

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 469.883	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	16-5-78.	

PATENTE DE INVENCION

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

20 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 77 15072	17 de Mayo de 1.977	Francia
78 12185	25 de Abril de 1978	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA HIDROXI-4 TIAZOLIDINATIONA-2.
--

71 SOLICITANTE (S) RHONE-POULENC INDUSTRIES.

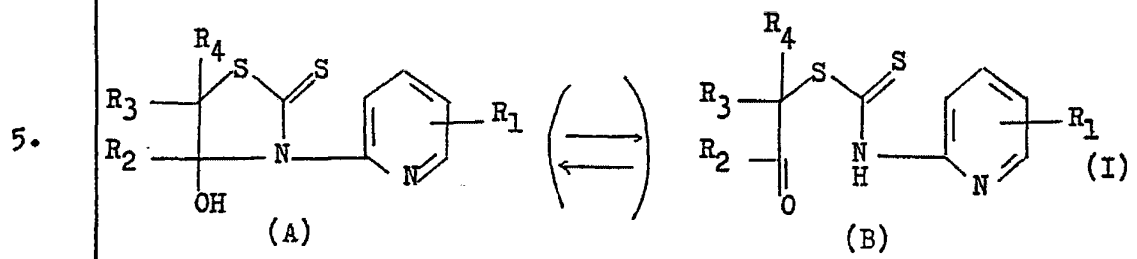
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 22 Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.
--

72 INVENTOR (ES) Jean-Dominique BOURZAT, Daniel FARGE, André LEGER, Gérard PONSINET.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE Don José Miguel Gómez-Acebo Pombo.
--

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de la hidroxi-4 tiazolidinona-2, de fórmula general:



10. en la que: R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno situado en la posición -4, -5 ó -6, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono sustituido (por 1 a 3 átomos de halógeno o por un radical fenilo, hidroxilo, alquilo, alquiltio, carboxi, alquilo-carbonilo, alquilo-carbonilalquilo, alquilo-carbonilalquiltio, acilo, acilalquilo o acilalquiltio), un radical cicloalquilo que contenga de 3 a 6 átomos de carbono, un radical ciclohexenilo, un radical fenilo (eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo, alquilo, hidroxilo o nitro), un radical tienilo-2 o un radical alquilo-carbonilo,

15. R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, acilalquilo, alquilo-carbonilalquilo o alquilo-carbonilo, o forma con R₂ un radical alquilo que contenga 3 ó 4 átomos de carbono en cuya cadena 2 átomos de carbono adyacente pueden formar parte de un ciclo bencénico y

20. R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, entendiéndose que los radicales y porciones alquilo y acilo citados anteriormente son rectos o ramificados y que, salvo mención especial, contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

30. Los productos según la invención pueden presentarse

en posición -2, -3 ó -4 por un átomo de halógeno, en posición -2 ó -3 por un radical alquiloxi, en posición -3 ó -4 por un radical hidroxilo o en posición -3 por un radical alquilo) y

5. - bien R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aciloxialquilo, alquiloxicarbonilalquilo o alquiloxicarbonilo, o en forma con R_2 un radical alquileno que contenga de 3 a 4 átomos de carbono en cuya cadena 2 átomos de carbono adyacentes forman parte de un ciclo bencénico,
10. R_4 tiene los significados dados precedentemente y R_1 representa un átomo de hidrógeno,
- bien R_3 representa un radical alquilo, aciloxialquilo, alquiloxicarbonilalquilo o alquiloxicarbonilo, o forma con R_2 un radical alquileno que contenga 3 ó 4 átomos de carbono en cuya cadena 2 átomos de carbono adyacentes forman parte de un ciclo bencénico,
15. R_4 representa un radical alquilo y R_1 representa un átomo de halógeno.
20. Generalmente la fórmula general (IB) corresponde a la forma preponderante, en estado cristalizado, de los productos para los cuales:
- (a) R_2 representa un radical alquilo que contenga de 4 a 8 átomos de carbono ramificado en posición -1 ó -2, un radical butilo ramificado sustituido (por 1 a 3 átomos de halógeno o por un radical fenilo, hidroxilo, alquiloxi, alquiltio, carboxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquiloxi, alquiloxicarbonilalquiltio, aciloxi, aciloxialquiloxi, aciloxialquiltio),
25. un radical fenilo sustituido (en posición -2 por un radical hidroxilo, alquilo o nitro, o en posición -4 por un radical alquilo o alquiloxi) o un radical tienilo-2,
- 30.

5. en forma de una de las formas (IA) ó (IB) o como una mezcla en equilibrio de estas dos formas, en función de parámetros internos (principalmente radicales R_1 y R_2) o externos (principalmente presencia de un disolvente), como se mostrará a continuación.

10. Esta existencia de dos formas (IA) y (IB) de las hidroxí-4 tiazolidinonas-2 es bien conocida y constituye el objeto de diversas publicaciones, principalmente por R.W. LAMON y coll., J. Org. Chem., 29, 2146 (1964) y J. Het. Chem., 4, 349 (1967).

Generalmente la fórmula general (IA) corresponde a la forma preponderante, en estado cristalizado, de los productos para los cuales:

15. (a) R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono o n.butilo (estando sustituidos eventualmente estos radicales por 1 a 3 átomos de halógeno o por un radical fenilo, hidroxí, alquiloxi, alquiltio, carboxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquiloxi, alquiloxicarbonilalquiltio, aciloxi, aciloxialquiloxi, aciloxial-

20. quiltilio),

un radical alquilo que contenga de 5 a 8 átomos de carbono recto ó ramificado en posición diferente de la 1 ó 2, un radical cicloalquilo que contenga de 3 a 6 átomos de carbono, un radical ciclohexenilo, un radical nitro-3 o nitro-4 fenilo o un radical alquiloxicarbonilo y

25.

R_3 tiene los significados dados precedentemente con excepción de formar con R_2 un radical alquilenó en cuya cadena 2 átomos de carbono adyacentes forman parte de un ciclo bencénico y R_4 y R_1 tienen los significados precedentes;

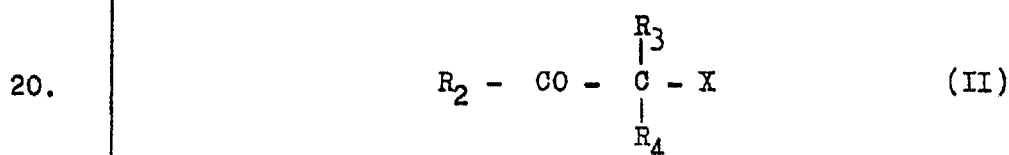
30. (b) R_2 representa un radical fenilo (eventualmente sustituido

R₃ tiene los significados dados precedentemente con excepción de formar con R₂ un radical alquileo asociado o no a un ciclo bencénico y

R₄ y R₁ tienen los significados dados precedentemente;

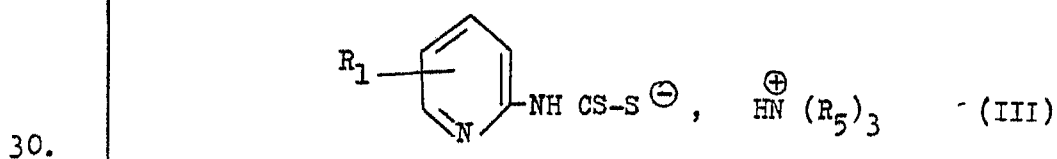
5. (b) R₂ es un radical fenilo (eventualmente sustituido en posición -2, -3 ó -4 por un átomo de halógeno, en posición -2 ó -3 por un radical alquiloxi, en posición -3 ó -4 por un radical hidroxí, o en posición -3 por un radical alquilo),
10. R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aciloxialquilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquiloxicarbonilo, o forma con R₂ un radical alquileo que contenga 3 ó 4 átomos de carbono en cuya cadena 2 átomos de carbono adyacentes forman parte de un ciclo bencénico,
15. R₁ representa un átomo de halógeno y R₄ representa un átomo de hidrógeno.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por acción de un producto que puede prepararse in situ de fórmula general:



en la que R₂, R₃ y R₄ se definen como precedentemente y X representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo o de cloro (eventualmente en forma de sal cuando R₂

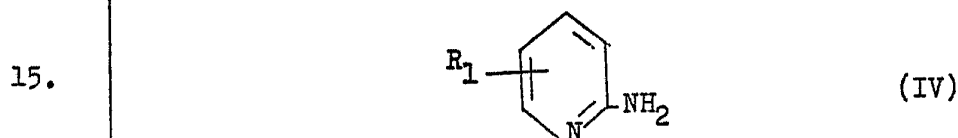
25. es un radical carboxialquilo), sobre un ditiocarbamato de fórmula general:



en la que R_1 se define como precedentemente y los símbolos R_5 (que son idénticos o diferentes) representan cada uno un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono.

5. Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico (tal como la dimetilformamida o el acetonitrilo), en agua o en medio hidroorgánico (por ejemplo en una mezcla agua-dimetilformamida o agua-acetonitrilo) a una temperatura comprendida entre -10 y $+50^\circ\text{C}$.

