

Case E 2281 +



332858

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AZINAS"
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en
BASILEA (Suiza).

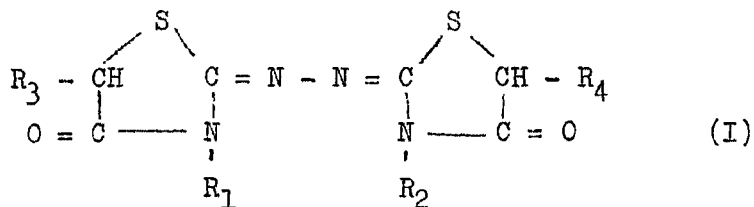
= ... =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de nuevas azinas

Las azinas de la fórmula general I

5.





en la que

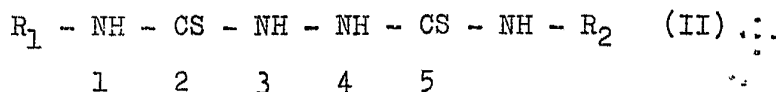
- R_1 significa hidrógeno, un grupo alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo, un grupo alquénílico con 3-6 átomos de carbono,
5. un grupo cicloalquílico o cicloalquilalquilénico, con 8 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquénílico con 4-8 átomos de carbono o el radical propargílico, y
- R_2 significa un grupo alquénílico con 3-6 átomos
10. de carbono, un grupo ciclopropílico, un grupo cicloalquénílico con 4-8 átomos de carbono o el radical propargílico, y
- R_3 y R_4 significan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores,
15. no eran conocidas hasta el presente. Como ahora se ha hallado sorprendentemente, estos compuestos poseen propiedades farmacológicas valiosas, en especial actividad inhibidora de los tumores y antiviral con índice terapéutico favorable. La actividad inhibidora de los tumores
20. puede comprobarse en ensayos sobre animales, en aplicación subcutánea y oral, por ejemplo en el sarcoma de Yoshida y en el carcinoma de Walker de las ratas y la actividad antiviral, por ejemplo en aplicación subcutánea y oral frente al vitus columbia SK. Los ensayos
25. sobre animales caracterizan los compuestos de la fórmula general I como materias activas aplicables oral,



rectal y parentéricamente para el tratamiento de neoplasias así como de enfermedades de virus, por ejemplo de encefalitis y encefalomielitis.

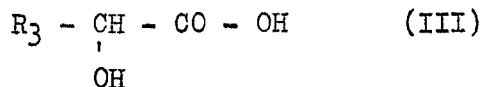
- En los compuestos de la fórmula general I, R_1
5. es por ejemplo hidrógeno o el grupo metílico, etílico, fenil-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-pentílico, isopentílico, n-hexílico, alílico, 1-metilalílico, 2-metilalílico, 2-butenílico (crotilico) 3-butenílico, 2-pentenílico, 3-metil-2-butenílico, 2-hexenílico
10. o 2,3-dimetil-2-butenílico, ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, ciclooctílico, ciclopropilmetílico, ciclobutilmetílico, ciclopentilmetílico, ciclohexilmetílico, cicloheptilmetílico, ciclopropiletílico, ciclobutiletílico, ciclopentiletílico,
15. ciclohexiletílico, ciclopropilpropílico, ciclopropilbutílico, ciclobutemílico, ciclopentenílico, ciclohexenílico, cicloheptenílico, y ciclooctenílico y R_2 es por ejemplo uno de los grupos alquenílicos y cicloalquenílicos arriba citados.

20. Los compuestos de la fórmula general I se preparan por su parte, por ejemplo al hacer reaccionar una 2,5-ditio-biurea, (2,5-ditio-biurea, N,N'-bis-tiocarbamoilhidrazina) de la fórmula general II



