimiento o la proliferación de bacte-
rias u hongos, que comprende aplicar a un lugar a proteger
contra la infección por bacterias u hongos o ya infectado
por bacterias u hongos, una cantidad efectiva de una compo-
5 sición farmacéutica o veterinaria como se ha definido an-
teriormente en esta memoria.

Se proporciona también un método para prevenir
o inhibir el crecimiento o proliferación de mildiu que com-
prende aplicar a un sitio que deba protegerse contra la in-
10 festación por mildiu o ya infestado por mildiu, una canti-
dad efectiva de una composición agrícola como se ha defi-
nido anteriormente.

Muchos de los compuestos de la fórmula I son com-
puestos nuevos que constituyen una característica adicional
15 de la presente invención, a saber compuestos de la fórmula
general I como se ha definido arriba en la que R^1 , R^2 y R^5
no representan todos ellos átomos de hidrógeno cuando o
bien uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno mien-
tras que el otro representa un grupo metilo, o bien ambos,
20 R^3 y R^4 , representan átomos de hidrógeno. Los compuestos en
los que R^1 , R^2 y R^5 son todos ellos hidrógeno y o bien uno
de R^3 y R^4 es hidrógeno mientras que el otro es metilo, o
ambos R^3 y R^4 son hidrógeno, han sido descritos previamente
sólo en relación con investigaciones químicas y con su posi-
25 ble utilidad en medicina o, de hecho, no ha sido sugerida
ninguna otra utilidad. Compuestos preferidos de acuerdo con
la presente invención, en virtud de su actividad microbiana,
incluyen los siguientes:

N-vinil-4-bromo-3-hidroxi-pirid-2-tiona,

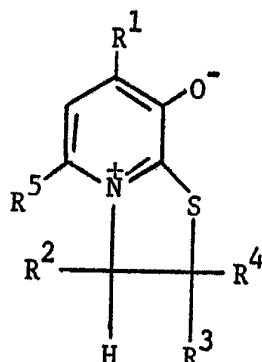
30 N-vinil-4-cloro-3-hidroxi-pirid-2-tiona,

1 N-prop-2'-en-2'-il-3-hidroxi-pirid-2-tiona, y
N-vinil-6-cloro-3-hidroxi-pirid-2-tiona.

5 Adicionalmente, los dos compuestos en los que
R¹, R² y R⁵ son todos ellos hidrógeno y uno de R³ y R⁴ es
metilo mientras que el otro es hidrógeno, a saber la cis-
y trans-N-prop-1'-en-1'-il-3-hidroxi-pirid-2-tiona han sido
descritos solamente en mezcla, y los isómeros separados
constituyen una característica adicional de la invención.

10 Se ha encontrado también un nuevo procedimiento
para la preparación de compuestos de la fórmula general I,
y esto constituye otra característica adicional de la pre-
sente invención.

El procedimiento de acuerdo con la invención com-
prende la reacción de un compuesto de la fórmula general



(II)

25 o una sal de adición de ácido del mismo (donde R¹, R², R³,
R⁴ y R⁵ son como se define para la fórmula I arriba) con una
base, con lo que el protón adyacente a R² es sustraído y se
abre el anillo de dihidrotiazol. Las bases de adición de
ácido se pueden formar, por ejemplo, con ácidos minerales
tales como hidrácidos halogenados, p.ej. bromuro de hidró-
geno o cloruro de hidrógeno.

30 En esta reacción, cuando R³ y R⁴ son diferentes,

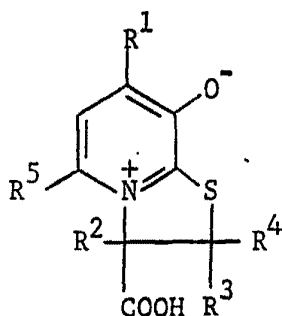
1 un compuesto en el que el anillo de piridina es trans con respecto al más largo de R^3 y R^4 es el producto favorecido generalmente.

Las bases adecuadas incluyen litio-alcoholes tales como litio-t-butilo y derivados litio-nitrógeno tales como litio-diisopropilamida; metales alcalinos en amoníaco líquido o una amina líquida; hidróxidos de metal alcalino y óxidos de metal alcalino. El anión de la base es preferiblemente voluminoso para evitar o reducir el ataque nucleófilo.