10. Los ditiocarbamatos de fórmula general (III) pueden obtenerse, según el método descrito por E.B. KNOTT, J. Chem. Soc. 1644-9 (1956), por acción del sulfuro de carbono en presencia de una amina terciaria sobre una amino-2 piridina de fórmula general:



en la que R_1 se define como precedentemente, o según el método descrito por D.B. CAPPS en la patente US 3.726.880.

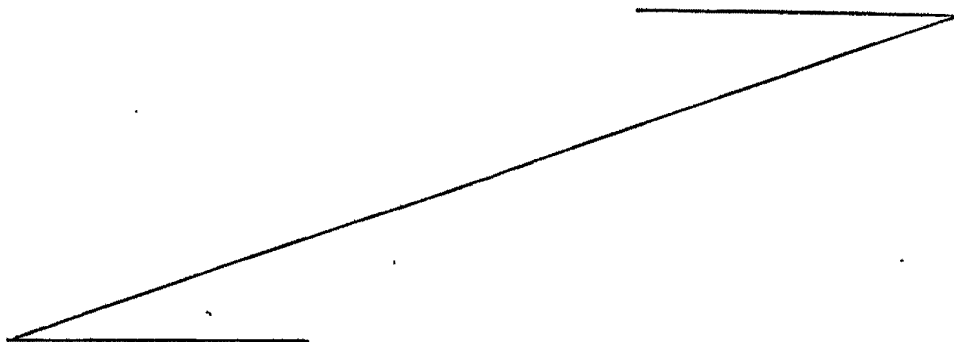
20. Los productos de fórmula general (II) pueden prepararse por aplicación de diversos métodos generales descritos en la literatura, que están recogidos más adelante en detalle en los ejemplos.

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

30. Los nuevos productos según la invención pueden transformarse eventualmente en sales metálicas o en sales de adición con una base nitrogenada cuando R_2 represente un radical carboxialquilo. Estas sales pueden obtenerse por acción de una

5. base metálica (principalmente alcalina o alcalino-térrea), del amoniaco o de una base nitrogenada, en un disolvente apropiado tal como un alcohol, un éter o el agua, o por reacción de intercambio con una sal de un ácido orgánico. La sal formada precipita tras concentración eventual de su solución; se separa por filtración o decantación.
- Los nuevos productos según la invención, y eventualmente sus sales, son particularmente activos como antihelmínticos de espectro amplio sobre los nematodos.
10. Su actividad ha podido ponerse en evidencia principalmente en el caso del ratón sobre Nematospiroides dubius a dosis comprendidas entre 5 y 200 mg/Kg por vía oral.
- Además la mayoría de los productos según la invención se han mostrado activos sobre la filiarosis de la rata del algodón con Litomosoides carinii a dosis comprendidas entre
15. 25 y 100 mg/Kg por vía oral por día en el transcurso de un tratamiento de 5 días consecutivos.
- Algunos se han mostrado igualmente activos en el caso del perro a dosis comprendidas entre 10 y 50 mg/kg por
20. vía oral sobre Ankylostoma caninum y sobre Uncinaria stenocephale y a dosis comprendidas entre 5 y 50 mg/Kg por vía oral sobre Toxocara canis o Toxascaris leonina.
- La toxicidad de los productos según la presente invención expresada por su dosis letal 50 % (DL₅₀) está comprendida entre 200 mg/Kg por vía oral en el caso del ratón y un
25. valor superior a 1000 mg/Kg por vía oral.
- Son de un interés particular por su nivel de actividad, los productos de fórmula general (I) para los cuales:
- (a) R₁ representa un átomo de hidrógeno,
30. - R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno y

5. dical alquilo que contenga 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquilo que contenga 1 ó 2 átomos de carbono sustituido (por un radical fenilo, alquiloxi, alquiltio, metoxicarbonilo o carboxi), un radical cicloalquilo que contenga 5 ó 6 átomos de carbono, un radical fenilo (eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical metilo, metoxi, hidroxilo o nitro), un radical tienil-2, un radical alquiloxicarbonilo, o un radical trifluormetilo, o
10. - R_3 representa un radical metilo o metoxi carbonilo y R_2 representa un radical metilo o fenilo, o
- R_3 forma con R_2 un radical tetrametileno en cuya cadena los átomos de carbono situados en alfa y beta del átomo de carbono que portan R_2 pertenecen a un ciclo bencénico, o bien
- (b) - R_1 representa un átomo de halógeno,
15. R_2 representa un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo y
- R_3 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno entendiéndose que los radicales alquilo citados anteriormente son rectos o ramificados, y que, salvo mención especial,
20. los radicales y porciones alquilo contienen 1 ó 2 átomos de carbono. Entre estos, los productos en cuya fórmula los símbolos tienen los significados siguientes son particularmente dignos de interes:




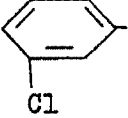
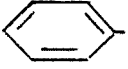
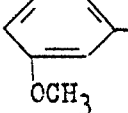

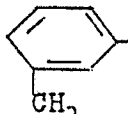
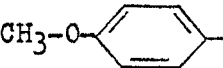
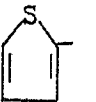
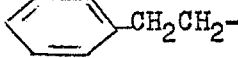
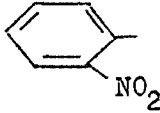
5.

10.

15.

20.

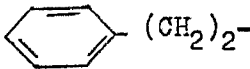

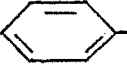
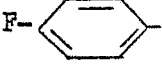
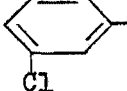
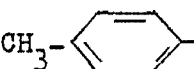
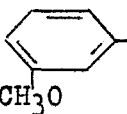
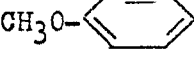
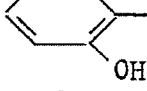

25.

R_1	R_2	R_3	R_4
Cl-(-5)	$(CH_3)_3C-$	H-	H-
H-		H-	H-
H-		H-	H-
Cl-(-5)		H-	H-
H-		H-	H-
H-		H-	H-
H-		H-	H-
H-		H-	H-
H-		H-	H-
H-		H-	H-
H-		H-	H-

Se han mostrado igualmente interesantes por su buena actividad sobre la filiariosis de la rata del algodón con *Litomosoides carinii*, sobre macrofiliariosis y microfiliariosis los productos de fórmula general (I) para los cuales:

5. R_1 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno y
 (a) R_3 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 representa un radical alquilo recto o ramificado que contenga de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquilo que contenga 1 ó 2 átomos de carbono sustituido (por un radical fenilo, hidroxilo, alquilo-
 10. xi, alquiltio, alquiloxicarbonilo, acetoxi o carboxi), un radical ciclohexilo, un radical fenilo (eventualmente sustituido por un átomo de halógeno, o por un radical metilo, metoxi o hidroxilo), un radical tienilo-2, un radical alquilo-
 15. xicarbonilo o un radical trifluormetilo, o
 (b) R_3 representa un radical metilo o metoxicarbonilo y R_2 representa un radical metilo o
 (c) R_3 forma con R_2 un radical tetrametileno, los radicales y porciones alquilo citados anteriormente comprenden 1 ó 2 átomos de carbono; y
 20. entre estos productos, más particularmente los productos de fórmula general (I) en la que los radicales tienen los significados siguientes:

	R_1	R_2	R_3	R_4
25.	H-	CH ₃ -	H-	H-
	H-	C ₂ H ₅ -	H-	H-
	H-	n. C ₃ H ₇ -	H-	H-
	H-	i. C ₃ H ₇ -	H-	H-
	H-	n. C ₄ H ₉ -	H-	H-
	H-	t. C ₄ H ₉ -	H-	H-
30.	H-	n. C ₈ H ₁₇	H-	H-
	H-	CF ₃ -	H-	H-

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	H-	 (CH ₂) ₂ -	H-	H-
5.	H-	HO CH ₂ -	H-	H-
	H-	CH ₃ O CH ₂ -	H-	H-
	H-	C ₂ H ₅ O CH ₂ -	H-	H-
	H-	CH ₃ S CH ₂ -	H-	H-
	H-	C ₂ H ₅ S CH ₂ -	H-	H-
	H-	CH ₃ OOC(CH ₂) ₂ -	H-	H-
10.	H-	CH ₃ CH ₂ OOC CH ₂ -	H-	H-
	H-	CH ₃ COO CH ₂ -	H-	H-
	H-	HOOC(CH ₂) ₂ -	H-	H-
	H-		H-	H-
	H-		H-	H-
15.	H-	F- 	H-	H-
	H-	 Cl	H-	H-
	H-	CH ₃ - 	H-	H-
20.	H-	 CH ₃ O	H-	H-
	H-	CH ₃ O- 	H-	H-
	H-	 OH	H-	H-
25.	H-	 S	H-	H-
	H-	C ₂ H ₅ OOC-	H-	H-
	H-	CH ₃ -	CH ₃ -	H-
	H-	CH ₃ -	CH ₃ OCO-	H-
30.	H-		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H-

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1

5. A una solución de 65,4 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 300 cm³ de dimetilformamida, se añaden, a 10°C, 37,7 g de una solución acuosa al 50 % (en peso) de cloroacetaldehído. La reacción se prosigue durante 16 horas a 20°C. Tras evaporación de los disolventes bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 50°C, el aceite residual se trata
10. por 750 cm³ de cloroformo. La solución clorofórmica se lava dos veces con 200 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo oleaginoso (38 g) se disuelve en 180 cm³ de etanol hirviente y se agregan 180 cm³ de óxido de isopropilo hirviente y 1 g de negro decolorante. Tras filtración de la solución hirviente y tras
15. 2 horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados son separados por filtración, lavados con 50 cm³ en total de una mezcla helada de 25 cm³ de etanol y de 25 cm³ de óxido de isopropilo y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 45°C. Se obtienen así 17,8 g de hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 110°C.
- 20.

El piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio (P.F. = 95°C) se prepara según el método descrito por E.B. KNOTT, J. Chem. Soc. 1644-9 (1956).

25. EJEMPLO 2

30. A una suspensión de 54,2 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 300 cm³ de agua destilada, se agregan hacia 15-17°C, 27,4 g de bromo-2 propanal. La reacción se prosigue durante 35 minutos a 20°C. El agua se elimina por decantación, el producto pastoso obtenido se trata por 250 cm³

5. de etanol. Tras filtración y evaporación del disolvente bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C, el aceite residual (48,3 g) se disuelve en 400 cm³ de cloroformo, la solución se filtra sobre 350 g de sílice (0,2-0,5 mm) contenidos en una columna de 4,5 cm de diámetro. Se eluye con 3,6 litros de cloroformo. Tras evaporación del disolvente bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C, el producto obtenido (13,3 g ; P.F. = 107°C) se disuelve en una mezcla hirviente formada por 200 cm³ de metilciclohexano y de 55 cm³ de etanol. Tras filtración de la solución hirviente, y tras refrigeración a 20°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan con 50 cm³ de metilciclohexano y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 55°C. Se obtienen de esta forma 10,3 g de hidroxil-4 metil-5 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 112°C.
- 10.
- 15.

El bromo-2 propanal (P.E.₁₀₀ = 48-62°C) se prepara según el método descrito por J.J. RIEHL, Comptes rendus Acad. Sci., C, 245, 1321 (1957).

EJEMPLO 3

20. A una suspensión de 71,2 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 330 cm³ de acetonitrilo anhidro se añaden, hacia 5°C, 39,7 g de bromo-2 metil-2 propanal. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20°C. El bromhidrato de trietilamina insoluble se elimina por filtración. El acetonitrilo se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El aceite residual se trata por 300 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava dos veces con 100 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto obtenido (60 g) se disuelve en 300 cm³ de cloruro de metileno, la solución se filtra sobre 850 g de
- 25.
- 30.

5. sílice (0,2-0,5 mm) contenidos en una columna de 5 cm de diámetro. Se eluye con 9 litros de cloruro de metileno. Tras evaporación del disolvente bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C, el producto obtenido (50 g) se disuelve en 150 cm³ de metilciclohexano hirviente. Tras 16 horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan con 50 cm³ de metilciclohexano y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen así 44,1 g de dimetil-5,5 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 80°C.

10. El bromo-2 metil-2 propanal (FE₇₆₀ = 112°C) se prepara según el método descrito por C.L. STEVENS, B.T. GILUS, J. Am. Chem. Soc. 79, 3448 (1957).

EJEMPLO 4

15. Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 40,6 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 14,0 g de cloroacetona en 250 cm³ de agua destilada a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en 40 cm³ de etanol, se obtienen 20,0 g de hidroxil-4 metil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 122°C.

EJEMPLO 5

20. A una suspensión de 44,5 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 180 cm³ de dimetilformamida se añaden, a 2°C, 13,5 g de cloroacetona. La reacción se prosigue durante 45 minutos a 2°C. El clorhidrato de trietilamina insoluble se elimina por filtración y se lava con 20 cm³ de dimetilformamida. La dimetilformamida (filtrada y lavada) se evapora bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 45°C, el aceite residual se trata con 400 cm³ de acetato de etilo.
25. La solución orgánica se lava dos veces con 100 cm³ en total
- 30.

5. de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto obtenido (41 g) se disuelve en 100 cm³ de etanol hirviente. Tras 4 horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan dos veces por 15 cm³ en total de etanol helado y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 45°C. Se obtienen así 16,8 g de (cloro-5 piridil-2)-3 hidroxil-4 metil-4 tiazolidinación-2 que funde a 95°C.

10. El cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio (P.F. = 130°C) se prepara según el método descrito por D.B. CAPPS en la patente US 3.726.880.

EJEMPLO 6

15. Se opera como en el ejemplo 5 pero a partir de 66,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 26,0 g de cloro-3 butanona-2 en 300 cm³ de dimetilformamida a 20°C. La reacción se prosigue durante 30 minutos a 20°C. Tras recristalización en 540 cm³ de etanol, se obtienen 48,5 g de dimetil-4,5 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 159°C.

20. EJEMPLO 7

25. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 27,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 16,5 g de bromo-3 metil-3 butanona-2 en 400 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 30 minutos a 20°C. Tras recristalización en 200 cm³ de etanol, se obtienen 15,0 g de hidroxil-4 (piridil-2)-3 trimetil-4,5,5 tiazolidinación-2 que funde a 146°C.

30. La bromo-3 metil-3 butanona-2 (P.E. 40 = 55-57°C) se prepara según el método descrito por J.R. CATCH y coll., J. Chem. Soc. 276 (1948).

EJEMPLO 8

5. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 22,1 g de cloro-2 oxo-3 butanoato de metilo en 270 cm³ de acetonitrilo anhidro a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20-25°C. Tras recristalización en una mezcla de 30 cm³ de etanol y de 130 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 23,6 g de hidroxi-4 metil-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-5-carboxilato de metilo que funde a 95°C.

10. EJEMPLO 9

15. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 50,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 32,9 g de acetato de cloro-3 oxo-4 pentilo en 250 cm³ de acetonitrilo anhidro a 29°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-29°C. Tras recristalización en una mezcla de 50 cm³ de etanol y de 210 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 46,0 g de acetato de hidroxi-4 metil-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-5-2 etilo que funde a 98°C.

EJEMPLO 10

20. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 21,8 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 17,9 g de bromo-4 oxo-5 hexanoato de metilo en 200 cm³ de acetonitrilo anhidro a 30°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-30°C. Tras recristalización en una mezcla de 10 cm³ de cloruro de metileno y de 70 cm³ de éter etílico, se obtienen 20,4 g de hidroxi-4 metil-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-5-3 propionato de metilo que funde a 86°C.

25. Se obtienen 23,0 g de bromo-4 oxo-5 hexanoato de metilo (P.E._{0,2} = 94 °C) por acción de 5,4 g de diazometano sobre 26,5 g de ácido bromo-4 oxo-5 hexanoico en 200 cm³ de

30.

éter etílico hacia 5°C.

El ácido bromo-4 oxo-5 hexanoico (oleaginoso) se prepara según el método descrito por R.Y. LEVINA y coll., C.A. 51 14704 h (1957).

5.

EJEMPLO 11

Se opera como en el ejemplo 5 pero a partir de 64,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 25,6 g de cloro-1 butanona-2 en 300 cm³ de dimetilformamida a 30°C máximo. La reacción se prosigue durante 30 minutos a 25-30°C. Tras recristalización en una mezcla de 75 cm³ de etanol y de 75 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 29,9 g de etil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 113°C.

10.

La cloro-1 butanona-2 (P.E.₇₆₀ = 119-122°C) se prepara según el método descrito por P.J. ASHWORTH y coll., J. Chem. Soc. 4633 (1957).

15.

EJEMPLO 12

Se opera como en el ejemplo 5 pero a partir de 65,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 29,0 g de cloro-1 pentanona-2 en 300 cm³ de dimetilformamida a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras recristalización en una mezcla de 75 cm³ de etanol y de 75 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 41,5 g de hidroxil-4 propil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 88°C.

20.

La cloro-1 pentanona-2 (P.E.₃₀ = 65-67°C) se prepara según el método descrito por R.D. HAWORTH y coll., J. Chem. Soc., 3617 (1954).

25.

EJEMPLO 13

Se opera como en el ejemplo 5 pero a partir de 43,2 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de

30.

19,8 g de cloro-1 metil-3 butanona-2 en 210 cm³ de dimetilformamida a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en una mezcla de 35 cm³ de etanol y de 75 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 33,8 g de hidroxil-4 isopropil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 116°C.

5. La cloro-1 metil-3 butanona-2 (P.E.₂₅ = 62°C) se prepara según el método descrito por M. JUSTONI y M. TERRUZZI, Gazz. Chem. Ital. 78, 166 (1948).

EJEMPLO 14

10. Se opera como en el ejemplo 5 pero a partir de 56,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 28,0 g de cloro-1 hexanona-2 en 250 cm³ de dimetilformamida a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras cromatografía sobre 600 g de sílice (0,2-0,5 mm) repartida en una columna de 5,5 cm de diámetro eluyendo con 3000 cm³ de cloroformo, y a continuación evaporación del disolvente, se obtienen 46,4 g de producto oleaginoso. El producto se purifica por recristalización en 250 cm³ de metilciclohexano. Se obtienen así 37,4 g de butil-4-hidroxi-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 56°C.

