



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

(11) NÚMERO	485052	(10) A2
(12) FECHA DE PRESENTACION	- 2 NOV. 1978	

1er CERTIFICADO DE ADICION

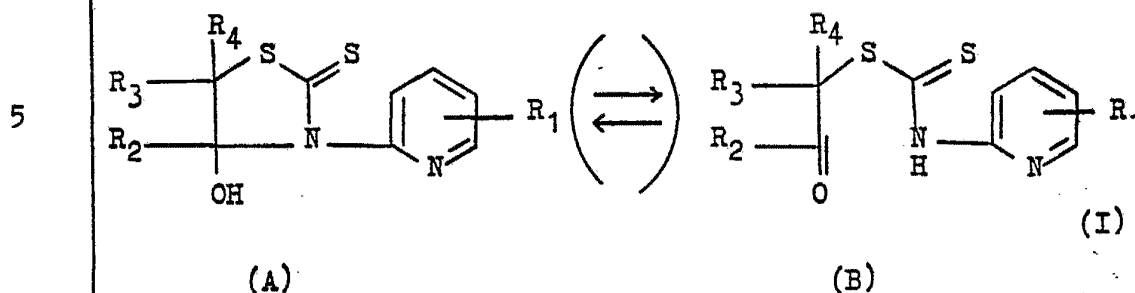
(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
78 31039	2 de noviembre de 1.978	FRANCIA
79 22793	12 de septiembre de 1.979	FRANCIA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(51) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	COD 417104, 213175 //A61K 31144	469.883

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No.469.883 concedida el 13 de junio de 1.979, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LA HIDROXI-4 TIAZOLIDINATONA-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
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

En la patente principal se han descrito derivados de la hidroxí-4 tiazolidinación-2, de fórmula general:



10 en la que: R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno situado en la posición -4, -5 ó -6, 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, alquiloxi-carbonilo, alquiloxicarbonilalquiloxi, alquiloxicarbonilalquiltio, aciloxi, aciloxialquiloxi o aciloxialquiltio), 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 alquiloxi-carbonilo; R_3 representa un átomo de hidrógeno, 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 adyacente pueden formar parte de un ciclo bencénico; y 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 mención especial, contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

15

20

25

30

Los productos de fórmula (I) pueden presentarse 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.

Esta existencia de dos formas (IA) y (IB) de las hidroxi-4 tiazolidinaciones-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:

(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, hidroxilo, alquiloxi, alquiltio, carboxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquiloxi, alquiloxicarbonilalquiltio, aciloxi, aciloxialquiloxi, aciloxialquiltio),

un radical alquilo que contenga de 5 a 8 átomos de carbono recto o 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

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

(b) R_2 representa 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 hidroxil o en posición -3 por un radical alquilo) y - bien R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aciloxialquilo, alquiloxicarbonilalquilo o alquiloxicarbonilo, o 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,

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,

R_4 representa un radical alquilo y

R_1 representa un átomo de halógeno.

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, hidroxil, alquiloxi, alquiltio, carbonil, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquiloxi, alquiloxicarbonilalquiltio, aciloxil, aciloxialquiloxi, aciloxialquiltio), un radical fenilo sustituido (en posición -2 por un radical hidroxil, alquilo o nitro, o en posición -4 por un radical alquilo o alquiloxi) o un radical tienilo-2,

R_3 tiene los significados dados precedentemente con excepción

de formar con R₂ un radical alquilenno asociado o no a un ciclo bencénico y

R₄ y R₁ tienen los significados dados precedentemente;

(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 hidroxilo, o en posición -3 por un radical alquilo),

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aciloxialquilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquiloxicarbonilo, o forma con R₂ un radical alquilenno que contenga 3 ó 4 átomos de carbono en cuya cadena 2 átomos de carbono adyacentes forman parte de un ciclo bencénico,

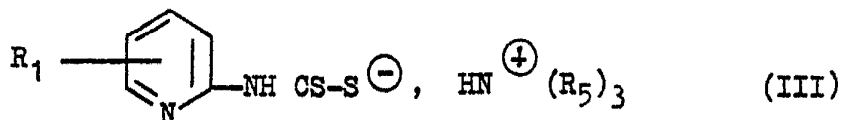
R₁ representa un átomo de halógeno y

R₄ representa un átomo de hidrógeno.

Según la patente principal los 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 es un radical carboxialquilo), sobre un ditiocarbamato de fórmula general:

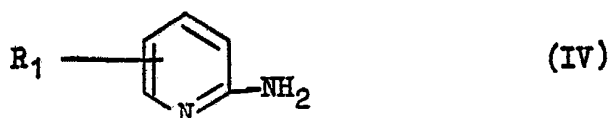


en la que R₁ se define como precedentemente y los símbolos R₅ (que son idénticos o diferentes) representan cada uno un radi-

cal alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono.

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°C.

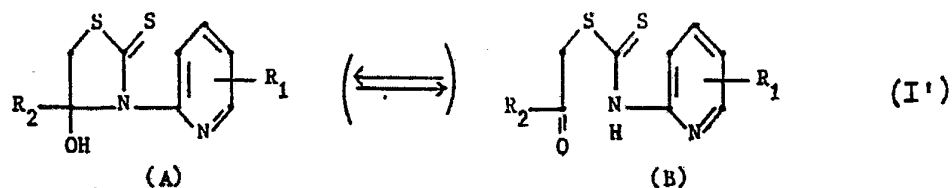
Los ditiocarbamatos de fórmula general (III) pueden obtenerse, según el método descrito por E.B. KNOTT, J. Chem. Soc. 1644-9 (1956), por acción del sulfuro de carbono en presencia de una amina terciaria sobre una amino-2 piridina de fórmula general:



en la que R₁ se define como precedentemente, o según el método descrito por D. B. CAPPS en la patente US 3.726.880.

Los productos según la patente principal, y eventualmente sus sales, son particularmente activos como antihelmínticos de espectro amplio sobre los nematodos.

La presente adición tiene por objeto un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la tiazolidina de fórmula general (I) en la que R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno, es decir de fórmula general:



y eventualmente sus sales.