10 Un reactivo de elección aplicable generalmente en todos los casos es un t-butóxido de metal alcalino, especialmente t-butóxido de potasio.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente polar tal como dialcoholformamida o dialcoholacetamida o un alcohol terciario, p.ej. t-butanol, o bien el medio de reacción puede contener un exceso del medio que constituye la base, p.ej. amoníaco o una amina. La reacción transcurre satisfactoriamente a la temperatura ambiente y pueden obtenerse rendimientos de 70-80%.

20 Los nuevos compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar también por cualquier otro método conveniente, en particular por descarboxilación pirolítica en condiciones anhidras de compuestos de la fórmula general



(III)

30

1 donde R^1-R^5 son como se ha definido arriba y R^1 , R^2 y R^5
no representan todos ellos átomos de hidrógeno cuando o
bien uno cualquiera de R^3 y R^4 representa un átomo de hi-
drógeno mientras que el otro representa un grupo metilo, o
5 bien ambos R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno o un
grupo alcoholo, o una sal de los mismos. La pirólisis se
efectúa ventajosamente a una temperatura de 150 a 180°C a
presión reducida. El material de partida se tritura conve-
nientemente junto con arena de cuarzo o bien, en el caso
10 de una sal con un ácido fuerte, un carbonato de metal alcalino anhidro, p.ej. carbonato potásico.

Cuando R^3 y R^4 son diferentes, en esta reacción se
obtiene una mezcla de isómeros cis y trans.

Ambos isómeros cis y trans poseen actividad.

15 Los materiales de partida de dihidrotiazol[3,2-a]pi-
ridinio de las fórmulas II y III se pueden preparar por mé-
todos conocidos en la bibliografía química, p.ej. por reac-
ción de una pirid-2-tiona con un 1,2-dihaloalcano o un áci-
do 1,2-dihaloalcanoico, o una 2-halopiridina con un 1-halo-
20 -2-mercaptoalcano o un ácido 1-halo-2-mercaptoalcanoico.
Cuando R^1 y R^5 son átomos de halógeno, pueden introducirse
por halogenación del producto de una tal reacción.

Los Ejemplos que siguen ilustran adicionalmente
la invención.

25 Preparación de materiales de partida

Bromhidrato de 5,7-dibromodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8- -óxido

30 Se añadió gota a gota bromo (16,0 g, 0,10 moles)
en metanol (100 ml) a la temperatura ambiente a una solución
de bromhidrato de dihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido (11,85

1 g, 0,05 moles) en metanol (200 ml). El producto precipita-
do se recogió al día siguiente; el rendimiento fue de 12,0
g (66%), p.f. 280°C (descomp.). El producto se recristali-
zó en HBr acuoso para análisis elemental. (Encontrado: C
5 20,62; H 2,10. Calculado para $C_7H_5Br_2NOS$. $HBr \cdot H_2O$: C 20,47;
H 1,95); τ (TFA) 6,0 (S- CH_2), 4,6 (N- CH_2), 2,0 (H-6).

Bromhidrato de 7-bromodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido

Se añadió gota a gota bromo (4,8 g, 0,03 moles) en
metanol (70 ml) a -70°C durante 10 horas a una solución de
10 bromhidrato de dihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido (7,0 g,
0,03 moles) en metanol (600 ml) a -70°C. Se dejó luego que
la solución alcanzase la temperatura ambiente, y se evaporó.
El material residual se recristalizó tres veces en volúmenes
pequeños de agua; rendimiento: 3,0 g (32%); p.f. 245°C
15 (descomp.). (Encontrado: C 26,84; H 2,61; calculado para
 $C_7H_6BrNOS \cdot HBr$; C 26,86; H 2,25); τ (TFA) 6,1 (S- CH_2), 4,8
(N- CH_2), 2,3 y 1,9 (piridina, AB, J = 6,5 Hz).

Bromhidrato de 7-clorodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido

Una solución de 7-bromodihidrotiazol[3,2-a]piridi-
20 nio-8-óxido (2,0 g, 0,006 moles) en DMF (175 ml) a 90°C se
saturó con cloruro sódico y se mantuvo a esta temperatura
durante 4 horas. Se dejó luego que la solución se enfriase
a la temperatura ambiente, y la sal precipitada se separó
antes de la evaporación a presión reducida del filtrado. El
25 residuo se trituroó con éter y se recristalizó en un volumen
pequeño de agua; rendimiento, 0,9 g (63%); p.f., mayor de
270°C (descomp.). (Encontrado: C 31,22; H 2,88. Calculado
para $C_7H_6ClNOS \cdot HBr$ C 31,20; H 2,66) τ (TFA) 6,1 (S- CH_2), 4,8
(N- CH_2), 2,4 y 1,8 (piridina, AB, J = 6,5 Hz).

