



ESPAÑA

5 DIC. 1978

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

ES

11
21

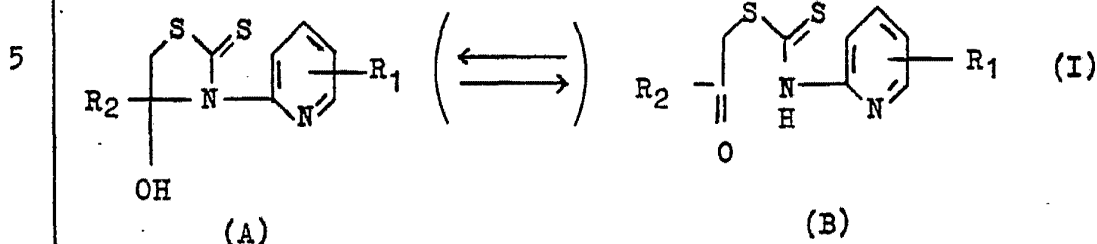
NUM. 469890 A1

FECHA DE PRESENTACION
16 MAYO 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
78 12187			25 de abril de 1978			FRANCIA		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
			C07D/A61K					
64 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, Paris 8ème, Francia.								
72 INVENTOR (ES)								
Jean-Dominique BOURZAT, Daniel FARGE, André LEGER, Gérard PONSINET.								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE								
GOMEZ-ACEBO								

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de la hidróxi-4 tiazolidinación-2 de fórmula general:



a su preparación y a las composiciones que les contienen.

10 En la fórmula general (I) R_1 representa un radical alquilo recto o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en posición -4, -5 ó -6, y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo recto o ramificado que contenga de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Los productos según la invención pueden presentarse en una de sus 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 indicará a continuación.

20 Esta existencia de dos formas (IA) y (IB) de las hidróxi-4 tiazolidinación-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).

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

R_1 se define como precedentemente,

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que

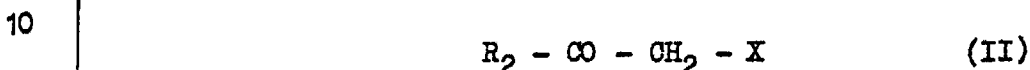
30 contiene de 1 a 4 átomos de carbono, siendo estos átomos de

carbono solamente primarios o secundarios.

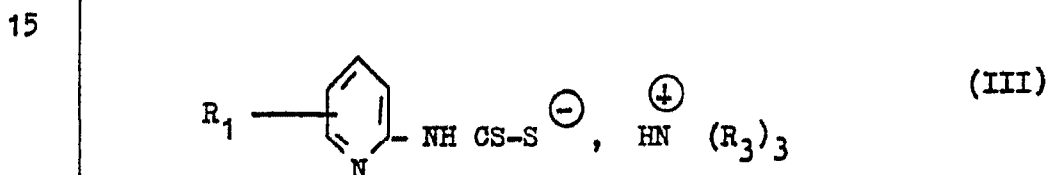
Generalmente la fórmula general (IB) corresponde a la forma preponderante, en estado cristalizado, de los productos para los cuales:

- 5 R₁ se define como precedentemente,
- R₂ representa un radical terciobutilo.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por acción de una alfa-halogeno-cetona (que puede prepararse in situ), de fórmula general:



en la que R₂ se define como precedentemente y X representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo o de cloro, sobre un ditiocarbamato de fórmula general:

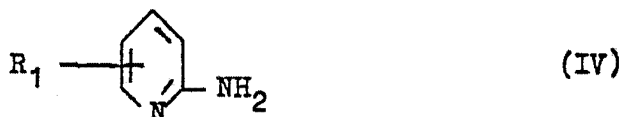


en la que R₁ se define como precedentemente y los símbolos R₃ (que son idénticos o diferentes) representan cada uno un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico (tal como dimetilformamida o el acetonitrilo) en agua o en un medio hidroorgánico (por ejemplo en una mezcla de agua-dimetilformamida o agua-acetonitrilo) a una temperatura comprendida entre -10 y +50°C.