En la fórmula general (I') R₁ se define según la patente principal y R₂ representa:

un radical alquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, sustituido en posición diferente de la -1 por un radical amino, alquilamino, dialquilamino (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene eventualmente otro heteroátomo elegido de entre un átomo de nitrógeno secundario o terciario, el oxígeno o el azufre), carbamoilo, alquil carbamoilo, dialquilcarbamoilo (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene eventualmente otro heteroátomo elegido de entre un átomo de nitrógeno secundario o terciario, el oxígeno o el azufre), o cianoc, dialquinoximetilo, bis(alquiltio)metilo, alquilsulfonilmetilo, feniltiommetilo, fenil-1 ciclopropilo, metil-1 ciclohexilo, fenilo sustituido (por un radical amino en posición -2 o por dos radicales idénticos elegidos de entre hidroxil, metilo ó metoxil), naftilo-1, heterocíclico (elegido de entre ditiolano-1,3 il-2, dihidro-5,6 ditiino-1,4 il-2, tienilo-3 ó pirídilo-2, -3 ó -4), alcancóilo o benzóilo, entendiéndose que las porciones alquilo y el radical alcancóilo citadas anteriormente son rectas o ramificadas y que, salvo mención especial, contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Los productos según la presente adición pueden presentarse en una de las formas (I'A) ó (I'B), o como una mezcla en equilibrio de estas dos formas en función de parámetros internos (radicales R_1 y R_2) ó externos (en particular presencia de un disolvente), como se mostrará a continuación.

Generalmente la fórmula general (I'A) corresponde a la forma preponderante, en estado cristalino, de los productos

para los cuales:

a) R_1 se define según la patente principal y

5 R_2 representa un radical alquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono sustituido según la definición dada precedentemente, un radical dialquinoximetilo, alquilsulfonilmetilo, feniltiometilo, fenilo disustituido por radicales metilo o metoxi, alcanoil o benzoilo, o bien

b) R_1 representa un átomo de hidrógeno y

10 R_2 representa un radical amino-2 fenilo, ditiolano-1,3 il-2, tienilo-3 ó piridilo-2 ó -4.

Generalmente la fórmula general (I'B) correspondé a la forma preponderante, en estado cristalizado, de los productos para los cuales:

a) R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno situado en -4, -5 ó -6, y

15 R_2 representa un radical fenil-1 ciclopropilo, metil-1 ciclohexilo, dihidroxifenilo, naftilo-1, bis(alquiltio)metilo, dihidro-5,6 ditiino-1,4 il-2 o piridilo-3, o bien

b) R_1 representa un átomo de halógeno situado en posición -4, -5 ó -6 y

20 R_2 representa un radical amino-2 fenilo, ditiolano-1,3 il-2, tienilo-3 o piridilo-2 ó -4.

Según la adición, los nuevos productos de fórmula general (I') pueden obtenerse según el método descrito en la patente principal por acción de un compuesto (que puede prepararse in situ) de fórmula general:

25



en la que R_2 se define según la presente adición y X representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo o de cloro, sobre un ditiocarbamato de fórmula general (III).

30

La reacción se efectúa en las condiciones descritas anteriormente en la patente principal para la obtención de los productos de fórmula general (I) a partir de los productos de fórmulas generales (II) y (III).

5 Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse por aplicación de diversos métodos generales descritos en la literatura, que están recogidos mas en detalle en los ejemplos.

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

15 Los nuevos productos según la invención pueden transformarse eventualmente en sales de adición con los ácidos cuando R_2 represente un radical alquilo sustituido \int por un radical amino, alquilamino, dialquilamino (cuyas partes alquilo pueden formar, con el átomo de nitrógeno al cual estan enlazados, el heterociclo definido anteriormente) o dialquilcarbamilo cuyas partes alquilo forman, con el átomo de nitrógeno al cual estan enlazados, un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contenga otro átomo de nitrógeno, secundario o terciario \int o amino-2 fenilo. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los productos sobre los ácidos en los disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, cetonas, éteres o disolventes clorados.
20 La sal formada precipita tras concentración eventual de su solución; se separa por filtración o decantación.

25 Los nuevos productos según la invención, y eventualmente sus sales, son particularmente activos como antihelmínticos de espectro amplio sobre los nematodos.

30 Su actividad ha podido ponerse en evidencia princi-

palmente en el caso del ratón sobre Nematospiroides dubius a dosis comprendidas entre 5 y 200 mg/Kg por vía oral.

5 Además algunos 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 25 y 50 mg/Kg por vía oral por día en el transcurso de un tratamiento de 5 días consecutivos.

10 Algunos se han mostrado igualmente activos en el caso del perro a dosis comprendidas entre 10 y 50 mg/Kg por vía oral sobre Ankylostoma caninum, entre 2,5 y 50 mg/Kg por vía oral sobre Uncinaria Stenocephale y entre 5 y 50 mg/Kg por vía oral sobre Toxocara canis o Toxascaris leonina.

15 La toxicidad de los productos según la presente invención expresada por su dosis letal 50 % (DL₅₀) está comprendida entre 400 mg/Kg y un valor superior a 1000 mg/Kg por vía oral en el caso del ratón.

20 Son de un interés particular, por su nivel de actividad, los productos de fórmula general (I') para los cuales: R₁ representa un átomo de hidrógeno o de cloro en posición -5 y
R₂ representa un radical alquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono sustituido en posición diferente de la -1 \sphericalangle por un radical dialquilamino, dialquilcarbamoilo (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual estan enlazadas, un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que puede
25 contener eventualmente otro átomo de nitrógeno, secundario o terciario), o ciano \sphericalangle o un radical dialquinoximetilo, bis(alquiltio)metilo, alquilsulfonilmetilo, feniltiommetilo, fenil-1 ciclopropilo, metil-1 ciclohexilo, fenilo sustituido (por un
30 radical amino en posición 2 ó por dos radicales idénticos ele-

gidos de entre hidroxilo o metoxilo), naftilo-1, tienilo-3, piridilo-3 ó -4 o alcanilo, entendiéndose que los radicales alquilo citados anteriormente son rectos o ramificados y que, salvo mención especial, los radicales y porciones alquilo y alcanilo contienen 1 ó 2 átomos de carbono.