15. Se observa en I.R., respectivamente 2 a 3 % (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹) y 2 a 5 % (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹) de piridil-2 ditiocarbamato de oxo-2 hexilo en el producto según que se examine entre láminas en vaselina o en solución clorofórmica.

20. La cloro-1 hexanona-2 (P.E.₂₅ = 80-81°C) se prepara según el método descrito por H. ERLLENMEYER y J.P. JONG, Helv. Chim. Acta, 32, 35 (1949).

EJEMPLO 15

25. A una suspensión de 46,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 210 cm³ de dimetilformamida se añaden,
- 30.

- a 25°C máximo, 23,0 g de cloro-1 metil-4 pentanona-2. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. El clorhidrato de trietilamina insoluble se elimina por filtración y se lava con 50 cm³ de dimetilformamida. La dimetilformamida se evapora bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 50°C, y el aceite residual se trata con 700 cm³ de acetato de etilo. La solución orgánica se lava 3 veces con 300 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio, se trata por 3,0 g de negro decolorante, se filtra y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. El producto obtenido (48 g) se disuelve en 30 cm³ de etanol hirviente y se añaden a la solución hirviente 60 cm³ de óxido de isopropilo. Tras 2 horas de refrigeración a 2°C los cristales formados se separan por filtración, se lavan 3 veces por 75 cm³ de óxido de isopropilo y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen así 35,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de metil-4 oxo-2 pentilo que funde a 92°C.

20. Cuando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 80-90% de hidroxil-4 isobutil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 (bandas -OH y -NH enlazadas de 2700 a 3600 cm⁻¹, disminución de intensidad de la banda carbonilo a 1710 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto se examina entre láminas en vaselina.

25. La cloro-1 metil-4 pentanona-2 (P.E.₂₅ = 72-73°C) se prepara según el método descrito por F. ASINGER y coll., Ann. Chem., 672, 156 (1964).

EJEMPLO 16

30. A una suspensión de 210 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 1000 cm³ de acetonitrilo anhidro se agregan, en 15 minutos, entre 18 y 23°C, 138 g de bromo-1 di-

- metil-3,3 butanona-2. La reacción se prosigue durante 16 horas a 20°C. Los cristales formados se separan por filtración y se lavan con 100 cm³ de acetonitrilo. El acetonitrilo se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. El aceite residual obtenido se reúne a los cristales previamente separados por filtración y se tratan con 2000 cm³ de acetato de etilo. La solución orgánica se lava con 500 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. El producto obtenido se disuelve en 1000 cm³ de acetonitrilo hirviente, se añaden 5,0 g de negro decolorante y se filtra la solución hirviente. Tras 2 horas de refrigeración a 2°C los cristales formados se separan por filtración, se lavan 2 veces por 100 cm³ de acetonitrilo helado y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 50°C. Se obtienen así 137 g de piridil-2 ditiocarbamato de dimetil-3,3 oxo-2 butilo que funde a 103°C.

La bromo-1 dimetil-3,3 butanona-2 (P.E.₄₀ = 106°C) se prepara según el método descrito por J. COLONGE y J. GREVET, Bull. Soc. Chem. France, 1304 (1954).

20. EJEMPLO 17

- Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 230 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 135 g de bromo-1 dimetil-3,3 butanona-2 en 2000 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en 1700 cm³ de etanol, se obtienen 142,1 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de dimetil-3,3 oxo-2 butilo que funde a 139°C.

EJEMPLO 18

- Se opera como en el ejemplo 5 pero a partir de 27,1 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 17,6 g de

cloro-1 nonanona-2 en 135 cm³ de dimetilformamida a 20°C.

La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. El producto se purifica por cromatografía sobre 1 Kg de sílice (0,2-0,5 mm)

5.

repartida en una columna de 6,5 cm de diámetro. Se eluye con 5 litros de cloroformo que se elimina, a continuación con 4 litros de cloroformo que se evapora bajo presión reducida

(20 mm de mercurio) a 50°C. El producto purificado, oleaginoso, se seca durante 4 horas a 70°C bajo 0,1 mm de mercurio.

Se obtienen así 15,0 g de heptil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3

10.

tiazolidinación-2.

Cuando el producto es examinado en I.R. entre láminas en vaselina o en solución clorofórmica se detecta a 3 a 5 % de piridil-2 ditiocarbamato de oxo-2 nonilo (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹).

15.

La cloro-1 nonanona-2 (P.E.₄ = 95°C) se prepara según el método descrito por S. ARCHER y coll., J. Am. Chem. Soc., 78, 6182 (1956).

Espectro de RMN (60 MHz) tomado en solución a aproximadamente 10 % en cloroformo:

20.

0,85 ppm : triplete (3H) -CH₃

1,2 ppm : macizo (10H) -(CH₂)₅-

1,6 a 2,2 ppm : multiplete (2H) -CH₂- heterociclo

3,55 ppm: AB (2H) -CH₂S-

6,1 ppm : macizo extendido (1H) -OH

25.

7,3 ppm : DDD (1H) J = 8 ; 5 y 2 H₅

7,7 ppm : doblete de multipletes (1H) J = 8 H₃

7,9 ppm : triplete de multipletes (1H) J = 8 y 2 H₄

8,5 ppm : doblete de dobletes (1H) J = 5 y 2 H₆

EJEMPLO 19

30.

Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de

5. 55,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 38,7 g de cloro-1 decanona-2 en 280 cm³ de agua destilada a 20°C. La reacción se prosigue durante 20 horas a 20°C. El producto se purifica por cromatografía sobre 1,5 Kg de sílice (0,2-0,5 mm) distribuida en una columna de 7,5 cm de diámetro. Se eluye con 2 litros de cloroformo que se elimina, y a continuación con 1,6 litros de cloroformo que se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. El producto purificado, oleaginoso, se seca durante 3 horas a 60°C bajo 0,1 mm de mercurio. Se obtienen así 29,0 g de hidroxil-4 octil-4(piridil-2)-3 tiazolidinación-2.
- 10.

15. Cuando el producto es examinado en I.R. entre láminas en vaselina o en solución clorofórmica se detecta 5 a 10 % de piridil-2 ditiocarbamato de oxo-2 decilo (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹).

La cloro-1 decanona-2 (P.E._{0,5} = 88-98°C) se prepara según el método descrito por S. ARCHER y coll., J. Am. Chem. Soc., 78, 6182 (1956).

20. Espectro de RMN (60 MHz) tomado en solución a aproximadamente 10 % en tetracloruro de carbono:

- 0,9 ppm : triplete (3H) -CH₃
1,2 ppm : macizo (14 H) -(CH₂)₇-
1,8 ppm : macizo (2H)-CH₂ - heterociclo
3,38 a 3,55 ppm : AB (2H) -CH₂S-
25. 5,85 ppm : macizo (1H) -OH
7,3 ppm : DDD (1H) J = 8 ; 5 y 2 H₅
7,76 ppm : doblete de dobletes (1H) J = 8 y 2 H₃
7,8 ppm : doblete de tripletes (1H) J = 8 y 2 H₄
8,45 ppm : doblete de dobletes (1H) J = 5 y 2 H₆

EJEMPLO 20

5. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 51,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 22,5 g de cloro-2 ciclopropil-1 etanona-1 en 500 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en la mezcla formada de 230 cm³ de acetonitrilo y de 1200 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 30,8 g de ciclopropil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 95°C.

10. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 30 % de piridil-2 ditiocarbamato de ciclopropil-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1695 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto se examina entre láminas en vaselina.

15. La cloro-2 ciclopropil-1 etanona-1 (P.E.₂₀ = 67°C) se prepara según el método descrito por E.M. KOSOWER y coll. J. Org. Chem. 28, 630 (1963).

EJEMPLO 21

20. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 47,4 % de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 23,2 g de cloro-2 ciclobutil-1 etanona-1 en 450 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20°C. Tras recristalización en 100 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 33,1 g de ciclobutil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 123°C.

25. Cuando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa una banda ancha hacia 1700 cm⁻¹ que puede corresponder a 2 a 3 % de piridil-2 ditiocarbamato de ciclobutil-2 oxo-2 etilo. No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

30.

La cloro-2 ciclobutil-1 etanona-1 (P.E.₂₀ = 94-95°C) se prepara según el método descrito por D. SORG, solicitud de patente alemana DE 2.404.050.

EJEMPLO 22

5. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 47,4 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 25,7 g de cloro-2 ciclopentil-1 etanona-1 en 450 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20°C. Tras recristalización en 90 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 31,3 g de ciclopentil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 118°C.
- 10.

Quando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa una banda ancha hacia 1700 cm⁻¹ que puede corresponder a 5 % de piridil-2 ditiocarbamato de ciclopentil-2 oxo-2 etilo. No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

15.

La cloro-2 ciclopentil-1 etanona-1 (P.E.₂₀ = 106°C) se prepara según el método descrito por M. MOUSSERON y coll., Compt. Rend. Acad. Sci., C. 232, 1562 (1951).