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

la general:



5 en la que R₁ se define como precedentemente, o según el método descrito por D.B. CAPPS en la patente US 3 726 880.

Las alfa-halogenocetonas de fórmula general (II) pueden prepararse por aplicación de diversos métodos generales descritos en la literatura, que son tomados más en detalle en
10 los ejemplos.

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

15 Los nuevos productos según la invención presentan propiedades farmacológicas que justifican su utilización como agentes anti-ulcerosos.

Estos productos se han mostrado activos en caso de la rata a dosis comprendidas entre 10 y 100 mg/kg p.o. en la técnica de ROSSI y coll., C.R. Soc. Biol., 150, 2 124 y algunos
20 de ellos se han mostrado activos a dosis de 5 a 100 mg/Kg p.o. en la técnica de SHAY y coll., Gastroenterology, 5, 43 (1945).

Su toxicidad aguda en caso del ratón está comprendida entre 300 y 900 mg/kg, o superior a 900 mg/kg, por vía oral.

25 Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como la invención puede ser puesta en práctica.

EJEMPLO 1

A una solución de 51,5 g de (metil-6 piridil-2) di-tiocarbamato de trietilamonio en 225 cm³ de agua destilada se añaden, a 30°C máximo, 28,4 g de una solución acuosa al 50 %
30 (en peso) de cloroacetaldehído. La reacción se prosigue duran

te 2 horas a 20-30°C. Los cristales formados se separan por filtración, se lavan en 5 veces por 125 cm³ en total de agua destilada y se secan al aire a 20°C. El producto obtenido (37,0 g; P.F. = 127°C) se disuelve en una mezcla de 600 cm³ de cloroformo y de 300 cm³ de éter etílico; la solución orgánica se lava 3 veces por 450 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio, se trata por 1 g de negro decolorante y se evapora. Los cristales obtenidos (34,0 g; P.F. = 128°C) se disuelven en 240 cm³ de etanol hirviendo. Tras 2 horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan 2 veces por 30 cm³ en total de etanol helado y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 50°C. Se obtienen 28,8 g de hidroxil-4 (metil-6 piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 128°C.

El (metil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio se prepara según el método descrito por E.B. KNOTT, J. Chem. Soc. 1644-49 (1956).

EJEMPLO 2

A una solución de 50,0 g de (metil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio en 250 cm³ de dimetilformamida se añaden, entre 15 y 23°C, 13,9 cm³ de cloroacetona. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20-23°C. Tras filtración y evaporación de la dimetilformamida bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 45°C, el aceite residual se disuelve en 500 cm³ de acetato de etilo; la solución orgánica se lava por 100 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio, se trata por 2 g de negro decolorante y se evapora. Los cristales obtenidos (38,0 g; P.F. = 150-153°C) se disuelven en 520 cm³ de etanol hirviendo. Tras 2 horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan en 2 veces por

80 cm³ en total de etanol helado y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 45°C. Se obtienen 24,9 g de hidroxil-4 metil-4 (metil-6 piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 156°C.

5 EJEMPLO 3

Se opera como en el ejemplo 1 pero a partir de 71,0 g de (metil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 26,6 g de cloro-1 butanona-2 en 300 cm³ de agua destilada a 20°C. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20°C. Tras recristalización en 250 cm³ de etanol, se obtienen 45,0 g de etil-4 hidroxil-4 (metil-6 piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 118°C.

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 4

A una suspensión de 28,5 g de (metil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio en 200 cm³ de acetonitrilo anhidro se añaden, entre 15 y 25°C, 1 g de cloro-1 pentanona-2. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. El clorhidrato de trietilamina insoluble es eliminado por filtración y lavado 2 veces por 60 cm³ en total de éter etílico. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El aceite residual se disuelve en una mezcla de 100 cm³ de éter etílico y de 50 cm³ de cloruro de metileno; la solución orgánica se lava 2 veces por 100 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Los cristales obtenidos (25,4 g; P.F. a aproximadamente 70°C) se disuelven en 500 cm³ de ciclohexano hirviente y la solución hirviente se filtra. Tras 1 hora de refrigeración hacia 10°C,

los cristales formados se separan por filtración, se lavan 2 veces por 120 cm³ en total de ciclohexano refrigerado a 10°C, y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen 21,6 g de hidroxil-4 (metil-6 piridil-2)-3 propil-4 tiazolidinación-2 que funde a 83°C.