Entre estos, son mas especialmente activos sobre Nematospiroides dubius los productos de fórmula general (I') para los cuales:

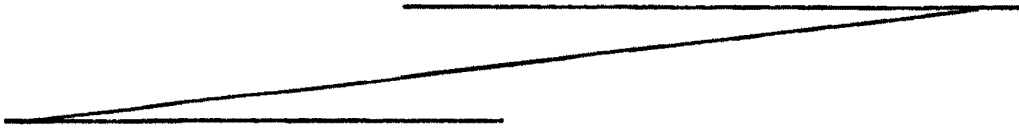
R₁ representa un átomo de hidrógeno o de cloro en posición -5 y

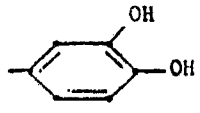

R₂ representa un radical alquilo que contenga 2 ó 3 átomos de carbono sustituido en el extremo de la cadena \angle por un radical dialquilamino, dialquilcarbamoilo (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un heterociclo saturado de 6 eslabones que contiene eventualmente otro átomo de nitrógeno, secundario o terciario), o

ciano, bis(metiltio)metilo, metilsulfonilmetilo, feniltiometilo, fenilo sustituido (por un radical amino en posición-2 o por dos radicales hidroxilo), piridilo-3 ó -4 o acetilo, o bien R₁ representa un átomo de cloro en posición-5 y R₂ representa un radical fenilo-1 ciclopropilo, metil-1 ciclohexilo, naftilo-1 o tienilo-3,

entendiéndose que las porciones alquilo citadas anteriormente contienen 1 ó 2 átomos de carbono.

Entre los productos en la fórmula cuyos símbolos tienen los significados siguientes, son particularmente dignos de interés:



R ₁	R ₂
Cl-5	
H -	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
H -	-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂
Cl-5	
H-	-CH ₂ SO ₂ CH ₃

5

10

Se han mostrado igualmente interesantes sobre la fi-
liariosis de la rata del algodón con Litomosoides carinii, so-
bre macrofiliariosis y microfiliariosis, los productos de fórmu-
la general (I') para los cuales:

15

R₁ representa un átomo de hidrógeno,

R₂ representa un radical alquilo que contenga de 2 a 4 átomos
de carbono sustituido en posición diferente de la -1 \sphericalangle por un
radical dialquilamino, dialquilcarbamoilo (cuyas partes alqui-
lo pueden eventualmente formar, con el átomo de nitrógeno al
cual estan enlazadas, un heterociclo saturado con 5 ó 6 esla-
bones que contenga eventualmente otro átomo de nitrógeno, se-
cundario o terciario), o ciano \sphericalangle o un radical dialquinoximeti-
lo, metilsulfonilmetilo, bis(metiltio)metilo, amino-2 fenilo,
piridil-3 ó -4 ó alcancilo,

20

25

entendiéndose que los radicales alquilo citados anteriormente
son rectos o ramificados y que, salvo mención especial, los ra-
dicales y porciones alquilo y alcancilo contienen 1 ó 2 átomos
de carbono y, entre estos productos, mas especialmente los pro-
ductos para los cuales los radicales tienen los significados

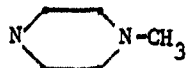


30

siguientes:

5

10

15

R ₁	R ₂
H-	$-(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$
H-	$-(CH_2)_2CON(C_2H_5)_2$
H-	$-(CH_2)_2CO$  $N-CH_3$
H-	$-(CH_2)_2CN$
H-	$-CH(OCH_3)_2$
H-	$-CH(SCH_3)_2$
H-	$-CH_2SO_2CH_3$
H-	
H-	
H-	$-COCH_3$

20

25

30

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

EJEMPLO 1

A una suspensión de 5,42 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 10 cm³ de acetonitrilo anhidro se agrega, entre 18 y 28°C, una solución de 4,90 g de bromo-1 feniltio-3 propanona-2 en 50 cm³ de acetonitrilo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-28°C. El bromhidrato de trietilamina insoluble se elimina por filtración y se lava por 10 cm³ de acetonitrilo. El acetonitrilo se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El aceite residual se disuelve en 50 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 (6,40 g) se disuelve en una mezcla de 16 cm³ de acetato de etilo y 50 cm³ de ciclohexano. La solución se pasa sobre 40 g de sílice MERCK (0,063-0,2 mm) repartida en una columna de 1,7 cm de diámetro. Se eluye con una mezcla de 40 cm³ de acetato de etilo y 100 cm³ de ciclohexano, a continuación con una mezcla de 25 cm³ de acetato de etilo y 75 cm³ de ciclohexano y a continuación con una mezcla de 30 cm³ de acetato de etilo y 70 cm³ de ciclohexano. Se eliminan en primer lugar 250 cm³ de eluato, a continuación se recogen 150 cm³ de eluato que se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C y que se seca bajo presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 5,50 g de hidroxil-4 feniltiometil-4 (piridil-2)-3 tiazolidina-tiona-2.

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

3,4 ppm: singlete (2H)-CH₂-SC₆H₅

3,65 ppm: macizo (2H)-CH₂-heterociclo

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

7,2 ppm: macizo (6H)-C₆H₅ mas -H₅

7,5 ppm: doblete (1H)-H₃ (J = 8)

7,65 ppm: triplete de doblete (1H)-H₄ (J = 8 y 2)

8,35 ppm: doblete de doblete (1H)-H₆ (J = 5 y 2).

El piridil-2 ditiocarbamato de trimetilamonio (P.F. = 95°C) se prepara según el método descrito por E.B. KNOTT, J. Chem. Soc. 1644-49 (1956).

La bromo-1 feniltio-3 propanona-2 (P.F. = 45°C) se prepara por analogía con el método de preparación de la cloro-1 feniltio-3 propanona-2 descrito por V. ROSNATI, Gazz. Chim.Ital.

99, 152-64 (1969).

EJEMPLO 2

5 Se opera como en el ejemplo 1 pero a partir de 121,9 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 88,7 g de bromo-3 dimetoxi-1,1 propanona-2 en 1 litro de acetonitrilo anhidro entre 18 y 22 °C. La reacción se prosigue durante 2 ho-
ras a 20-22 °C. El producto bruto obtenido (98,6 g) se lava con 150 cm³ de metilciclohexano. El producto obtenido (29,4 g; P. F. = 94 °C) se recristaliza en 150 cm³ de una mezcla de ciclohe-
10 xano y de acetato de etilo (1:1), y a continuación una segunda vez en 70 cm³ de la misma mezcla de disolvente. Se obtienen 15,7 g de hidroxil-4 dimetoximetil-4 (piridil-2)-3 tiazolidina-
tiona-2 que funde a 100 °C.