20.

EJEMPLO 23

- Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 38,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 22,5 g de cloro-2 ciclohexil-1 etanona-1 en 175 cm³ de agua destilada a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Se obtienen tras recristalización en 250 cm³ de etanol, 27,0 g de ciclohexil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 112°C.
- 25.

Quando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa 2 a 3 % de piridil-2 ditiocarbamato de ciclohexil-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹).

30.

Esta forma no se detecta cuando el producto se examina entre láminas en vaselina.

La cloro-2 ciclohexil-1 etanona-1 (P.E.₈ = 96°C) se prepara según el método descrito por M. MOUSSERON y coll., Compt. Rend. Acad. Sci., C. 232, 1562 (1951).

5.

EJEMPLO 24

A una suspensión de 29,9 g de acetato de cloro-3 oxo-2 propilo en 500 cm³ de agua destilada, se añaden, en 5 minutos, a 22-23°C, 36 cm³ de una solución acuosa de sosa 5,5 N. La reacción de hidrólisis se prosigue durante 15 minutos a 22°C, a continuación se añaden en 5 minutos, a 23°C máximo, 53,6 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-23°C. Los cristales formados se separan por filtración, se lavan con 50 cm³ de agua destilada y a continuación con 50 cm³ de éter etílico y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 45°C. Se obtienen así 12,0 g de hidroxil-4 hidroximetil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 134-135°C.

10.

15.

20.

El acetato de cloro-3 oxo-2 propilo (P.E.₂₅ = 129-131°C) se prepara según el método descrito por E.R. CURK y J.B.G. HOWES, J. Chem. Soc., 1152 (1956).

EJEMPLO 25

A una suspensión de 32,4 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en una mezcla de 100 cm³ de acetonitrilo y de 32 cm³ de agua destilada, se añaden, en 45 minutos, a 4°C máximo una solución de 15,2 g de dicloro-1,3 propanona-2 en 32 cm³ de acetonitrilo. La reacción se prosigue durante 1 hora a 2°C. Los cristales formados son separados por filtración, se lavan dos veces con la mezcla de 15 cm³ de acetonitrilo y de 15 cm³ de agua destilada, a continuación con

25.

30.

5. 15 cm³ de éter dietílico y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. El producto obtenido (18,2 g; P.F. = 118-120°C) se purifica por recristalización en 250 cm³ de metanol. Se obtienen así 8,6 g de clorometil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 120°C.

EJEMPLO 26

10. Se opera como en el ejemplo 25 pero a partir de 46,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 35,1 g de bromo-3 dicloro-1,1 propanona-2 en una mezcla de 450 cm³ de acetonitrilo y de 46 cm³ de agua destilada, a 4°C máximo. La reacción se prosigue durante 30 minutos a 2°C. Tras recristalización en una mezcla de 200 cm³ de óxido de isopropilo y de 50 cm³ de etanol, se obtienen 13,5 g de diclorometil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 130°C.

15. La bromo-3 dicloro-1,1 propanona-2 (P.E._{1,5} = 65-67°C) se prepara según el método descrito por W. POLACSKOWA y Z. BANKOWSKA, Roczniki, Chem. 30, 119 (1956).

EJEMPLO 27

20. Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 29,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 16,4 g de acetato de cloro-3 oxo-2 propilo en 125 cm³ de agua destilada a 25°C. La reacción se prosigue durante 20 horas a 20-25°C. Tras recristalización en 210 cm³ de etanol, se obtienen 16,7 g de acetoximetil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 121°C.

25. El acetato de cloro-3 oxo-2 propilo se prepara como se ha indicado en el ejemplo 24.

EJEMPLO 28

30. Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 36,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 16,5 g de

5. cloro-1 metoxi-3 propanona-2 en 200 cm³ de agua destilada a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas y media a 20-25°C. Tras recristalización en 180 cm³ de etanol, se obtienen 22,8 g de hidroxí-4 metoximetil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 114°C.

La cloro-1 metoxi-3 propanona-2 (P.E.₂₅ = 84-85°C) se prepara según el método descrito por B.G. CHRISTENSEN y R.W. RATCLIFFE, solicitud de patente alemana DE 2.318.829.

EJEMPLO 29

10. Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 36,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 18,5 g de cloro-1 etoxi-3 propanona-2 en 180 cm³ de agua destilada a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras recristalización en 270 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 22,5 g de etoximetil-4 hidroxí-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 75°C.

La cloro-1 etoxi-3 propanona-2 (P.E.₃₀ = 94°C) se prepara según el método descrito por A. GRÜN y W. STOLL, patente US 2.374.283.

20. EJEMPLO 30

25. Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 43,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 22,2 g de cloro-1 metiltio-3 propanona-2 en 200 cm³ de agua destilada a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras recristalización en 100 cm³ de etanol, se obtienen 27,0 g de hidroxí-4 metiltiometil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 104°C.

30. Se obtienen 22,5 g de cloro-1 metiltio-3 propanona-2 (P.E.₂₈ = 98-100°C) por reacción de 22,4 g de diazometano entre -10°C y 0°C, y a continuación de 35 cm³ de una solución

acuosa de ácido clorhídrico ($d = 1,19$) entre 0 y 5°C, sobre 40,1 g de cloruro de metiltioacetilo en 300 cm³ de éter etílico.

5. El cloruro de metiltioacetilo (P.E.₃₀ = 66°C) se prepara según el método descrito por A. MOORADIAN y coll., J. Am. Chem. Soc. 71, 3372 (1949).

EJEMPLO 31

10. Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 27,1 g de piridil-2 ditiocarbamato de trimetilamonio y de 15,3 g de cloro-1 etiltio-3 propanona-2 en 130 cm³ de agua destilada a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. El producto se purifica por cromatografía sobre 650 g de sílice (0,2-0,5 mm) repartida en una columna de 5,5 cm de diámetro. Se eluye con 1,5 litros de ciclohexano, y a continuación con 1 litro de ciclohexano que contiene 10 % en volumen de acetato de etilo, a continuación con 1 litro de ciclohexano que contiene 15 % en volumen de acetato de etilo. Estos diferentes eluatos son eliminados. La elución se prosigue con 1,5 litros de ciclohexano que contiene 25 % en volumen de acetato de etilo que se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. El producto obtenido (21,0 g) se recristaliza en una mezcla de 100 cm³ de éter etílico y de 46 cm³ de óxido de isopropilo. Se obtienen así 14,4 g de etiltiometil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 50°C.
- 15.
- 20.

25. La cloro-1 etiltio-3 propanona-2 (P.E.₃₀ = 94°C) se prepara según el método descrito por B.G. CHRISTENSEN y coll., solicitud de patente FR 2.034.480.

EJEMPLO 32

30. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 7,1 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 5,0 g de bro-

- mo-3 trifluor-1,1,1 propanona-2 en 70 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 2 y 5 °C. La reacción se prosigue durante 1 hora a 2°C. El producto se purifica por cromatografía sobre 140 g de sílice (0,2 - 0,5 mm) repartida en una columna de 3 cm de diámetro. Se eluye con 240 cm³ de cloroformo que se elimina, a continuación con 360 cm³ de cloroformo que se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El producto obtenido (6,1 g) se purifica por recristalización en una mezcla de 13 cm³ de etanol y de 13 cm³ de agua destilada. Se obtienen así 4,3 g de hidroxil-4 (piridil-2)-3 trifluormetil-4 tiazolidinatio-
na-2 que funde a 60°C.

La bromo-3 trifluor-1,1,1 propanona-2 (P.E.₇₆₀ = 80-85°C) se prepara según E. CHERBULIEZ y coll., Helv. Chim. Acta. 48, 1423 (1965).

15. EJEMPLO 33

Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 27,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 16,4 g de acetato de cloro-4 oxo-3 butilo en 150 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en una mezcla de 40 cm³ de cloruro de metileno y de 100 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 19,0 g de acetato de [hidroxil-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-4]-2 etilo que funde a 96°C.

25. El acetato de cloro-4 oxo-3 butilo (P.E._{0,1} = 103-104°C) se prepara según el método descrito por Y.A. ARBUZOV y coll., Doklady. Akad. Nank. S.S.S.R., 112, 261 (1957).

EJEMPLO 34

30. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 81,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 58,5 g de bromopiruvato de etilo en 550 cm³ de acetonitrilo anhidro a

30°C máximo. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20-30°C. Tras recristalización en 250 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 71,0 g de Δ hidroxi-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-4 carboxilato de etilo que funde a 64°C.

5. EJEMPLO 35

Se opera como en el ejemplo 5 pero a partir de 56,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 34,2 g de cloro-4 oxo-3 butirato de etilo en 250 cm³ de dimetilformamida a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en una mezcla de 100 cm³ de etanol y de 100 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 22,0 g de Δ hidroxi-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-4 acetato de etilo que funde a 104°C.

10.

EJEMPLO 36

Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 54,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 42,0 g de bromo-5 oxo-4 pentanoato de metilo en 250 cm³ de agua destilada a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20-25°C. Tras recristalización en una mezcla de 60 cm³ de etanol y de 120 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 42,0 g de Δ hidroxi-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-4-3 propionato de metilo que funde a 75°C.