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).

EJEMPLO 5

Se opera como en el ejemplo 4 pero a partir de 18,5 g de (metil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 7,9 g de cloro-1 metil-3 butanona-2 en 200 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en una mezcla de 340 cm³ de óxido de isopropilo y de 90 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 10,1 g de hidroxil-4 isopropil-4 (metil-6 piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 140°C.

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

EJEMPLO 6

Se opera como en el ejemplo 4 pero a partir de 34,2 g de (metil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 16,1 g de cloro-1 hexanona-2 en 320 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 20 y 25°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras recristalización en 600 cm³ de ciclohexano, se obtienen 28,3 g de butil-4 hidroxil-4 (metil-6 piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 80°C.

La cloro-1 hexanona-2 (P.E.₂₅ = 80-81°C) se prepara según el método descrito por H. ERLIENMEYER y J. P. JONG, Helv.

Chim. Acta, 32, 35 (1949).

EJEMPLO 7

Se opera como en el ejemplo 4 pero a partir de 28,5 g de (metil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de
5 13,4 g de cloro-1 metil-4 pentanona-2 en 200 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 20 y 25°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras recristalización en 390 cm³ de óxido de isopropilo se filtra la solución hirviente y se obtienen 16,8 g de hidroxil-4 isobutil-4 (metil-6 piridil-2)-3 tiazolidinatio-
10 na-2 que funde a 95°C.

Quando el producto es examinado en I.R. en solución en tetracloruro de carbono se observa aproximadamente 5 a 10 % de (metil-6 piridil-2) ditiocarbamato de metil-4 oxo-2 pentilo (banda carbonilo a 1710 cm⁻¹). Esta forma no se detecta duran-
15 te el examen del producto entre láminas de vaselina.

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 8

A una suspensión de 64,0 g de (metil-6 piridil-2) di-
20 ttiocarbamato de trietilamonio en 600 cm³ de acetonitrilo anhidro se añaden, a 20°C máximo, 40,0 g de bromo-1 dimetil-3,3 butanona-2. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. El bromhidrato de trietilamina insoluble se elimina por filtración
25 y se lava por 50 cm³ de acetonitrilo. Las fases orgánicas se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 45°C. El aceite residual se trata con 1200 cm³ de éter etílico. Tras 1 hora a 20°C, la solución eterea se filtra, se lava 2 veces por 400 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto obtenido (60,0 g)
30

se disuelve en 870 cm³ de óxido de isopropilo hirviente y la solución hirviente se filtra. Tras 1 hora de refrigeración a 2°C, los cristales formados son separados por filtración, se lavan 2 veces por 100 cm³ en total de óxido de isopropilo y se secan bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen 44,1 g de (etil-6 piridil-2) ditiocarbamato de dimetil-3,3 oxo-2 butilo que funde a 80°C.

EJEMPLO 9

Se opera como en el ejemplo 1 pero a partir de 43,5 g de (etil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 13,4 g de cloroacetona en 220 cm³ de agua destilada a 30°C máximo. La reacción se prosigue durante 3 horas a 20-30°C. Tras recristalización en 120 cm³ de etanol se obtienen 25,5 g de (etil-6 piridil-2)-3 hidroxil-4 metil-4 tiazolidinona-2 que funde a 122°C.

El (etil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio puede ser preparado de la forma siguiente:

A una solución de 27,0 g de amino-2 etil-6 piridina en 60 cm³ de trietilamina anhidra, se añade, a 25°C, una solución de 17,5 cm³ de sulfuro de carbono en 19,5 cm³ de acetonitrilo anhidro. Tras 20 horas de agitación a 20°C, se agregan 250 cm³ de éter anhidro. Tras 1 hora de refrigeración a 2°C, los cristales se separan por filtración, se lavan 3 veces por 240 cm³ en total de éter anhidro y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 42,0 g de (etil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio que funde a 75°C.