15 La bromo-3 dimetoxi-1,1 propanona-2 puede prepararse por analogía con el método de bromación de cetonas disimétricas descrito por M. GAUDRY y A. MARQUET, Tetrahedron, 26, 5611-35 (1970): tratando 118,0 g de dimetoxi-1,1 propanona-2, en solución en 800 cm³ de metanol, por 160 g de bromo a 5 °C máximo y a continuación dejando proseguir la reacción durante 48 horas
20 a 20 °C, se obtienen 95 g de bromo-3 dimetoxi-1,1 propanona-2 (P.E.₂₀ = 107-116 °C).

EJEMPLO 3

25 Se opera como en el ejemplo 1 pero a partir de 23,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 14,0 g de bromo-1 butanodiona-2,3 en 170 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 18 y 20 °C. La reacción se prosigue durante 4 horas a 20 °C. El producto obtenido (15,0 g) se recristaliza en una mezcla de 250 cm³ de etanol y 80 cm³ de acetato de etilo, a continuación una segunda vez en 85 cm³ de acetonitrilo. Se obtienen 8,5 g
30 de acetil-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinaciona-2 que fun

de a 176°C.

La bromo-1 butanodiona-2,3 (P.E._{0,15} = 35°C) se prepara según el método descrito por M.P. DOERNER en la patente US 2 821 555.

5 EJEMPLO 4

Se opera como en el ejemplo 1 pero a partir de 61 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 29,6 g de cloro-5 oxo-4 pentanonitrilo en 600 cm³ de acetonitrilo anhidro a 2°C máxima. La reacción se prosigue durante 2 horas a 2°C. Tras
10 recristalización en 150 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 44,6 g de [hidroxi-4(piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-4,7]-3 propionitrilo que funde a 126°C.

Se observa, en I.R., 2 a 5 % de piridil-2 ditiocarbamato de ciano-4 oxo-2 butilo, cuando el producto se examina en
15 forma de comprimido con el bromuro de potasio (banda carbonilo a 1720 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

El cloro-5 oxo-4 pentanonitrilo se prepara por acción de 31,2 g de diazometano hacia -10°C, a continuación de 50 cm³
20 de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12N a 10-20°C, sobre 33,0 g de cloruro de ciano-3 propanoilo en 750 cm³ en total de éter. Se obtienen 25,3 g de cloro-5 oxo-4 pentanonitrilo que funde a 68°C.

El cloruro de ciano-3 propanoilo (P.E._{0,2} = 82-84°C) se prepara según el método descrito por L.J. DOLBY, J. Org.
25 Chem. 33, 4510-11 (1968).

EJEMPLO 5

Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 62 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 47,4 g de
30 cloro-5 N,N-dietil oxo-4 pentanamida en 600 cm³ de acetonitrilo

anhidro entre 20 y 25°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras recristalización en 200 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 56,5 g de N,N-dietil [hidroxi-4 (piridil-2)-3 tioxo-2 tiazolidinil-4]propionamida que funde a 125°C.

5 Cuando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 2 a 5 % de piridil-2 ditiocarbamato de dietilaminocarbonilo-4 oxo-2 butilo (banda carbonilo a 1720 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto se examina entre láminas en vaselina.

10 La cloro-5 N,N-dietil oxo-4 pentanamida se prepara por acción de 59 g de dicitclohexilcarbodiimida y de 20,6 g de dietilamina sobre 44,8 g de ácido cloro-5 oxo-4 pentanoico en 770 cm³ de cloruro de metileno a 20-25°C durante 2 horas. Se obtienen 47,6 g de cloro-5 N,N-dietil oxo-4 pentanamida (P.E. 0,2 = 140-145°C).

15 El ácido cloro-5 oxo-4 pentanoico (P.F. = 71°C) se prepara según el método descrito por V.M. RODIONOV y M.A. GUBAREVA, Chem. Abst. 49, 926d (1955).

EJEMPLO 6

20 Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 28,2 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 25,2 g de (cloro-5 dioxo-1,4 pentil)-1 metil-4 piperazina en 300 cm³ de acetonitrilo anhidro a 2°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 2°C. El producto oleaginoso obtenido (32,0 g) se disuelve en 150 cm³ de etanol y se trata por una solución de 10,1 g de ácido fumárico en 30 cm³ de dimetilformamida a 30°C máximo. Tras 2 horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan 3 veces por 25 90 cm³ en total de etanol y se secan bajo presión reducida 30 (0,2 mm de mercurio) a 50°C. Se obtienen 31,5 g de fumarato

de hidroxil-4 [(metil-4 piperazinil-1)-3 oxo-3 propil]-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 150°C.

La (cloro-5 dioxo-1,4 pentil)-1 metil-4 piperazina puede prepararse de la forma siguiente:

5 - preparación del ácido cloro-5 oxo-4 pentanoico (P.F. = 71°C) como se ha descrito en el ejemplo 5;

10 - preparación de 34 g de cloro-5 clorometil-5 dihidro-4,5 3H-furanona-2 (P.E._{0,3} = 88-89°C) por acción de 35,0 g de cloruro de tionilo sobre 36,9 g de ácido cloro-5 oxo-4 pentanoico en 240 cm³ de cloroformo, a la temperatura del reflujo, durante 1 hora 1/2;

15 - preparación de 25,2 g de (cloro-5 dioxo-1,4 pentil)-1 metil-4 piperazina (P.F. = 95°C) por acción de 36,4 g de metil-1 piperazina sobre 30,8 g de cloro-5 clorometil-5 dihidro-4,5 3H-furanona-2 en 300 cm³ de acetona anhidra, a 2°C durante 1 hora.