15.

20.

El bromo-5 oxo-4 pentanoato de metilo (P.E. 0,1 = 84-85°C) se prepara según el método descrito por H. DANNENBERG y S. LAUFER, Chem. Ber., 89, 2242 (1956).

25.

EJEMPLO 37

Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 19,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 13,5 g de cloro-7 oxo-6 heptanoato de metilo en 200 cm³ de acetonitrilo anhidro a 30°C máximo. La reacción se prosigue durante 16 horas

30.

a 20°C. Tras recristalización en una mezcla de 25 cm³ de etanol y de 50 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 18,0 g de α -hidroxi-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-4 γ -5 pentanoato de metilo que funde a 72°C.

5. Se obtienen 45,0 g de cloro-7 oxo-6 heptanoato de metilo (P.E. 0,05 = 121-122°C) por acción de 16,8 g de diazometano entre -10°C y 0°C, a continuación de 30 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico (d = 1,18) entre 0 y 5°C, sobre 44,5 g de clorocarbonil-5 valerato de metilo en 400 cm³ de éter etílico.
- 10.

EJEMPLO 38

- Se prepara, inmediatamente antes de su utilización y operando a 5°C máximo, una solución de 14,6 g de ácido bromo-5 oxo-4 pentanoico en una mezcla de 30 cm³ de agua destilada y de 75 cm³ de una solución acuosa de sosa N. La solución se agrega rápidamente, a 20°C máximo, a una suspensión de 21,6 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 150 cm³ de agua destilada. Tras 4 horas de agitación a 20°C, se agregan 2,0 g de negro decolorante y se filtra. Al filtrado se agregan, sin sobrepasar 20°C, 75 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico N. Tras 1 hora de refrigeración a 2°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan en 4 veces por 60 cm³ de agua destilada y se secan al aire. El producto obtenido (14,2 g; P.F. = 148°C) se purifica por recristalización en 250 cm³ de acetonitrilo. Se obtienen así 10,8 g de ácido α -hidroxi-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-4 γ -3 propiónico que funde a 154°C.
- 15.
- 20.
- 25.

El ácido bromo-5 oxo-4 pentanoico (P.F. = 72°C) se prepara según el método descrito por S. VARTILLOT y C. BARON, Bull. Soc. Chim. France, 3798 (1966).

EJEMPLO 39

5. Se opera como en el ejemplo 5 pero a partir de 30,4 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 18,9 g de cloro-1 fenil-3 propanona-2 en 140 cm³ de dietilformamida a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en una mezcla de 50 cm³ de acetonitrilo y de 100 cm³ de etanol, se obtienen 21,5 g de bencil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 135°C.

10. La cloro-1 fenil-3 propanona-2 (P.E._{0,2} = 98-100°C) se prepara según el método descrito por D.A. CLIBBENS y M. NIERENSTEIN, J. Chem. Soc., 1491 (1915).

EJEMPLO 40

15. Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 23,6 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 16,2 g de cloro-1 fenil-4 butanona-2 en 150 cm³ de agua destilada a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en 110 cm³ de etanol, se obtienen 21,5 g de hidroxil-4 fenetil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 118°C.

20. La cloro-1 fenil-4 butanona-2 (P.E._{0,5} = 115°C) se prepara según el método descrito por D.A. CLIBBENS y M. NIERENSTEIN, J. Chem. Soc., 1491 (1915).

EJEMPLO 41

25. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 43,4 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 25,4 g de cloro-1 (ciclohexeno-3 il)-2 etanona-2 en 500 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en una mezcla de 185 cm³ de acetonitrilo y de 1250 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 28,8 g de (ciclohexeno-3 il)-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 111°C.

30.

La cloro-1 (ciclohexeno-3 il)-2 etanona-2 (P.E.₁₃ = 106-107°C) se prepara según el método descrito por G.P. KUGATOVA y coll., Zn. Organ. Khim., 2, 844 (1966).

EJEMPLO 42

5. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 201,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 148 g de bromuro de fenacilo en 1600 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 18 y 25°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras recristalización en 2000 cm³ de etanol, se obtienen 168,1 g
10. de hidroxil-4 fenil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 135°C.

15. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución bromoformica se observa aproximadamente 10 % de piridil-2 ditiocarbamato de fenacilo (banda carbonilo a 1685 cm⁻¹). No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

EJEMPLO 43

20. Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 38,3 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 24,9 g de bromuro de fenacilo en 250 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 20 y 25°C. La reacción se prosigue durante 30 minutos a 20°C. Tras recristalización en 200 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 33,9 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de fenacilo que funde a 145°C.

25. Cuando el producto se examina en I.R. en solución cloroformica se observa aproximadamente 95 % de (cloro-5 piridil-2)-3 hidroxil-4 fenil-4 tiazolidinona-2 (disminución de la banda carbonilo a 1690 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

30. EJEMPLO 44

Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 54,2 g

5. de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 42,6 g de bromo-2 fenil-1 propanona-1 en 320 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 20 y 25°C. La reacción se prosigue durante 30 minutos a 20°C. Tras recristalización en 180 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 46,5 g de hidroxil-4 metil-5 fenil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 150°C.

10. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa 1 a 3 % de piridil-2 ditiocarbamato de (metil-2 oxo-1 fenil-1 propilo-2) (banda carbonilo en 1680 cm⁻¹). No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

EJEMPLO 45

15. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 33,9 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 28,4 g de bromo-2 metil-2 fenil-1 propanona-1 en 175 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 20 y 25°C. La reacción se prosigue durante 30 minutos a 20°C. Tras recristalización en 120 cm³ de acetonitrilo se obtienen 30,1 g de dimetil-5,5 hidroxil-4 fenil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 171°C.

20. EJEMPLO 46

25. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 36,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 31,0 g de cloro-2 (cloro-3 fenil)-1 etanona-1 en 300 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 10 y 15°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 15-20°C. Tras recristalización en una mezcla de 25 cm³ de etanol y de 300 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 30,0 g de (cloro-3 fenil)-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 100°C.

30. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa 2 a 5 % de piridil-2 ditiocarbamato de

(cloro-3 fenil)-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1685 cm^{-1}).

No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

5. La cloro-2 (cloro-3 fenil)-1 etanona-1 (P.E._{0,4} = $110-115^{\circ}\text{C}$) se prepara según el método descrito por R.E. LUTZ y coll, J. Org. Chem., 12, 617 (1947).

EJEMPLO 47

10. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 34,6 g de bromo-2 (cloro-4 fenil)-1 etanona-1 en 500 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras 3 recristalizaciones, sucesivamente en 300 cm³ de etanol (P.F. = 125°C), y a continuación en 150 cm³ de acetato de etilo (P.F. = 130°C), a continuación en 240 cm³ de acetato de etilo, se obtienen 17,3 g de (cloro-4 fenil)-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 147°C .

15. Cuando el producto se examina en I.R. en solución cloro-
fórmica se observa aproximadamente 10 % de piridil-2 ditiocarbamato de (cloro-4 fenil)-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1680 cm^{-1}).
20. No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

EJEMPLO 48

25. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 31,8 g de cloro-2 (fluor-3 fenil)-1 etanona-1 en 300 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en 400 cm³ de etanol, se obtienen 31,0 g de (fluor-3 fenil)-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 130°C .

30. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución

clorofórmica se observa 5 a 8 % de piridil-2 ditiocarbamato de (fluor-3 fenil)-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1690 cm^{-1}). No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

5. La cloro-2 (fluor-3 fenil)-1 etanona-1 (P.F. = 31°C) se prepara según el método descrito por L.G. LEVKOSKAYA y coll. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 6, 798 (1974)

EJEMPLO 49

10. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 31,8 g de cloro-2 (fluor-4 fenil)-1 etanona-1 en 325 cm^3 de acetonitrilo anhidro, entre 10 y 15°C . La reacción se prosigue durante 4 horas a 15 - 20°C . Tras recristalización en 250 cm^3 de etanol, se obtienen 30,0 g de (fluor-4 fenil)-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 118°C .
- 15.

20. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 10 % de piridil-2 ditiocarbamato de (fluor-4 fenil)-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1680 cm^{-1}). No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

La cloro-2 (fluor-4 fenil)-1 etanona-1 (P.F. = 50°C) se prepara según el método descrito por R.M. HANN y J.P. WETHERILL, *J. Wash. Acad. Sci.* 24, 526 (1934).

EJEMPLO 50

25. Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 31,5 g de bromo-2 (metil-2 fenil)-1 etanona-1 en 400 cm^3 de acetonitrilo anhidro a 20°C . La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C . Tras recristalización en 600 cm^3 de etanol, se obtienen 29,9 g
30. de piridil-2 ditiocarbamato de (metil-2 fenil)-2 oxo-2 etilo

que funde a 130°C.

La bromo-2 (metil-2 fenil)-1 etanona-1 (P.E._{0,5} = 116°C) se prepara según el método descrito por D. MERCER y coll., J. Chem. Soc., 997 (1935).