La amino-2 etil-6 piridina se prepara según el método descrito por S. J. CHILDRESS y J. V. SCUSI, J. Org. Chem., 23, 68 (1958).

EJEMPLO 10

Se opera como en el ejemplo 4 pero a partir de 72,0 g de (etil-6 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 25,5 g de cloro-1 butanona-2 en 400 cm³ de acetonitrilo anhidro a 25°C máximo. La reacción se prosigue durante 4 horas a 20-25 °C. El producto se purifica por cromatografía sobre 470 g de sílice (0.063-0,200 mm) contenidos en una columna de 3,8 cm de diámetro, eluyendo con 5 litros de cloroformo. El producto cromatografiado (43,0 g) se recrystaliza en 120 cm³ de etanol. Se obtienen 37,2 g de etil-4 (etil-6 piridil-2)-3 hidróxi-4 tiazolidinación-2 que funde a 84°C.

EJEMPLO 11

Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 100,0 g de (metil-4 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 32,3 g de cloroacetona en 450 cm³ de dimetilformamida entre 10 y 15°C. La reacción se prosigue durante 90 minutos a 15-20°C. Tras recrystalización en una mezcla de 250 cm³ de etanol y de 250 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 49,0 g de hidróxi-4 metil-4 (metil-4 piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 119°C.

La (metil-4 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio (P.F. = 100°C) se prepara según el método descrito por E.B. KNOTT, J. Chem. Soc., 1644-49 (1956).

EJEMPLO 12

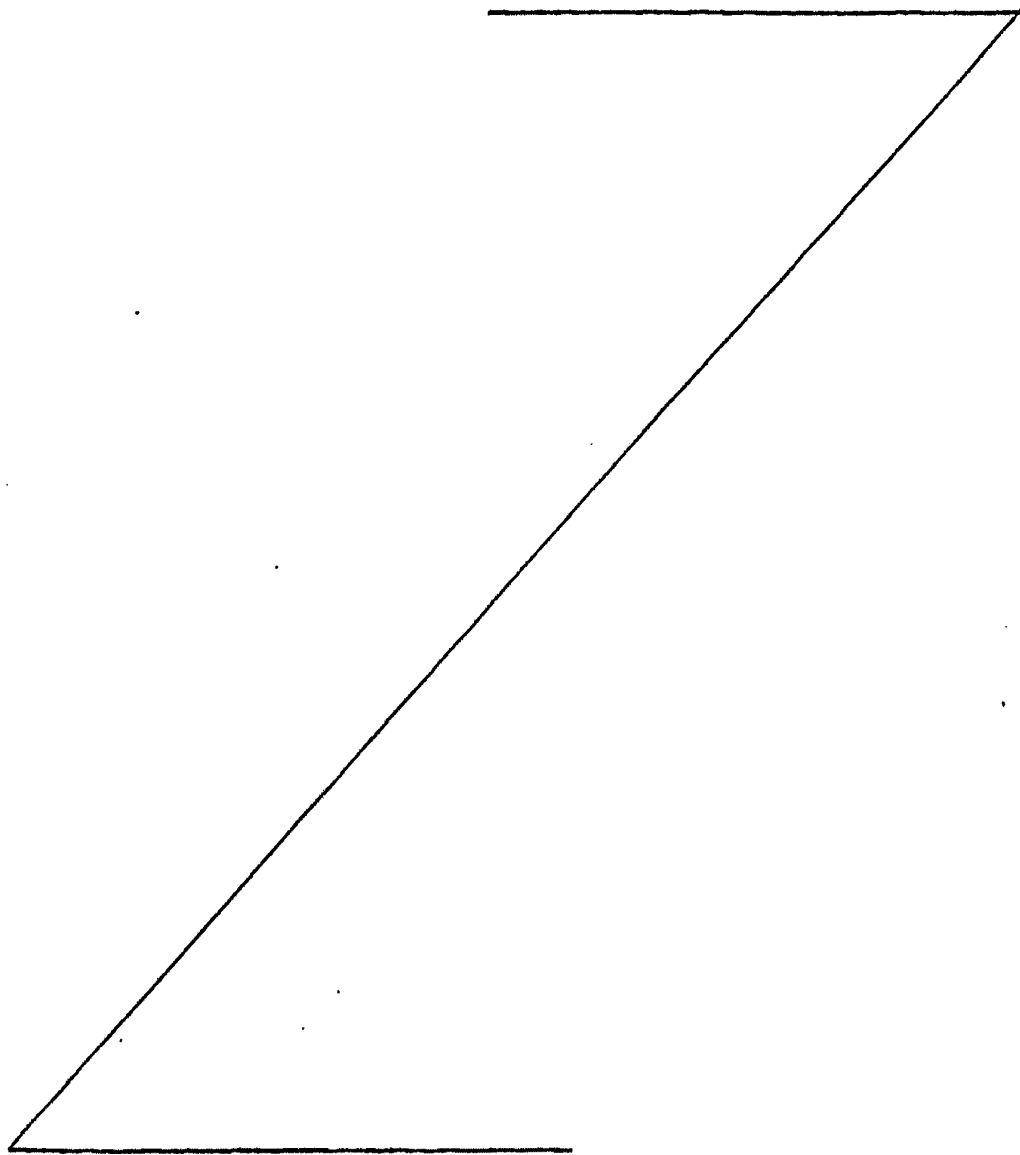
Se opera como en el ejemplo 2 pero a partir de 75,0 g de (metil-5 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 20,9 cm³ de cloroacetona en 340 cm³ de dimetilformamida a 20°C máximo. La reacción se prosigue durante 16 horas a 20°C. Tras recrystalización en una mezcla de 100 cm³ de etanol y de 150 cm³ de óxido de isopropilo, se obtienen 45,1 g de hidróxi-4 metil-4