EJEMPLO 7

20 A una suspensión de 27,1 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 100 cm³ de agua se agrega, a 20°C, una solución de 30,3 g de bromhidrato de bromo-1 dietilamino-4 butanona-2 en 30 cm³ de agua. La reacción se prosigue durante 1 hora a 20°C. Se trata por 1,0 g de negro decolorante, se filtra y se lava por 10 cm³ de agua. El filtrado se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C hasta un volumen residual de aproximadamente 60 cm³.
25 Tras 2 horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan con 10 cm³ de agua helada, 10 cm³ de etanol y se secan bajo presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 45°C. Se obtienen así 18,7 g de bromhidrato de (dietilamino-2
30 etil)-4 hidroxil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a

148°C.

El bromhidrato de bromo-1 dietilamino-2 butanona-2 (P.F. = 80°C) se prepara según el método descrito por C. DJERASSI y Coll., J. Org. Chem. 15, 700-06 (1950).

5 EJEMPLO 8

Se opera como en el ejemplo 1 pero a partir de 52 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 33,1 g de cloro-1 (fenil-1 ciclopropil)-2 etanona-2 en 500 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en 160 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 48,1 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de (fenil-1 ciclopropil)-2 oxo-2 etilo, que funde a 127°C.

Se obtienen 48,0 g de cloro-1 (fenil-1 ciclopropil)-2 etanona-2 (P.E._{0,4} = 106°C; P.F. próximo a 45°C) por acción de 25,2 g de diazometano entre -15 y -5°C, y a continuación 100 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12N entre 0 y 10°C, sobre 48,7 g de cloruro de fenil-1 ciclopropanocarbonilo en 600 cm³ de éter.

El cloruro de fenil-1 ciclopropanocarbonilo (P.E._{0,2} = 82°C) se prepara según el método descrito por A.W. WESTON, J. Am. Chem. Soc. 68, 2347 (1946).

20 EJEMPLO 9

Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 80,5 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 46,0 g de cloro-1 (metil-1 ciclohexil)-2 etanona-2 en 650 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20°C. Tras recristalización en 400 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 66,1 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de (metil-1 ciclohexil)-2 oxo-2 etilo que funde a 102°C.

30 La cloro-1 (metil-1 ciclohexil)-2 etanona-2 (P.E._{0,8} =

= 70-75°C) se prepara según el método descrito por T.A. MAGEE en la patente alemana 2 216 838.

EJEMPLO 10

5 Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 10,9 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 8,6 g de (amino-2 fenil)-1 bromo-2 etanona-1 en 60 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 22 y 28°C. La reacción se prosigue durante 2 ho-
ras a 20-28°C. Tras recristalización en 90 cm³ de acetonitri-
lo, se obtienen 8,4 g de (amino-2 fenil)-4 hidroxil-4 (piridil-
10 -2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 130°C.

15 Cuando el producto es examinado en I.R. en solución clorofórmica, se observa aproximadamente un 30 % de piridil-2 ditiocarbamato de (amino-2 fenil)-2 oxo-2 etilo (banda carbonylo a 1650 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el produc-
to es examinado entre láminas en vaselina.

La (amino-2 fenil)-1 bromo-2 etanona-1 (P.F. = 63°C) se prepara según el método descrito por P. RUGGLI y H. REI-
CHWEIN, *Helv. Chim. Acta* 20, 913 (1937).

EJEMPLO 11

20 Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 40,0 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 24,2 g de cloro-2 (dihidroxil-3,4 fenil)-1 etanona-1 en 450 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se pro-
sigue durante 4 horas a 20°C. Tras recristalización en una
mezcla de 1000 cm³ de acetonitrilo, 500 cm³ de acetato de eti-
lo y 25 cm³ de dimetilformamida, se obtienen 21,0 g de (cloro-
25 5 piridil-2) ditiocarbamato de (dihidroxil-3,4 fenil)-2 oxo-2 etilo que funde a 195°C.

EJEMPLO 12

30 Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 40,0g

de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 33,8 g de bromo-2 (dimetoxi-2,5 fenil)-1 etanona-1 en 450 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 4 horas a 20°C. Tras recristalización en 500 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 35,0 g de (cloro-5 piridil-2)-3 (dimetoxi-2,5 fenil)-4 hidroxil-4 tiazolidinaciona-2 que funde a 168°C.

EJEMPLO 13

Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 18,0 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio y de 15,0 g de bromo-2 (naftil-1)-1 etanona-1 en 250 cm³ de acetonitrilo anhidro a 20°C. La reacción se prosigue durante 4 horas a 20°C. Tras recristalización en una mezcla de 500 cm³ de etanol y 100 cm³ de acetato de etilo, se obtienen 13,0 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de (naftil-1)-2 oxo-2 etilo que funde a 146°C.

Cuando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 90 a 95 % de (cloro-5 piridil-2)-3 hidroxil-4 (naftil-1)-4 tiazolidinaciona-2 (disminución de la intensidad de la banda carbonilo a 1690 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto es examinado entre láminas en vaselina.

La bromo-2 (naftil-1)-1 etanona-1 (P.E._{0,1} = 145 - 155°C) se prepara según el método descrito por C.B. RADCLIFFE y coll., J. Chem. Soc., 2293 (1931).

EJEMPLO 14

A una suspensión de 23,4 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 500 cm³ de nitrometano se agregan 17,2 g de bromo-2 (piridil-4)-1 etanona-1 a 15°C máximo. La reacción se prosigue durante 2 horas a 15-20°C. El nitrometano se eva-

pora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 45°C. El residuo pastoso se lava por 100 cm³ de agua destilada y a continuación por 500 cm³ de acetato de etilo. Los cristales obtenidos (12,0 g; P.F. = 175°C) se purifican por recristalización en una mezcla de 20 cm³ de dimetilformamida y 50 cm³ de etanol. Se obtienen 5,7 g de hidroxil-4 (piridil-2)-3(piridil-4)-4 tiazolidinación-2 que funde a 175°C

Se obtienen 24,1 g de bromo-2 (piridil-4)-1 etanona-1 (P.F. = 190°C) por acción de 16,0 g de bromo sobre una solución de 12,2 g de (piridil-4)-1 etanona-1 en 60 cm³ de metanol entre 18 y 29°C, y a continuación de 50 cm³ de una solución acuosa concentrada de bicarbonato sódico.