5. EJEMPLO 51

Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 40,0 g de (piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 31,5 g de bromo-2 (metil-3 fenil)-1 etanona-1 en 400 cm³ de acetonitrilo anhidro a 15-20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en 200 cm³ de etanol, se obtienen 34,0 g de hidroxil-4 (metil-3 fenil)-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 106°C.

10. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 10 % de piridil-2 ditiocarbamato de (metil-3 fenil)-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1685 cm⁻¹). No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

15. La bromo-2 (metil-3 fenil)-1 etanona-1 (P.E.₉₄ = 105°C) se prepara según el método descrito por R.M. LAIRD y R.E. PARKER, J. Am. Chem. Soc., 83, 4277 (1961).

20. EJEMPLO 52

25. Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 31,5 g de bromo-2 (metil-4 fenil)-1 etanona-1 en 400 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en 300 cm³ de etanol, se obtienen 31,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de (metil-4 fenil)-2 oxo-2 etilo que funde a 133°C.

30. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 85-90 % de hidroxil-4

(metil-4 fenil)-4 (piridil-2)-3 tiazolidinaciona-2 (bandas -OH y =NH enlazadas de 3100 a 3500 cm^{-1} , disminución de intensidad de la banda carbonilo a 1680 cm^{-1}). Esta forma no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

5. EJEMPLO 53

Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 41,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 33,0 g de bromo-2 (hidroxi-2 fenil)-1 etanona-1 en 400 cm^3 de acetonitrilo anhidro a 15°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 15-20°C. Tras recristalización en 200 cm^3 de etanol, se obtienen 34,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de (hidroxi-2 fenil)-2 oxo-2 etilo que funde a 128°C.

La bromo-2 (hidroxi-2 fenil)-1 etanona-1 (P.F. 0,4 = 117-119°C) se prepara según el método descrito por I.C. KING y G.K. OSTRUM, J. Org. Chem., 29, 3459 (1964).

15. EJEMPLO 54

Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 45,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 38,0 g de bromo-2 (metoxi-2 fenil)-1 etanona-1 en 400 cm^3 de acetonitrilo anhidro a 15°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 15-20°C. Tras recristalización en 350 cm^3 de acetato de etilo, se obtienen 28,0 g de hidroxi-4 (metoxi-2 fenil)-4 (piridil-2)-3 tiazolidinaciona-2 que funde a 148°C.

Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 2 % de piridil-2 ditiocarbamato de (metoxi-2 fenil)-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1680 cm^{-1}). Esta banda no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

La bromo-2 (metoxi-2 fenil)-1 etanona-1 (P.F. = 45°C) se prepara según el método descrito por S.J. BUCKMAN y coll.,

30.

solicitud de patente alemana 1.174.017.

EJEMPLO 55

5. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 34,0 g de bromo-2 (metoxi-3 fenil)-1 etanona-1 en 400 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en 300 cm³ de etanol, se obtienen 34,0 g de hidroxil-4 (metoxi-3 fenil)-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 114°C.

10. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 10 % de piridil-2 ditiocarbamato de (metoxi-3 fenil)-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1680 cm⁻¹). No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

15. EJEMPLO 56

20. Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 34,0 g de bromo-2 (metoxi-4 fenil)-1 etanona-1 en 450 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en 300 cm³ de acetato de etilo, se obtienen 20,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de (metoxi-4 fenil)-2 oxo-2 etilo que funde a 135°C.

25. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 80 % de hidroxil-4 (metoxi-4 fenil)-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 (bandas -OH y -NH enlazadas de 2700 a 3500 cm⁻¹, disminución de intensidad de la banda carbonilo a 1680 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto se examina entre láminas en vaselina.

EJEMPLO 57

30. Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 42,0

5. g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 38,0 g de bromo-2 (nitro-2 fenil)-1 etanona-1 en 450 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en 600 cm³ de etanol, se obtienen 29,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de (nitro-2 fenil)-2 oxo-2 etilo que funde a 126°C.

10. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 50 % de hidroxil-4 (nitro-2 fenil)-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 (bandas -OH y -NH enlazadas de 2500 a 3500 cm⁻¹, disminución de intensidad de la banda carbonilo a 1705 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

15. La bromo-2 (nitro-2 fenil)-1 etanona-1 (P.F. = 54°C) se prepara según el método descrito por H. GEVEKOHT, Ann. Chem. 221, 323 (1883).

EJEMPLO 58

20. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 42,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 38,0 g de bromo-2 (nitro-3 fenil)-1 etanona-1 en 450 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en 500 cm³ de acetato de etilo, se obtienen 34,7 g de hidroxil-4 (nitro-3 fenil)-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 155°C.

25. La bromo-2 (nitro-3 fenil)-1 etanona-1 (P.F. = 90°C) se prepara según el método descrito por H. KORTEN y R. SCHOLL, Chem. Ber., 34, 1901 (1901).

EJEMPLO 59

30. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 42,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 38,0 g de bromo-2 (nitro-4 fenil)-1 etanona-1 en 450 cm³ de acetonitrilo

anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en 500 cm³ de acetato de etilo, se obtienen 32,8 g de hidroxil-4 (nitro-4 fenil)-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 160°C.

5. EJEMPLO 60

Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 46,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 35,2 g de bromo-2 (tienil-2)-1 etanona-1 en 320 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 20 y 25°C. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20°C. Tras recristalización en 180 cm³ de acetonitrilo se obtienen 32,2 g de piridil-2 ditiocarbamato de oxo-2 (tienil-2)-2 etilo que funde a 131°C.

10. La bromo-2 (tienil-2)-1 etanona-1 (P.E._{0,05} = 112-114°C) se prepara según el método descrito por N.P. BUU-HOI y NGUYEN-HOAN, Rec. Trav. Chim., 68, 441 (1949).

15.

EJEMPLO 61

Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 40,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 26,3 g de bromo-2 ciclohexanona en 300 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 18 y 25°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras recristalización en 250 cm³ de etanol, se obtienen 23,4 g de hidroxil-3 (piridil-2)-3 perhidrobenzotiazolona-2 que funde a 155°C.

20.

La bromo-2 ciclohexanona (P.E.₂₅ = 110-120°C) se prepara según el método descrito por H.C. BROWN y coll., J. Am. Chem. Soc. 90, 6218 (1968).

25.

EJEMPLO 62

Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 54,2 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 38,9 g de bromo-2 indanona-1 en 350 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C.

30.

La reacción se prosigue durante 45 minutos a 20°C. Tras recristalización en 1250 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 38,9 g de hidroxil-3a(piridil-2)-3 tetrahidro-3,3a,8,8a 2H-indeno[1,2-d]tiazolona-2 que funde a 160°C.

5. Cuando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 10-15 % de piridil-2 ditiocarbamato de (oxo-1 indanilo-2) (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹). Esta banda no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

10. La bromo-2 indanona-1 (P.F. = 40°C) se prepara según el método descrito por W.S. JOHNSON y W.E. SHELBERG, J. Am. Chem. Soc. 67, 1745 (1945).

EJEMPLO 63

15. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 79,8 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 66,2 g de bromo-2 tetralona-1 en 750 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20°C. Tras recristalización en 1 litro de acetonitrilo, se obtienen 64,5 g de hidroxil-9b (piridil-2)-1 tetrahidro-3a,4,5,9b 1H-nafto[1,2-d]tiazolona-2 que funde a 125°C.

20. Cuando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 20 % de piridil-2 ditiocarbamato de (oxo-1 tetrahidro-1,2,3,4 naftilo-2) (banda carbonilo a 1685 cm⁻¹). Esta banda no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

25. La bromo-2 tetralona-1 (P.F. = 40°C) se prepara según el método descrito por A.L. WILSON y J.A. JOHNSON, J. Am. Chem. Soc. 68, 86 (1946).

EJEMPLO 64

30. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 21,5 g

- de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 8,5 g de cloro-1 pentanona-2 en 175 cm³ de acetonitrilo anhidro a 30°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-30°C. El producto se purifica por cromatografía sobre 150 g de sílice (0,06-0,20 mm) repartida en una columna de 2,8 cm de diámetro. Se eluye con una mezcla formada por 480 cm³ de ciclohexano y de 120 cm³ de acetato de etilo que se elimina, a continuación con una mezcla formada por 1040 cm³ de ciclohexano y de 360 cm³ de acetato de etilo que se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. Tras recristalización del producto purificado (16,5 g) en una mezcla formada por 30 cm³ de acetonitrilo y 60 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 10,6 g de (cloro-5 piridil-2)-3 hidroxil-4 propil-4 tiazolidinona-2 que funde a 93°C.
- 5.
- 10.
15. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 2 a 3 % de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de oxo-2 pentilo (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto se examina entre láminas en vaselina.
20. EJEMPLO 65
- Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 14,4 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 6,35 g de cloro-1 hexanona-2 en 120 cm³ de acetonitrilo anhidro a 30°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-30°C.
25. El producto se purifica por cromatografía sobre 150 g de sílice (0,06-0,20 mm) distribuida en una columna de 2,8 cm de diámetro. Se eluye con una mezcla formada por 320 cm³ de ciclohexano y 80 cm³ de acetato de etilo que se elimina, a continuación con una mezcla formada por 1480 cm³ de ciclohexano y 520 cm³ de acetato de etilo que se evapora bajo presión reducida
- 30.