30 5,7-Diclorodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido

1 a) Bromhidrato:

Se preparó el compuesto del título del mismo modo que el derivado clorado en la posición 7 arriba indicado; el bromhidrato de 5,7-dibromodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-
5 -óxido en IMF saturado con cloruro sódico se calentó a 90°C durante 4 horas. El producto se trató como arriba y se recristalizó en agua; rendimiento, 55%; p.f. 275°C (descomp.). (Encontrado: C 27,58; H 2,07. Calculado para $C_7H_5Cl_2NOS.HBr$: C 27,81; H 1,98 \checkmark (TFA) 6,0 (S-CH₂), 4,7 (N-CH₂), 2,4 (singulete de piridina).

10 b) Betáina:

Se preparó 5-cloro-7-nitrodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido a partir de 5-clorodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido (5,0 g, 0,03 moles) disuelto en ácido acético (100 ml) por adición gota a gota de una solución de
15 ácido nítrico fumante (5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (4 ml) en ácido acético (50 ml) con agitación a la temperatura ambiente. El precipitado rojizo de 5-cloro-7-nitrodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido se recristalizó en
20 etanol; rendimiento, 60%; p.f. 180-190°C (descomp.). (Encontrado: C 36,11; H 2,46. Calculado para $C_7H_5ClN_2O_3S$: C 36,20; H 2,16) \checkmark (TFA) 5,9 (S-CH₂), 4,5 (N-CH₂), 1,85 (H-piridina).

Se preparó el derivado diclorado en posición 5,7 por calentamiento a reflujo de una solución de 5-cloro-7-nitrodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido (1,1 g, 0,005
25 moles) y cloruro de zinc (2,0 g) en HCl 3N (50 ml) durante 3 días. Se evaporó luego la solución, se disolvió el residuo en agua, y se neutralizó la solución acuosa con NaOH antes de hacerla pasar a través de una columna de intercambio de catión (Amberlite IR-120 en forma H⁺). Se elimi-
30

1 naron los iones cloruro por elución con agua, y la sustan-
cia deseada se eluyó con amoníaco acuoso 0,6 N. La evapora-
ción de los productos eluidos con NH_3 dejó como residuo la
betaina; rendimiento, 78%; p.f. 220-225°C (descomp.). La
5 identidad del compuesto se comprobó por comparación espec-
troscópica y cromatográfica con el bromhidrato sintetizado
de acuerdo con (a).

Clorhidrato de 5-clorodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido

Se disolvió dihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido
10 (0,45 g, 0,003 moles) en DMF (125 ml) y se enfrió la solu-
ción a -60°C. Se añadió luego cloruro de sulfurilo (1,0 ml)
gota a gota a esta solución a -60°C, con agitación. Cuando
se completó la adición, se dejó que la mezcla de reacción
alcanzase lentamente la temperatura ambiente durante la no-
15 che. La adición de un poco de agua a la mezcla de reacción
fue seguida por evaporación a presión reducida hasta un vo-
lumen pequeño. El compuesto del título se separó de la so-
lución por cristalización con un rendimiento de 48% (0,32 g);
la muestra para análisis elemental se recrystalizó en un vo-
20 lumen pequeño de agua, p.f. 270°C (descomp.). (Encontrado:
C 37,41; H 3,19. Calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNOS}\cdot\text{HCl}$: C 37,50;
H 3,12; τ (TFA) 6,1 (S- CH_2), 4,7 (N- CH_2), 2,6 y 2,3 (piri-
dina, AB, J = 8,5 Hz).

