

Case 2281 + C



332,861

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

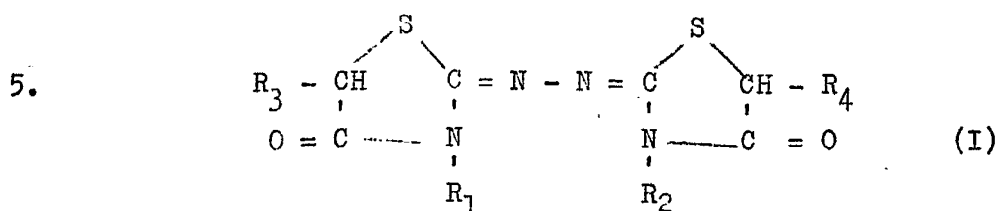
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AZINAS"
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en
BASILEA (Suiza).

= . =

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



- 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 cicloalquilalquilénico, con 3 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquénico con 4-8 átomos de carbono o el radical propargílico, y
5. 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
10. R_3 y R_4 significan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores,
- no eran conocidas hasta el presente. Como ahora se ha
15. 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
20. fórmula general I como materias activas aplicables oral, rectal y parontéricamente para el tratamiento
- 25.

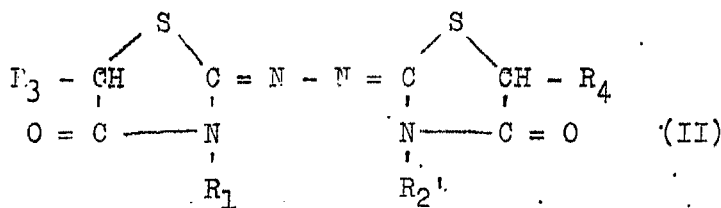


de neoplasias así como de enfermedades de virus, por ejemplo de encefalitis y encefalomiелitis.

En los ejemplos de la fórmula general I, R₁ es por ejemplo hidrógeno o el grupo metílico, etílico,

5. fenil-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-pentílico, isopentílico, n-hexílico, alílico, 1-metilalílico, 2-metilalílico, 2-butenílico (crotilico) 3-butenílico, 2-penténico, 3-metil-2-butenílico, 2-hexenílico o 2,3-dimetil-2-butenílico, ciclopropilico, ciclobutílico, ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, ciclooctílico, ciclopropilmetílico, ciclobutilmetílico, ciclopentilmetílico, ciclohexilmetílico, cicloheptilmetílico, ciclopropiletílico, ciclobutiletílico, ciclopentiletílico, ciclohexiletílico, ciclopropilpropílico, ciclopropilbutílico, ciclobutenílico, ciclopentenílico, ciclohexenílico, cicloheptenílico, y ciclooctenílico y R₂ es por ejemplo uno de los grupos alquenílicos y cicloalquenílicos arriba citados.

20. Los compuestos de la fórmula general I se preparan al hacer reaccionar una azina de la fórmula general II



25.



en la que

R_1 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada
bajo la fórmula I y

5. R_2' significa hidrógeno o las significaciones indicadas en la fórmula I para R_2
- en donde sin embargo, por lo menos uno de los símbolos R_1 y R_2' debe ser hidrógeno -

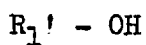
10. en presencia de un agente ligador de ácido, o con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III,



en la que

15. R_2 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

- es decir con por lo menos la dosis molar doble de este éter, en caso de que en la fórmula II los símbolos R_1 y R_2' signifiquen ambos hidrógeno, o bien con por lo menos la dosis equimolar de este éster, en caso de que la fórmula II solamente signifique hidrógeno uno de los dos símbolos, o se lleva a reacción con por lo menos la dosis equimolar de un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula IV,





en la que

R_1' con excepción de hidrógeno tiene la significación de R_1 en la fórmula I,

con lo cual en un compuestos de la fórmula II R_1 es hidrógeno.

5.

Como agente ligador de ácido se utilizan compuestos alcalino metálicos, como hidróxido sódico o potásico, amida sódica, hidruro de sodio o litio. Las reacciones se realizan en disolventes orgánicos apropiados, como por ejemplo benceno, tolueno, dimetilformamida, o al utilizar hidróxidos alcalinos, asimismo en alcanoles inferiores, como etanol. Las temperaturas reaccionales se hallan de preferencia entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

10.

Como ésteres aptos para reacción de alcanoles y alquenoles inferiores son apropiados por ejemplo sus haluros, en especial bromuros, yoduros y cloruros, así como ésteres de ácido sulfónico, como por ejemplo éster del ácido metansulfónico y éster del ácido p-toluensulfónico. Además, pueden entrar en consideración por ejemplo ésteres de ácido sulfúrico fácilmente accesibles, como sulfato dimetílico y sulfato dietílico.

15.

Las azinas de la fórmula general I, en las que R_1 está materializado por hidrógeno, son materias de-

20.

25.



- bilmente 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 y morfolina. Las azinas citadas pueden disolverse por ejemplo en soluciones acuosas de materias 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 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 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,
- 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.
5. trietanolamina, etilendiamina y morfolina. Las azinas citadas pueden disolverse por ejemplo en soluciones acuosas de materias 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 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 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,
 10. 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 zona en la aplicación parentérica en general menores que 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,
 15. esta zona en la aplicación parentérica en general menores que 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,
 20. de formas de aplicación no dosificadas unitariamente, como jarabes, pulverizaciones, aerosoles, polvos y pomadas,
 25. Las temperaturas se indican engrados Celsius.