5. (20 mm de mercurio) a 50°C. Tras recristalización del producto purificado (12,5 g) en una mezcla formada por 10 cm³ de acetonitrilo y 100 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 9,2 g de butil-4 (cloro-5 piridil-2)-3 hidroxil-4 tiazolidinación-2 que funde a 85°C.

Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 2 a 3 % de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de oxo-2 hexilo (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹).

10. Esta forma no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

EJEMPLO 66

15. Se opera como en el ejemplo 3 pero a partir de 22,9 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 11,0 g de cloro-2 ciclopentil-1 etanona-2 en 180 cm³ de acetonitrilo anhidro a 30°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-30°C. Tras recristalización en 240 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 21,4 g de (cloro-5 piridil-2)-3 ciclopentil-4 hidroxil-4 tiazolidinación-2 que funde a 147°C.

20. Cuando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 5 a 8 % de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de ciclopentil-2 oxo-2 etilo (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹). No se observa esta banda cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

EJEMPLO 67

25. Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 61,1 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 34,5 g de cloro-2 (fluor-4 fenil)-1 etanona-1 en 600 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20°C. Tras recristalización en 300 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 30,4 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de (fluor-4 fe-
- 30.

nil)-2 oxo-2 etilo que funde a 146°C.

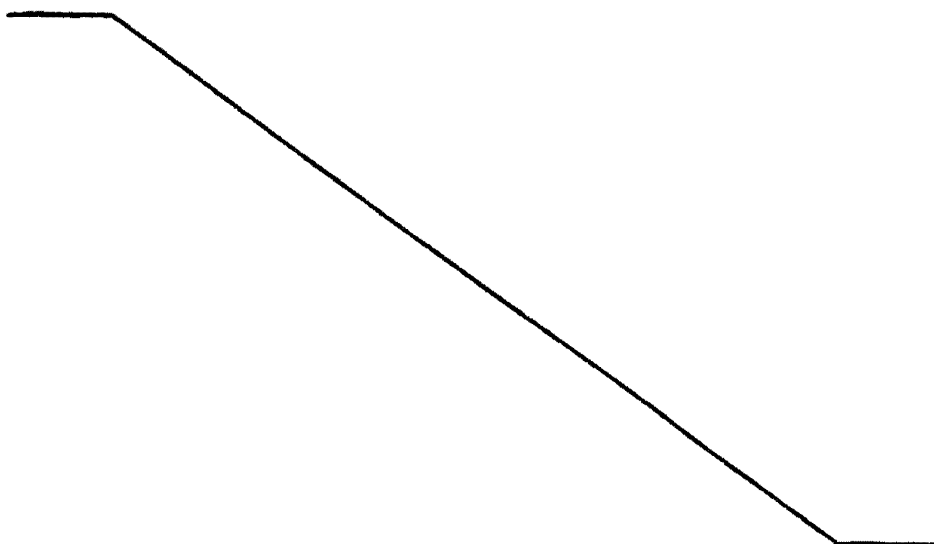
5. Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 80 % de (cloro-5 piridil-2)-3 (fluor-4 fenil)-4 hidroxil-4 tiazolidinona-2 (disminución de intensidad de la banda carbonilo a 1685 cm^{-1}). Esta forma no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

EJEMPLO 68

10. Se opera como en el ejemplo 16 pero a partir de 38,2 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 28,6 g de bromo-2 (metoxi-4 fenil)-1 etanona-1 en 500 cm^3 de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20°C. Tras recristalización en 1000 cm^3 de acetonitrilo se obtienen 38,1 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de (metoxi-4 fenil)-2 oxo-2 etilo que funde a 159°C.

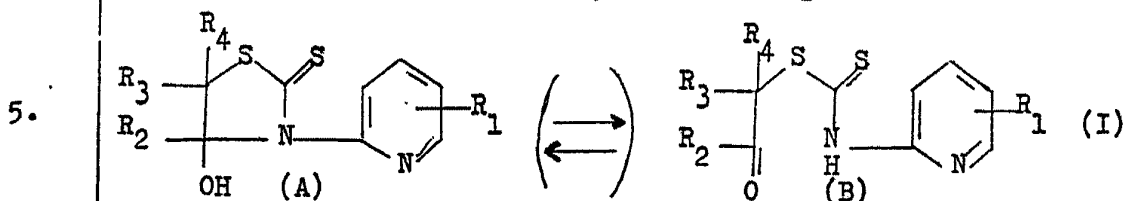
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

20.



REIVINDICACIONES

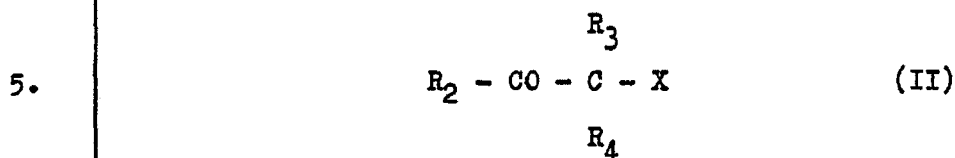
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de hidroxí-4 tiazolidinona-2, de fórmula general:



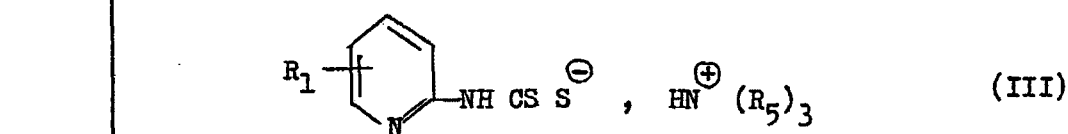
en la que:

10. R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno situado en la posición -4, -5 ó -6,
15. R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono sustituido (por 1 a 3 átomos de halógeno o por un radical fenilo, hidroxí, alquiloxi, alquiltio, carboxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquiloxi, alquiloxicarbonilalquiltio, aciloxi, aciloxi alquiloxi o aciloxi alquiltio), un radical cicloalquilo que contenga de 3 a 6 átomos de carbono, un radical ciclohexenilo, un radical fenilo (eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo, alquiloxi, hidroxí o nitro), un radical tienilo-2 o un radical alquiloxicarbonilo,
20. R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aciloalquilo, alquiloxicarbonilalquilo o alquiloxicarbonilo, o forma con R_2 un radical alquilenó que contenga 3 ó 4 átomos de carbono en cuya cadena 2 átomos de carbono adyacentes pueden formar parte de un ciclo bencénico y
25. R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, entendiéndose que los radicales y porciones alquilos y acilos citados anteriormente son rectos o ramificados y que, salvo
30. mención especial, contienen de 1 a 4 átomos de carbono, y even-

tualmente sus sales cuando R_2 representa un radical carboxialquilo caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula general:



en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados correspondientes y X representa un átomo de halógeno, sobre un ditiocarbamato de fórmula general:



15. en la que R_1 tiene el significado correspondiente y los símbolos R_5 , que son idénticos o diferentes, representan cada uno un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y a continuación se transforma eventualmente el producto obtenido en sal de adición con una base nitrogenada o en sal metálica cuando R_2 representa un radical carboxialquilo.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar el ditiocarbamato de fórmula general (III) sobre un producto de fórmula general (II) en la que:

25. R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno situado en posición -4, -5 ó -6,
 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o fenilo y
 R_3 y R_4 , idénticos, representan cada uno un átomo de hidrógeno
30. o un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un ditiocarbamato de fórmula general (III) sobre un producto de fórmula general (II) en la que:

5. R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno situado en posición -4, -5 ó -6,
- R_2 representa un radical alquilo que contenga de 5 a 8 átomos de carbono, un radical metilo sustituido (por 1 a 3 átomos de halógeno o por un radical hidroxilo, alquiloxi, alquiltio, carboxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquiloxi, alquiloxicarbonilalquiltio, aciloxi, aciloxialquiloxi o aciloxialquiltio), un radical alquilo que contenga de 2 a 4 átomos de carbono sustituido (por 1 a 3 átomos de halógeno o por un radical fenilo, hidroxilo, alquiloxi, alquiltio, carboxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquiloxi, alquiloxicarbonilalquiltio, aciloxi, aciloxialquiloxi o aciloxialquiltio), un radical cicloalquilo que contenga de 3 a 6 átomos de carbono, ciclohexenilo, fenilo sustituido (por un átomo de halógeno o por un radical alquilo, alquiloxi, hidroxilo o nitro), un radical tienilo-2 o alquiloxicarbonilo y R_3 y R_4 , idénticos representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono o
10. R_2 se define como en la reivindicación 1,
15. R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y
20. R_3 representa un radical alquilo diferente de R_4 , aciloxialquilo, alquiloxicarbonilalquilo o alquiloxicarbonilo o forma, con R_2 un radical alquilenilo que contenga 3 ó 4 átomos de carbono en cuya cadena 2 átomos de carbono adyacentes pueden formar parte de un ciclo bencénico.

30. 4.- Procedimiento para la obtención de derivados de

la hidroxi-4 tiazolidinona-2, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 49 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

- 2 JUN. 1978

Madrid,

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

J. M. GONZÁLEZ DOMÍNGUEZ
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