EJEMPLO 15

A una suspensión de 38,0 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 260 cm³ de acetonitrilo anhidro se agrega, entre 0 y 5°C, una solución de 38,0 g de bromo-1 metilsulfonil-3 propanona-2 (al 80 %) en 120 cm³ de acetonitrilo anhidro. La reacción se prosigue durante 2 horas a 2°C. El acetonitrilo se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C máximo. El aceite residual se disuelve en 400 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava 4 veces por 600 cm³ en total de agua destilada, se trata por negro decolorante, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El producto obtenido (40 g) se disuelve en 400 cm³ de cloroformo. La solución se cromatografía sobre 400 g de sílice MERCK (0,2 - 0,5 mm) contenida en una columna de 5 cm de diámetro. Se eluye con 4,2 litros de cloroformo que se elimina, a continuación con 1,2 litros de cloroformo que se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. El producto obtenido (20,0 g; F. próxima a 130°C) se purifica por recristalización en 120 cm³ de acetato de etilo. Se obtienen 7,6 g de hidroxil-4 metilsulfonilme-

til-4 (piridil-2)-3 tiazolidinona-2 que funde a 148°C.

La bromo-1 metilsulfonil-3 propanona-2 puede prepararse de la forma siguiente:

5 - preparación del ácido metilsulfonilacético (F. = 114°C) según el método descrito por J.M. CARPENTER y coll., J. Chem. Soc. 2016-22 (1970);

10 - preparación de 36,9 g de cloruro de metilsulfonilacetilo (oleaginoso) por acción de 130 cm³ de cloruro de sulfonilo sobre 32,6 g de ácido metilsulfonilacético hacia 60°C en presencia de 0,3 cm³ de dimetilformamida;

15 - preparación de 38,4 g de bromo-1 metilsulfonil-3 propanona-2 (pastosa; pureza aproximada del 80 %) por acción de una solución de 24,2 g de diazometano en 600 cm³ de éter anhidro sobre una solución de 36,9 cm³ de cloruro de metilsulfonilacetilo en 100 cm³ de cloruro de metileno hacia -10°C, a continuación por acción de 45 cm³ de solución acuosa de ácido bromhídrico al 48 % (d: 1,49) sobre la diazo-1 metilsulfonil-3 propanona-2 formada in situ entre 0 y 20°C.

EJEMPLO 16

20 Se opera como en el ejemplo 15 pero a partir de 40,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de 28 g de cloro-1 bis(metiltio)-3,3 propanona-2 en 400 cm³ de acetonitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 16 horas a 20°C. El producto obtenido (75 g) se disuelve en 25 500 cm³ de acetato de etilo y la solución se lava 2 veces con 200 cm³ en total de agua destilada, se trata por negro decolorante, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora. El producto obtenido (60 g) se disuelve en una mezcla de 300 cm³ de ciclohexano y 200 cm³ de acetato de etilo y la solución se 30 cromatografía sobre 600 g de sílice MERCK (0,2 - 0,5 mm) conte

nida en una columna de 5 cm de diámetro. Se eluye con una mezcla de 900 cm³ de ciclohexano y 600 cm³ de acetato de etilo eliminando el eluato correspondiente, a continuación con una mezcla de 600 cm³ de diclohexano y 400 cm³ de acetato de etilo. Se evapora el segundo eluato bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. El producto obtenido (30 g) se purifica por recristalización en 100 cm³ de óxido de diisopropilo hirviente. Se obtienen así 11 g de piridil-2 ditiocarbamato de bis(metiltio)-3,3 oxo-2 propilo que funde a 127°C.

10 Cuando el producto se examina en I.R. en solución clorofórmica se observa aproximadamente 90 % de hidroxil-4 bis(metiltio)metil-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 (muy notable disminución de intensidad de la banda carbonilo a 1705 cm⁻¹). Esta forma no se detecta cuando el producto se examina entre láminas en vaselina.

15 La cloro-1 bis(metiltio)-3,3 propanona-2 puede prepararse de la forma siguiente:

- preparación del ácido bis(metiltio)-2,2 acético (F. = 77°C) según el método descrito por A. TANANGER, Arkiv.

20 Kemi, Mineral. Geol., 24 A, 10-18 (1947);

25 - preparación de 28,4 g de cloruro de bis(metiltio) acetilo (Eb₂₀ = 105°C) por acción de una solución de 30,4 g de ácido bis(metiltio)2,2 acético en 350 cm³ de éter dietílico anhidro sobre una solución de 19 cm³ de cloruro de oxalilo en 100 cm³ de éter dietílico anhidro en presencia de 1 cm³ de dimetilformamida hacia 0°C;

30 - preparación de 28 g de cloro-1 bis(metiltio)-3,3 propanona-2 (aceite anaranjado no destilable) por acción de una solución de 17,2 g de diazometano en 480 cm³ de éter dietílico anhidro sobre una solución de 28,4 g de cloruro de bis(metil-

tio)acetilo en 50 cm³ de éter dietílico anhidro hacia -30°C y a continuación por acción de 35 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12N sobre la diazo-1 bis(metiltio)-3,3 propanona-2 formada in situ entre 0 y 20°C.

5 EJEMPLO 17

A una solución de 18,4 g de piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio en 150 cm³ de agua destilada se agrega, entre 18 y 22°C una solución de 19,0 g de bromhidrato de bromo-2 (piridil-3)-1 etanona en 350 cm³ de agua destilada. La
10 reacción se prosigue durante 16 horas a 20-22°C. El producto bruto se separa por filtración, se lava 3 veces por 300 cm³ en total de agua destilada y a continuación por 100 cm³ de óxido de isopropilo y se seca al aire. El producto obtenido (13,0 g; F = 185°C) se disuelve en 100 cm³ de acetato de etilo hirviente.
15 Tras filtración de la solución hirviente y tras 4 horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se separan por filtración, se lavan en 3 veces por 30 cm³ en total de acetato de etilo helado y se secan bajo presión reducida, (0,2 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen así 10,5 g de piridil-2 ditiocarbamato de oxo-2 (piridil-3)-2 etilo que funde a 190°C.
20

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

El bromhidrato de bromo-2 (piridil-3)-1 etanona se
25 prepara según el método descrito por A. DORNOW, H. MACHENS y K. BRUNCKEN, Chem., Ber., 84, 147-50 (1951).