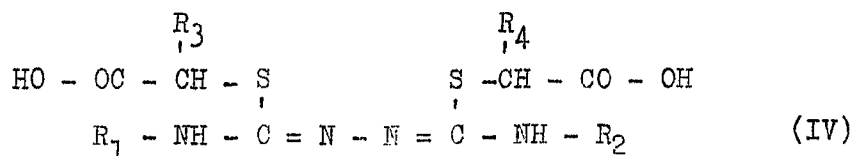
en la que

5. R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,
o una sal bibásica, en especial una sal alcalinometálica, una forma tautómera de una de tales 2,5-ditio-biuréas de la fórmula general II con la dosis molar doble de un éster apto para reacción con respecto a la función hidroxílica de un ácido alfa-hidroxi-alcánico de la fórmula general III,



en la que

15. R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,
o un derivado funcional del mismo referente a su función carboxílica o al exponer bajo condiciones de cierre de anillo como por ejemplo a temperatura elevada, compuestos originados in-situ de la fórmula general IV,



en la que

5. R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,
o un derivado funcional de los mismos referente a uno o a las dos funciones carboxílicas, o sus formas tautómeras. Puesto que los compuestos de la fórmula general IV
10. se convierten fácilmente y sin agentes de condensación adicionales en las materias finales de la fórmula general I, una forma de realización ventajosa del procedimiento de preparación según la invención arriba citados, consiste en que se hace reaccionar directamente, es decir
15. sin aislar el producto intermedio de la fórmula general IV o un derivado funcional de mismo, un compuesto de la fórmula general II o una sal bibásica de una forma tautómera de uno de tales compuestos con la dosis molar doble por lo menos de un éster apto para reacción referente
20. a la función hidroxílica de un ácido alfa-hidroxi-alcánico de la fórmula general III o un derivado funcional del mismo referente a su función carboxílica, a temperatura elevada para formar un compuesto de la fórmula general I. La sal necesaria de un compuesto de la fórmula general



- II se prepara por ejemplo in-situ mediante adición de una base o de una sal de un ácido débil, por ejemplo de acetato sódico. La reacción se realiza por ejemplo en un alcohol inferior, como etanol, propanol o butanol, a
5. temperaturas entre 50 y 150°, y de preferencia a temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Como éster apto para reacción referente a la función hidroxílica de ácidos de la fórmula general III son apropiados por ejemplo ésteres de hidrácidos y de ácido sulfónico, en
10. especial éster de ácido arensulfónico y éster de ácido metansulfónico, es decir ácidos 2-halogenalcánico, 2-arensulfoniloxi alcánico y metansulfoniloxi alcánico inferiores. Como derivados funcionales de estos ésteres aptos para reacción referente a la función carboxílica
15. son apropiados, por ejemplo las anilidas o ésteres alquílicos inferiores, es decir anilidad o bien los ésteres correspondientes inferiores de ácido 2-halogenalcánico, 2-arensulfoniloxi-alcánico y 2-metansulfoniloxi alcánico.
20. Los materiales de partida de las fórmulas generales II y III son conocidos, y otros son preparables análogamente a los conocidos.
- Las azinas de la fórmula general I, en las que R₁ está materializado por hidrógeno, son materias debilmente
25. te ácidas, que se dejan transformar por ejemplo en sales



- sódica, potásica o lítica, o sales con bases orgánicas, como etilamina, dimetilamina, dietilamina, aminoetanol, dietilaminoetanol, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina o morfolina. Las azinas citadas pueden disolverse por ejemplo en soluciones acuosas de materias
5. básicas, inorgánicas, como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico. Las dosis diarias apropiadas para el tratamiento de las enfermedades de virus y neoplasias de las azinas de la fórmula general
10. I y de las sales admisibles farmacéuticamente de las azinas apropiadas para esto de esta fórmula general se hallan en hombres adultos de peso normal entre 10 miligramos y 1000 miligramos y dentro de esta zona en la aplicación parentérica en general menores que en la
15. aplicación oral. Las dosis diarias citadas se administran convenientemente en formas unitarias de dosis con 5 a 250 miligramos de materia activa, pero también pueden utilizarse dosis correspondientes de formas de aplicación no dosificadas unitariamente, como jarabes,
20. pulverizaciones, aerosoles, polvos y pomadas.

Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

- 20,4 g (0,1 moles) de 1-(1-metilalil)-2,5-ditio-
biurea (N-[1-metilalil]-tiocarbamoil]-N'-tiocarbamoilhi-
drazina) (punto de fusión 179-181º) (vease más abajo),
5. 20,8 g (0,22 moles) de ácido cloroacético y 20 g de ace-
tato sódico exento de agua se calienta a reflujo duran-
te 6 horas en 100 cc de etanol. La mezcla reaccional se
enfria luego a 0º, el precipitado blanco se succiona y
se lava con mucha agua. La 2,2'-azina de la 2,4-tiazoli-
dindiona y de la 3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona
10. que permanece funde tras recristalizar dos veces en ace-
tona-hexano a 191-192º.