Ejemplo 1

25 N-vinil-3-hidroxi-pirid-2-tiona

a) Disolvente DMF:

Una solución de terc-butóxido de potasio 0,5M en
terc-butanol (75 ml, 0,038 moles) se añadió gota a gota du-
rante 3 horas a la temperatura ambiente a una solución agi-
30 tada de dihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido (4,6 g, 0,03

1 moles) en DMF (400 ml). Se añadió luego ácido acético has-
 ta que se obtuvo un pH ácido, y se evaporó la mezcla de
 reacción a presión reducida. El material residual se tri-
 turó con agua (20 ml) y el material insoluble del título
 5 se separó por filtración; rendimiento, 3,2 g (70%).

b) Disolvente terc-butanol:

Se añadió dihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido
 (13,8 g, 0,09 moles) a terc-butóxido de potasio 0,5M en
terc-butanol (450 ml, 0,23 moles) y la mezcla de reacción
 10 se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se aña-
 dió luego ácido acético (13 ml) hasta pH ácido, y se evapo-
 ró la mezcla de reacción a presión reducida. El material
 residual se trituró con agua (35 ml) y el compuesto insolu-
 ble del título se recogió por filtración; rendimiento, 9,7
 15 g (70%), p.f. 84°C (EtOH). (Encontrado: C 55,09; H 4,83.
 Calculado para C₇H₇NOS: C 54,90; H 4,61). τ 4,7 (J = 8,5 Hz)
 y 4,5 (J = 16 Hz; =CH₂, J_{gem} = 2 Hz), 2,1 (CH-N) 2,3-2,5 y
 3,0 y 3,4 (piridina); $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 378 (log ϵ 3,97). 274
 inflexión (3,80) y 261 nm (3,81).

20 Cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice:

n-BuOH: EtOH 0,88NH₃ (8 : 2 : 1) R_f = 0,55-0,6.

PhMe : MeCN : HOAc (10 : 10 : 1) R_f = 0,8-0,85

n-BuOH : EtOH (4 : 1) R_f = 0,65

Ejemplo 2

25 N-vinil-4,6-dibromo-3-hidroxipirid-2-tiona

Utilizando el método del Ejemplo 1(a) se añadió
 gota a gota una solución de terc-butóxido de potasio 0,5M
 en terc-butanol (0,004 moles, 8 ml) durante 8 minutos a una
 solución de 5,7-dibromodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido
 30 (0,79 g, 0,002 moles) en DMF (200 ml) a la temperatura am-

1 biente. La mezcla de reacción se dejó durante otros 20 minutos antes de la adición de ácido acético hasta pH ácido. La mezcla se evaporó luego a presión reducida. El residuo se trituró con agua, y la vinyl-piridina se extrajo en éter.
5 El secado y la evaporación de la solución etérea dejaron el compuesto del título, que se purificó ulteriormente por recristalización en metanol. Rendimiento, 0,47 g (76%); p.f. 134°C (MeOH). (Encontrado: C 27,17; H, 1,85. Calculado para $C_7H_5Br_2NOS$: C 27,03; H 1,62); τ 4,7 (J = 16 Hz) y 4,3 (J = 8 Hz; =CH₂, J_{gem} 1,5 Hz) 3,3 (CH-N), 2,8 (piridina).

10 Ejemplo 3

N-vinil-4-bromo-3-hidroxipirid-2-tiona

De una manera análoga al Ejemplo 1(a), el 7-bromo-dihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido dió el compuesto arriba
15 ba indicado (79%), p.f. 127-128°C (MeOH). (Encontrado: C 36,36; H 2,68. Calculado para C_7H_6BrNOS : C 36,22; H 2,61); τ (CDCl₃) 4,6 (J = 8,5 Hz) y 4,5 (J = 16 Hz; =CH₂, J_{gem} = 2 Hz), 2,3 (N-CH=), 3,1 y 2,7 (piridina, AB, J = 7 Hz).

Ejemplo 4

20 N-vinil-4-cloro-3-hidroxipirid-2-tiona

De un modo análogo al Ejemplo 1(a), el 7-clorodihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido dió el compuesto arriba
indicado (67%), p.f. 132°C (MeOH). (Encontrado: C 44,57; H 3,16). Calculado para C_7H_6ClNOS : C 44,78; H 3,20); τ (CDCl₃)
25 4,7 (J = 8,5 Hz) y 4,6 (J = 16 Hz, =CH₂, J_{gem} = 1,5 Hz), 2,3 (N-CH=), 3,3 y 2,7 (piridina, AB, J = 7 Hz).

Ejemplo 5

N-prop-1'-en-1'-il-3-hidroxipirid-2-tiona

Por el método del Ejemplo 1(a), el 2-metil-dihidrotiazol[3,2-a]piridinio-8-óxido dió el compuesto arriba indi-
30

1 cado (rendimiento 68%), p.f. 98-100°C (MeOH). (Encontrado:
C 57,45; H 5,10. Calculado para C_8H_9NOS : C 57,48; H 5,43%)
2 τ ($CDCl_3$) 8,1 (Me, J = 7,0 y 1,5 Hz), 4,1 (=CH - Me), 3,3
3 (N-CH=, J = 14). De acuerdo con el espectro RMN, el producto
4 tiene configuración trans.