EJEMPLO 18

Se opera como en el ejemplo 15 pero a partir de 25,6 g de cloro-5 piridil-2 ditiocarbamato de trietilamonio y de
30 17,2 g de bromo-1 (tienil-3)-3 propanona-2 en 150 cm³ de aceto-

nitrilo anhidro entre 15 y 20°C. La reacción se prosigue durante 30 minutos a 20°C. El producto obtenido (25,0 g; F. = 145°C) se purifica por recristalización en 280 cm³ de acetonitrilo. Se obtienen 21,7 g de (cloro-5 piridil-2) ditiocarbamato de (tenoil-3) metilo que funde a 148°C.

Cuando el producto se examina en I.R. en solución cloroformica se observa mayormente la (cloro-5 piridil-2)-3 hidróxi-4 (tienil-3)-4 tiazolidinación-2 (disminución de intensidad de la banda carbonilo a 1680 cm⁻¹).

La bromo-1 (tienil-3)-3 propanona-2 (F. = 55°C) se prepara según el método descrito por D.W.H. Mac DOWELL y T.D. GREENWOOD, J. Het. Chem. 2, 46 (1965).

EJEMPLO 19

A una solución de 27,1 g de (piridil-2) ditiocarbamato de trietilamonio en 150 cm³ de agua destilada se agregan, entre 15 y 20°C, 30,3 g de bromhidrato de bromo-1 dietilamino-5 pentanona-2. La reacción se prosigue durante 2 horas a 20-25°C. Tras filtración de la mezcla reaccional bajo presión reducida, el agua se evapora bajo 20 mm de mercurio a 70°C. El residuo obtenido se disuelve en 200 cm³ de etanol hirviente.

Tras haber agregado 2 g de negro decolorante a la solución hirviente, se filtra a ebullición y se deja refrigerar durante 2 horas a 20°C. Los cristales formados se separan por filtración, se lavan 2 veces con 40 cm³ en total de etanol helado y se secan bajo presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 45°C.

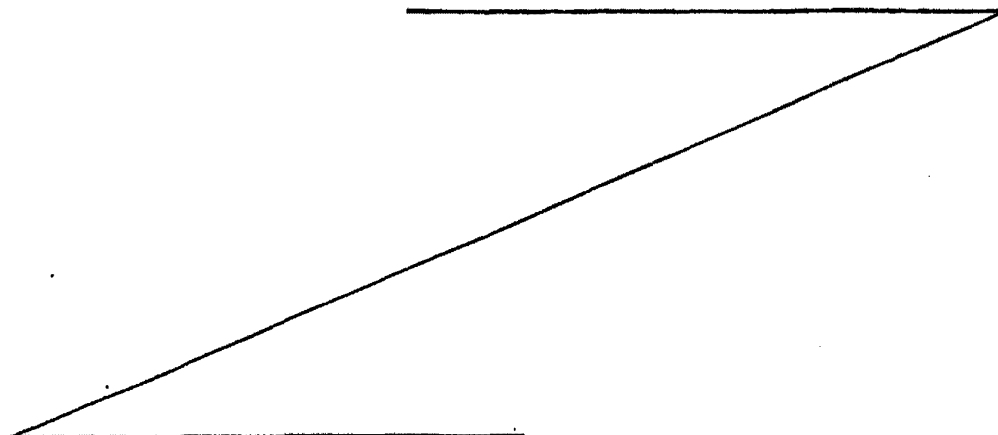
Se obtienen así 11,6 g de bromhidrato de (dietilamino-3 propil-1)-4 hidróxi-4 (piridil-2)-3 tiazolidinación-2 que funde a 175°C (estructura determinada por espectro IR en vaselina).

El bromhidrato de bromo-1 dietilamino-5 pentanona-2 puede prepararse de la manera siguiente:

5 A una solución de 15,7 g de dietilamino-5 pentanona-2 en 20 cm³ de ácido acético se agregan, entre 20 y 25°C, 25 cm³ de una solución de ácido bromhídrico al 35 % aproximadamente en ácido acético y a continuación, entre 15 y 20°C, una solución formada disolviendo 16 g de bromo en 30 cm³ de ácido acético. La reacción se prosigue durante 16 horas a 20-25°C. El ácido acético se evapora bajo 20 mm de mercurio a 70°C y a 10 continuación bajo 0,2 mm de mercurio a 50°C. El aceite residual se lava 3 veces por 1500 cm³ en total de éter dietílico y a continuación se seca bajo presión reducida (0,2 mm de mercurio) a 45°C. Se obtienen así 30 g de bromhidrato de bromo-1 dietilamino-5 pentanona-2 (oleaginoso).

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

20 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

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 469.883, concedida el 13 de junio de 1979, por PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA HIDROXI-4 TIAZOLIDINONA-2, de fórmula general:

5

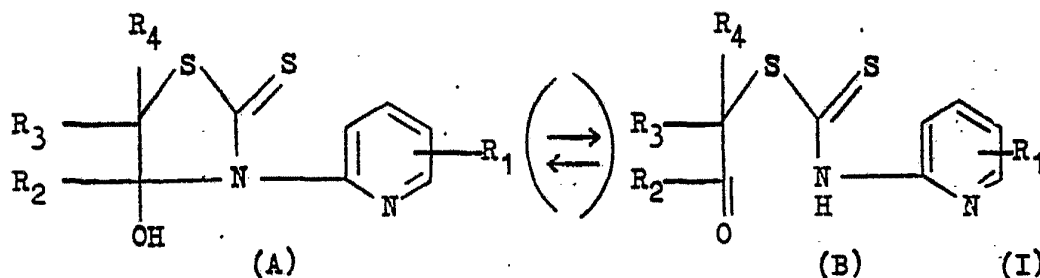
10

15

20

25

30

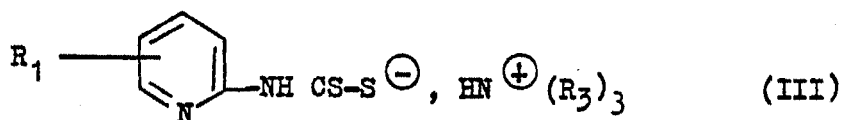


en la que: R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno situado en posición -4, -5 ó -6, y R_2 representa un radical alquilo que contenga de 2 a 4 átomos de carbono sustituido en posición diferente de la -1 [por un radical amino, alquilamino, dialquilamino (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene eventualmente otro heteroátomo elegido de entre un átomo de nitrógeno secundario o terciario, el oxígeno o el azufre), carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo (cuyas partes alquilo pueden formar, con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas, un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contenga eventualmente otro heteroátomo elegido de entre un átomo de nitrógeno secundario o terciario, el oxígeno o el azufre) ó ciano] o un radical dialquinoximetilo, dialquiltiometilo, alquilsulfonilmetilo, feniltiometilo, fenil-1 ciclopropilo, metil-1 ciclohexilo, fenilo sustituido (por un radical amino en posición -2 o por dos radicales idénticos elegidos de entre hidroxilo, metilo o metoxi), naftilo-1, heterocíclico (elegido de entre ditiolano-1,3 il-2,

dihidro-5,6 ditiino-1,4 il-2, tienilo-3 ó piridilo-2, -3 ó -4) alcancillo o benzoilo; entendiéndose que las porciones alquilo y el radical alcancillo citados anteriormente son rectos o ramificados y que, salvo mención especial, contienen de 1 a 4 átomos de carbono, y eventualmente sus sales cuando R₂ representa un radical alquilo sustituido [por un radical amino, alquilamino, dialquilamino (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas, el heterociclo definido anteriormente) o dialquilcarbamoilo cuyas partes alquilo forman con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas, un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene otro átomo de nitrógeno, secundario o terciario] o amino-2 fenilo, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que R₂ tiene el significado correspondiente y X representa un átomo de halógeno, sobre un ditiocarbamato de fórmula general:

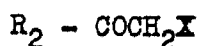


en la que R₁ tiene el significado correspondiente y los símbolos R₃, que son idénticos o diferentes, representan cada uno un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y a continuación se transforma eventualmente el producto obtenido en sal de adición de ácido con un ácido cuando R₂ represente un radical alquilo sustituido [por un radical amino, alquilamino

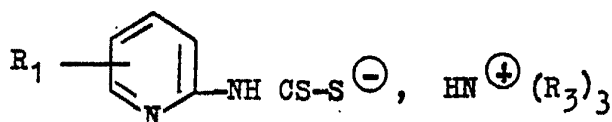
no, dialquilamino (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas, el heterociclo definido anteriormente) o dialquilcarbamoilo cuyas partes alquilo forman con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas, un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene otro átomo de nitrógeno, secundario o terciario o amino-2 fenilo.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, para la preparación de un derivado de la hidroxí-4 tiazolidinona-2 de fórmula general (I) en la que R₁ se define como en la reivindicación 1 y R₂ representa un radical alquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono sustituido en posición diferente de la -1 \angle por un radical amino, alquilamino, dialquilamino (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene eventualmente otro heteroátomo elegido de entre un átomo de nitrógeno secundario o terciario, el oxígeno o el azufre), carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene eventualmente otro heteroátomo elegido de entre un átomo de nitrógeno secundario o terciario, el oxígeno o el azufre), o ciano \angle o un radical dialquinoximetilo, feniltio metilo, fenil-1 ciclopropilo, metil-1 ciclohexilo, fenilo sustituido (por un radical amino en posición -2 o por dos radicales idénticos elegidos de entre hidroxí, metilo o metoxi), naftilo-1, piridilo-4, alcanilo o benzoilo, entendiéndose que las porciones alquilo y el radical alcanilo citados anteriormente son rectos o ramificados y que, salvo mención especial, contienen de 1 a 4 átomos de carbono, y eventualmente sus sa-

les cuando R₂ representa un radical alquilo sustituido [por un radical amino, alquilamino, dialquilamino (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno, al cual están enlazadas, el heterociclo definido anteriormente) o dialquilcarbamilo cuyas partes alquilo forman con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene otro átomo de nitrógeno, secundario o terciario] o amino-2 fenilo, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



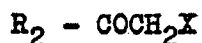
en la que R₂ tiene el significado correspondiente y X representa un átomo de halógeno, sobre un ditiocarbamato de fórmula general:



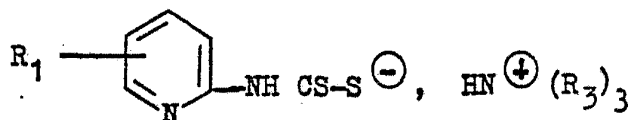
en la que R₁ tiene el significado correspondiente y los símbolos R₃, que son idénticos o diferentes, representan cada uno un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y a continuación se transforma eventualmente el producto obtenido en sal de adición con un ácido cuando R₂ representa un radical alquilo sustituido [por un radical amino, alquilamino, dialquilamino (cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas, el heterociclo definido anteriormente) o dialquilcarbamilo cuyas partes alquilo forman con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas un heterociclo saturado con 5 ó 6 eslabones que contiene otro heteroátomo de nitrógeno, secundario o terciario] o amino-2 fenilo.

3.- Mejoras según la reivindicación 1 para la prepa-

5 ración de un derivado de la hidroxí-4 tiazolidinación-2 de fórmula general (I) en la que R_1 se define como en la reivindicación 1 y R_2 representa un radical alquilsulfonilmetilo, dialquiltiometoilo o heterocíclico elegido de entre ditiolano-1,3 il-2, dihidro-5,6 ditiino-1,4 il-2; tienilo-2 o piridilo-2 ó -3, siendo las porciones alquilo citadas anteriormente rectas o ramificadas y conteniendo, salvo mención especial, 1 a 4 átomos de carbono, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que R_2 tiene el significado correspondiente y X representa un átomo de halógeno, sobre un ditiocarbamato de fórmula general:



20 en la que R_1 tiene el significado correspondiente y los símbolos R_3 , que son idénticos o diferentes, representan, cada uno un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25 4.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 469.883, concedida el 13 de junio de 1979, por PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LA HIDROXI-4 TIAZOLIDINACIÓN-2, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 2 NOV. 1979

30 RHONE-POULENC INDUSTRIES.
J. M. GÓMEZ ACEBO Y PUMBU
D. S. Firmado J. Suárez Díaz