En forma análoga se preparan:

- a) la 2,2'-azina de la 2,4-tiazolidindiona y de la 3-alil-
15. -2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 240-241º;
- b) la 2,2'-azina de la 3-etil-2,4-tiazolidindiona y de
la 3-alil-2,4-tiazoldindiona, punto de fusión
196-197º;
- c) la 2,2'-azina de la 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de
20. la 3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de
fusión 148-149º;
- d) la 2,2'-azina de la 3-alil-2,4-tiazolidindiona,
punto de fusión 210-211º;



- e) la 2,2'-azina de la 3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 157-158°;
- f) la 2,2'-azina de la 2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2-butenil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 262-263°;
- 5. g) la 2,2'-azina de la 3-alil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-ciclopentil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 176-177°;
- h) la 2,2'-azina de la 3-alil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-ciclohexil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 169-170°;
- 10. i) la 2,2'-azina de la 2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 225-227°;
- 15. j) la 2,2'-azina de la 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2-metil-alil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 182-183°;
- k) la 2,2'-azina de la 3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 194-185°;
- 20. l) la 2,2'-azina de la 2,4-tiazolidindiona y de la 3-(1-metil-2-butenil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 160-162°;



m) la 2,2'-azina de la 3-alil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-ciclopropil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 222-223°;

La 1-(1-metilalil)-2,5-ditio-biurea necesaria

5. como material de partida, se prepara por ejemplo como sigue:

46 g (0,5 moles) de tiosermicarbacida, 62 g (0,55 moles) de isotiocianato 1-metilalílico (elaborado según O.Munn y H. Richter, tomo 73, 852 [1940] y 2000 cc de etanol se calientan a reflujo durante 14 horas. Luego la solución reaccional se enfría a 0° y la 1-(1-metilalil)-2,5-ditiobiurea separada por cristalización se filtra, se lava con etanol y se seca.

EJEMPLO 2

15. 30,6 (0,15 moles) de 1-alil-6-metil-2,5-ditio-biurea (punto de fusión 193-194°, preparada análogamente según el ejemplo 1) y 51 g (0,3 moles) de cloroacetanilida se calientan a reflujo durante 14 horas en 2000 cc de etanol. Al enfriar se separa por cristalización de la solución clara la 2,2'-azina de la 3-alil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-metil-2,4-tiazolidindiona. Funde tras recrystalizar una vez en etanol a 186-187°.



EJEMPLO 3

- 20,2 g (0,1 moles) de 1-(1-metilalil)-2,5-ditio-
biurea (véase ejemplo 1), 33,6 g (0,22 moles) de ácido
2-bromo-n-propiónico y 40 g de acetato sódico exento de
5. agua se calientan a reflujo durante 25 horas en 200 cc
de etanol. Tras el enfriado a temperatura ambiente se
filtra la sal sódica, lo filtrado se concentra fuerte-
mente en el vacío de trompa de agua y se trata cautelo-
samente con agua. La 2,2'-azina de la 5-metil-2,4-tiazol-
10. idindiona y de la 5-metil-3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidin-
diona cristaliza a 0° de la solución y funde tras recr-
talizar tres veces en acetona-hexano a 137-138°.

En forma análoga se preparan:

15. a) la 2,2'-azina de la 5-metil-2,4-tiazolidindiona y
de la 3-alil-5-metil-tiazolidindiona, punto de fu-
sión 144-145°;
- b) la 2,2'-azina de la 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidin-
diona y de la 3,5-dimetil-2,4-tiazolidindiona,
punto de fusión 167-171°;
20. c) la 2,2'-azina de la 3-etil-5-metil-2,4-tiazolidin-
diona y de la 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindiona,
punto de fusión 112-113°;



- d) la 2,2'-azina de la 3,5-dimetil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 94-95°;
- e) la 2,2'-azina de la 3-etil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 92-93°;
5. f) la 2,2'-azina de la 3-(2-butenil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 131-132°;
10. g) la 2,2'-azina de la 3-(2-butenil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3,5-dimetil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 164-165°;
- h) la 2,2'-azina de la 3-etil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2-butenil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 90-91°;
15. i) la 2,2'-azina de la 5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 132-133°;
- j) la 2,2'-azina de la 3,5-dimetil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 158-159°;
- 20.