5 Ejemplo 6

N-vinil-6-cloro-3-hidroxipirid-2-tiona

De una manera análoga al Ejemplo 1(a), el 5-cloro
dihidrotiazol/3,2-a7-piridinio-8-óxido dió el compuesto
10 arriba indicado junto con el análogo sustituido con vinilo
en S, con un rendimiento del 59%; del 10 al 15% del produc-
to está constituido por el isómero viniltio. Los isómeros se
separan por cristalización en metanol; el compuesto del tí-
tulo se separa por cristalización con rendimientos que co-
15 rresponden a 60-70% del producto vinílico bruto.

La mezcla restante de los isómeros sustituidos
con vinilo en N y S en el filtrado de metanol se puede se-
parar en una columna rellena de gel de sílice, con n-BuOH:
EtOH (4:1). Inicialmente es eluido el isómero sustituido
20 con vinilo en S.

P.f. del compuesto del título, 100°C. (Encontrado:
C 44,89; H 3,43. Calculado para C_7H_6ClNOS : C 44,78; H 3,20);
25 τ ($CDCl_3$) 4,6 (J = 16 Hz) y 4,2 (J = 8 Hz; $CH_2=$, $J_{vic} = 1,5$
Hz), 3,1 (N-CH=), 3,3 y 3,1 (piridina, AB).

25 Ejemplo 7

N-vinil-4,6-dicloro-3-hidroxipirid-2-tiona

De una manera análoga al Ejemplo 1 (a), el 5,7-di-
clorodihidrotiazol/3,2-a7-piridinio-8-óxido dió el compuesto
del título junto con el análogo sustituido con vinilo en S
30 con 55% de rendimiento; el 10-15% del producto es el isómero

1 sustituido con vinilo en S. Los isómeros se separan por
 cristalización en metanol; el compuesto del título crista-
 liza con rendimientos correspondientes a 60-70% del produc-
 to vinílico bruto. P.f. 114°C (Encontrado: C 37,08; H 2,36.
 5 Calculado para $C_7H_5Cl_2NOS$: 37,85; H 2,25); τ ($CDCl_3$) 4,6
 ($J = 16$ Hz) y 4,2 ($J = 8$ Hz; $CH_2=$, $J_{gem} = 1,5$ Hz), 3,2 (N-CH=),
 3,1 (singulete de piridina).

Ejemplo 8N-prop-2'-en-2'-il-3-hidroxipirid-2-tiona

10 La reacción del 3-metildihidrotiazol[3,2-a]piridi-
 nio-8-óxido como antes, dió una mezcla de isómeros que se
 separó por cristalización fraccionada en cloroformo con lo
 que se precipitó selectivamente el tioéter indeseado. La
 evaporación de las aguas madres y la cristalización del re-
 15 siduo en metanol dió el isómero de N-prop-2'-en-2'-ilo, p.f.
 93°C. (Encontrado: C 57,35; H 5,24. Calculado para C_8H_9NOS :
 C 57,48; H 5,43); τ 7,7 (Me), 4,9 y 4,8 ($J = 1$ Hz) ($=CH_2$,
 $J_{gem} < 1$ Hz); $\lambda_{m\acute{a}x}$ (EtOH) 373 ($\log \epsilon$ 4,06), 280 nm (3,7).

Ejemplo 9N-vinil-3-hidroxi-6-isopropilpirid-2-tiona

20 La reacción del 5-isopropildihidrotiazol[3,2-a]pi-
 ridinio-8-óxido como antes dió el compuesto arriba indicado
 con un rendimiento de 37,0%. El producto se aisló por cro-
 matografía sobre gel de sílice eluyendo con n-butanol/etanol
 25 (4:1). El producto deseado se eluyó en último lugar; p.f.
 72°C. (Encontrado: C 61,17; H 6,88. Calculado para $C_{10}H_{13}NOS$:
 C 61,52; H 6,71); τ 8,8 y 6,7 (iPr), 4,7 ($J=16$ Hz) y 4,3 ($J =$
 8 Hz) ($=CH_2$, $J_{gem}=1$) 3,2 (CH-N), 3,0 y 3,4 (piridina, $J = 8$
 Hz); $\lambda_{m\acute{a}x}$ (EtOH) 372 ($\log \epsilon$ 4,08) y 277 nm (3,70).

