



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

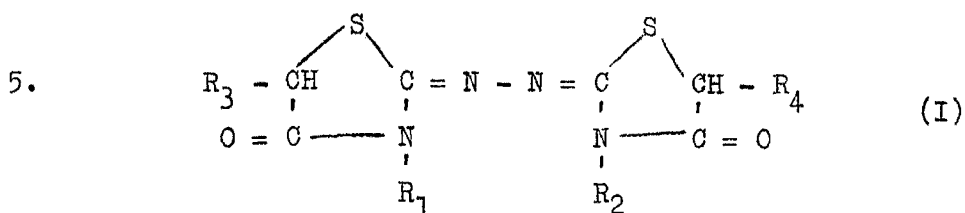
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AZINAS"
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en
BASILEA (Suiza).

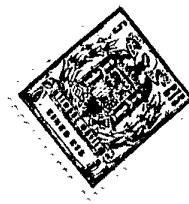
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Las azinas de la fórmula general I





en la que

5. R_1 y R_2 significan un grupo alquenílico con 3-6 átomos de carbono, un grupo ciclopropílico, un grupo cicloalquenílico con 4-8 átomos de carbono o el radical propargílico, y

R_3 y R_4 significan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores,

10. 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 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 virus columbia SK. Los ensayos 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 encefalomiélitis.

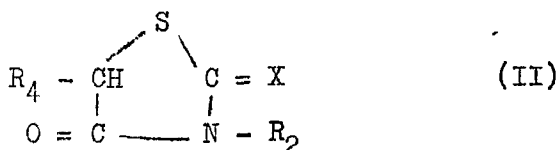
20. En los compuestos de la fórmula general I, R_1
25. es por ejemplo hidrógeno o el grupo metílico, etílico,



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 o 2,3-dimetil-2-butenílico, ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, ciclooctílico, ciclopropilmetílico, ciclobutilmetílico, ciclopentilmetílico, ciclohexilmetílico, cicloheptilmetílico, ciclopropiletílico, ciclobutiletílico, ciclopentiletílico, ciclohexiletílico, ciclopropilpropílico, ciclopropilbutílico, ciclobutenílico, ciclopentenílico, ciclohexenílico, cicloheptenílico, y ciclooctenílico y R_2 es por ejemplo uno de los grupos alquenílicos y cicloalquenílicos arriba citados.

15. Los compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 se corresponde con R_2 y R_3 con R_4 , se preparan al hacer reaccionar una tiazolidindiona o rodanina de la fórmula general II

20.





en la que

X significa oxígeno o azufre, y

R_2 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

5. con la dosis medio molar de una hidrazina. La reacción se efectúa de preferencia a temperaturas elevadas, por ejemplo mediante ebullición de los componentes reaccionales, en un alcohol inferior, apropiado.
- Las azinas de la fórmula general I, en las que
10. R_1 esta materializado por hidrógeno, son materias debilmente ácidas, que se dejan transformar por ejemplo en sales sódica, potásica o lítica, o sales con bases orgánicas, como etilamina, dimetilamina, dietilamina, aminoctanol, dietilaminoctanol, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina o morfolina. Las azinas citadas pueden disolverse por ejemplo en soluciones acuosas de materias básicas, inorgánicas, como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico.
15. Las dosis diarias apropiadas para el tratamiento de las enfermedades de virus y neoplasias de las azinas de la fórmula general 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
20. zona en la aplicación paréntérica en general menores que
- 25.



en la 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, pulverizaciones, aerosoles, polvos y pomadas.

5.

El ejemplo siguiente aclara la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención.

10.

Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO

a) 1,73 g (0,01 moles) de 3-alil-rodanina se calientan a 120° durante 2 horas con 0,54 g (0,011 moles) de hidrato de hidrazina, 2 cc de ácido acético glacial y 10 cc de trietilenglicol. Tras el enfriado se filtra a la trompa la 2,2'-azina de la 3-alil-2,4-triazolidindiona precipitada, se lava con 10 cc de metanol frío y recristaliza en cloroformo-hexano, punto de fusión 210-211.

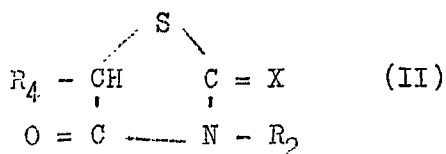
15.

20.

b) En forma análoga se prepara:

La 2,2'-azina de la 3-(2-butenil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 194°.

c) La 2,2'-azina de la 3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 157-158°.



5. en la que
X significa oxígeno o azufre, y
R₂ y R₄ tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,
se hace reaccionar con la mitad de la dosis molar de una
10. sal de hidrazina.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas
azinas.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y
15. escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 Octubre 1966

p.a.

JAIME ISEBA

Firmado: JOSE RODRIGUEZ