- k) la 2,2'-azina de la 3-etil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-3-(2-metilail)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 121-122°;
5. l) la 2,2'-azina de 5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-3-(1-metil-2-butenil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 162-164°;
- m) la 2,2'-azina de la 3,5-dimetil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-3-(1-metil-2-butenil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 101-102°;
10. n) la 2,2'-azina de la 3-(ciclohex-2-enil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 204°;
15. c) la 2,2'-azina de 3-ciclopropil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 185-187°;
- p) la 2,2'-azina de la 3-ciclopropil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3,5-dimetil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 207-208°.



EJEMPLO 4

- a) La 2,2'-azina de la 5-etil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-etil-3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona se obtienen análogamente al ejemplo 3 partiendo de 20,4 g (0,1 moles) de 1-(1-metilalil)-2,5-ditio-biurea, 36,8 g (0,22 moles) de ácido 2-bromo-n-butírico y 40 g de acetato sódico exento de agua, punto de fusión 117-118°.

En forma análoga se preparan:

- b) la 2,2'-azina de la 5-etil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-etil-3-(2-butenil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 136-137°;
- c) la 2,2'-azina de la 5-etil-2,4-tiazolidindiona y de la 5-etil-3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 124-126°.

15. EJEMPLO 5.

- a) la 2,2'-azina de la 5-n-butil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2-butenil)-5-n-butil-2,4-tiazolidindiona se obtienen análogamente al ejemplo 3 partiendo de 20,4 g (0,1 moles) de 1-(2-butenil)-2,5-ditio-biurea, 43,0 g (0,22 moles) de ácido 2-bromo-n-caprónico y 40 g de acetato sódico exento de agua, punto de fusión 137-138°.



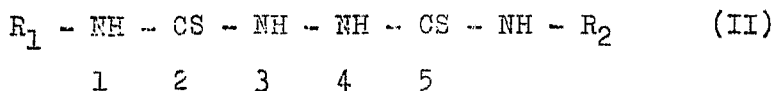
en la que

5. R_1 significa hidrógeno, un grupo alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo, un grupo alquénico con 3-6 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico o cicloalquilalquénico con 3 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquénico, y

10. R_2 significa un grupo alquénico con 3-6 átomos de carbono, un grupo ciclopropílico, un grupo cicloalquénico con 4-8 átomos de carbono o el radical propargílico, y

R_3 y R_4 significan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores,

15. caracterizado porque una 2,5-ditio-biurea de la fórmula general II,

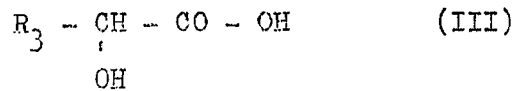


en la que

20. R_1 y R_2 tienen la significación indicada, o una sal bibásica de una forma tautómera de uno de tales compuestos se hace reaccionar a temperatura elevada con por lo menos la dosis molar doble de un éster apto para reacción con respecto a la función hidroxílica de



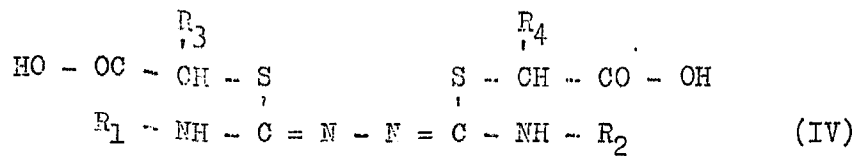
un ácido alfa-hidroxi-alcánico de la fórmula general III



en la que

5. R_3 tiene la significación antes indicada, o un derivado funcional del mismo con respecto a su función carboxílica, para llegar a un compuesto de la fórmula general I, o porque un compuesto originado in situ, de la fórmula general IV,

10.



en la que

15. R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I o un derivado funcional con respecto a una o ambas funciones carboxílicas, o sus formas tautómeras se expone a las condiciones de cierre de anillo.

20. 2. Procedimiento para la preparación de nuevas azinas.



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y estri-
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Octubre de 1966

p. a.

CAIME ISEBA
[Handwritten signature]

Firmado: JOSE RODRIGUEZ