Ejemplo 10 - Crema basada en propilenglicol

1			%p/p
	N-vinil-3-hidroxi pirid-2-tiona		1,0
	Alcohol cetoestearílico		35,0
	Propilenglicol		58,5
5	Agua	hasta	100,0
	<u>Ejemplo 11 - Ungüento basado en polietilenglicol</u>		
			%p/p
	N-vinil-4-cloro-3-hidroxi pirid-2-tiona		1,0
	Polietilenglicol 4000		20,0
10	Polietilenglicol 400	hasta	100,0
	<u>Ejemplo 12 - Loción</u>		
			%p/p
	N-vinil-4-bromo-3-hidroxi pirid-2-tiona		1,0
	Parahidroxibenzoato de metilo		0,15
15	Cera de lambritol		0,93
	Monoestearato de dietilenglicol		0,65
	Alcohol cetoestearílico		0,65
	Parafina líquida		1,95
	Cetomacrogol 1000		0,003
20	Glicerina		5,0
	Alcohol isopropílico		6,5 (v/v)
	Acido cítrico		0,008
	Agua destilada	hasta	100,0
	<u>Ejemplo 13 - Polvo para espolvoreo</u>		
25			% p/p
	N-propenil-3-hidroxi pirid-2-tiona		1,0
	Almidón de maíz		49,4
	Aerosil		0,15
	Talco purificado	hasta	100,0
30	<u>Ejemplo 14 - Preparación de aerosol</u>		

			%p/p
1	N-vinil-3-hidroxipirid-2-tiona		0,1
	Aceite de cacahuete		10,0
	Alcohol isopropílico		10,0
	Triclorofluorometano (Freón 11)		40,-
5	Diclorodifluorometano (Freón 12)	hasta	100,-
	Presión a 25°C		2,2 kg/cm ²

Ejemplo 15 - Concentrado anti-mildiu

10		%p/p
	N-vinil-3-hidroxipirid-2-tiona	10
	Polietilenglicol (Macrogol 400)	90

15 Se preparó una solución acuosa al 0,1% para tratamiento del mildiu por dilución de la solución al 10% arriba mencionada en Macrogol 400 con agua hasta que se obtuvo la solución acuosa deseada al 0,1%.

20

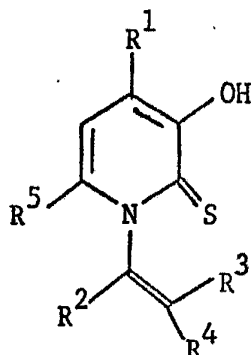
25

REIVINDICACIONES

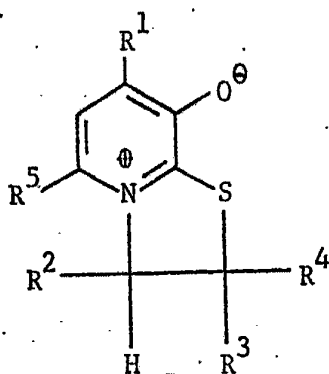
30

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:

1 1ª.- Un procedimiento para la preparación de
compuestos de piridiona de la fórmula general



10 (donde R¹ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, re-
presentan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno,
y R², R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, re-
presentan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alco-
15 hilo inferior), que comprende la reacción de un compuesto
de la fórmula general:



25 (donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define anteriormen-
te) o una sal de adición de ácido del mismo, con una base,
por la cual el protón adyacente a R² es sustraído y el ani-
30 llo de dihidrotiazol se abre de tal modo que se obtiene

1 un compuesto de fórmula I como se define anteriormente.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1ª, en el que la base comprende un litio-alcohilo
o un derivado de litio-nitrógeno, un metal alcalino en amo-
5 níaco líquido o una amina líquida, o un hidróxido de metal
alcalino o un alcóxido de metal alcalino.

3ª.- Un procedimiento para la preparación de
compuestos de piriditona.

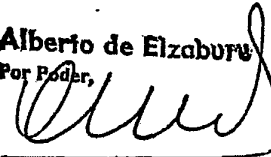
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
10 tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintidos hojas escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 16. AGO. 1957

P.A.

15
Alberto de Elzaburu
Por Poder,



20

25

30