(metil-5 piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 113^oC.

El (metil-5 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamnio (P.F. = 115^oC) se prepara según el método descrito en la solicitud de patente alemana 2 508 891.

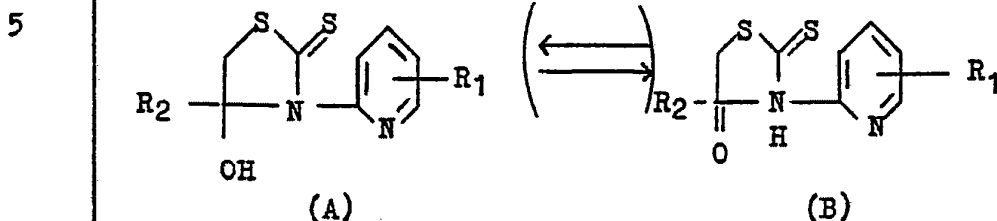
5

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



REIVINDICACIONES

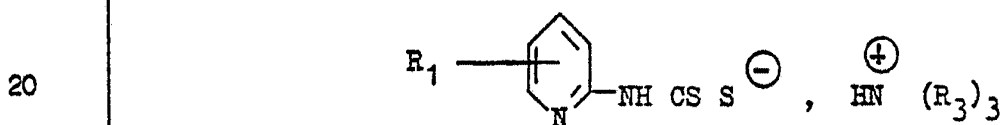
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la hidroxí-4 tiazolidinona-2, de fórmula general:



10 en la que R₁ representa un radical alquilo recto o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en posición -4, -5 ó -6, y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo recto o ramificado que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar una alfa-halogenocetona de fórmula general:



sobre un ditiocarbamato de fórmula general:



25 en la que R₁ y R₂ tienen los significados correspondientes, X representa un átomo de halógeno y los símbolos R₃, que son idénticos o diferentes, representan cada uno un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la hidroxí-4 tiazolidinación-2, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid: Mayo 1978

RHONE-POULENC INDUSTRIES
J. M. GOMEZ ACEBU Y PARRA
p. p. Firmados J. Santos Diaz