EJEMPLO 1

- a) 2,54 g (0,01 moles) de 2-2'-azina de la 2,4-tiazolidindiona, descomposición aproximadamente a 300°, (preparada según G. Frerichs y P. Förster, Ann. 371, 257, (1909)) se suspenden en 15 cc de dimetilformamida absoluta. Bajo agitación se añaden a 15-20°, 0,46 g (0,02 moles) de hidruro sódico. Tras finalizar la generación de hidrógeno se hace caer gota a gota 3 g (0,022 moles) de bromuro crotilico, y la
5. mezcla reaccional se agita a 20-25° durante 12 horas y a 80° durante 15 minutos. Tras el enfriado se vierte la mezcla reaccional sobre 50 g de hielo, la 2,2'-azina de la 3-(2-butenil)-2,4-tiazolidindiona precipitada se filtra a la trompa, se lava con 10 cc de
10. metanol frío y recristaliza en cloroformo-hexano, punto de fusión 194°.-
- 15.

En forma análoga se preparan:

- b) la 2,2'-azina de la 3-(4-butenil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 97°;
20. c) la 2,2'-azina de 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 148°;
- d) la 2,2'-azina de 3-propargil-5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 200°;



- e) la 2,2'-azina de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3-alil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 162°;
- f) la 2,2'-azina de 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 143°;
- g) la 2,4'-azina de 3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 157-158°.

10. EJEMPLO 2

- a) 2,84 g (0,01 moles) de 2,2'-azina de 3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona y de 2,4-tiazolidindiona (ver ejemplo 1 i)) se suspenden en 15 cc de dimetilformamida absoluta. A 15-20° se adicionan bajo agitación, 0,23 g (0,01 moles) de hidruro sódico. Tras finalizar la generación de hidrógeno se adiciona a gotas 1,84 g (0,011 moles) de yoduro alílico y la mezcla reaccional se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y durante 10 minutos a 80°. Tras el enfriado se vierte la mezcla reaccional sobre 50° g de hielo, la 2,2'-azina de la 3-alil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2'-metilalil)-2,4-tiazolidindiona precipitada se filtra a la trompa, se lava con 10 cc de metanol frío y recristaliza



en cloroformo-hexano, punto de fusión 172°.

En forma análoga se preparan:

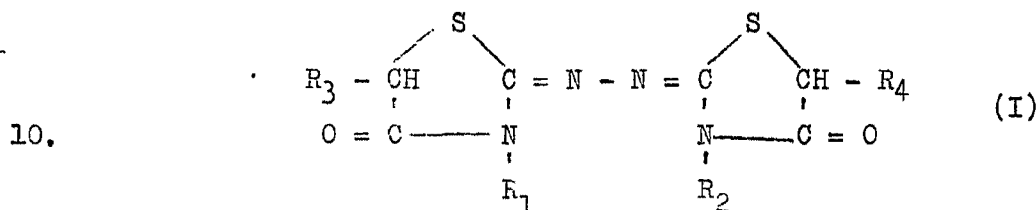
5. b) la 2,2'-azina de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y 5-metil-3-(1-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 95°;
- c) la 2,2'-azina de 3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona y de 3-ciclopentil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 174°;
10. d) la 2,2'-azina de 3-(4-butenil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3,5-dimetil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 108°;
- e) 2,2'-azina de 3-propargil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3,5-dimetil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 204°;
15. f) la 2,2'-azina de 3-ciclopropilmetil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 124°.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 14 985/65 del 29.10.65.

5. I. Procedimiento para la preparación de nuevas azinas de la fórmula general I,



en la que

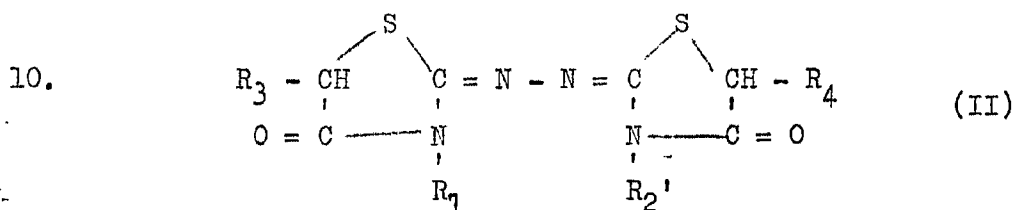
15. R_1 significa hidrógeno, un grupo alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo, un grupo alquénico con 3-6 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico o cicloalquilalquénico con 8 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquonílico con 4-8 átomos de carbono o
20. el radical propargílico, y



R_2 significa 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

5. R_3 y R_4 significan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores,

caracterizado porque una azina de la fórmula general II,



15. en la que

R_1 , R_3 y R_4 tienen la significación arriba indicada, y

R_2' significa hidrógeno o las significaciones indicadas para R_2 en la fórmula I, en donde

20. sin embargo por lo menos uno de los símbolos R_1 y R_2' debe ser hidrógeno,

se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido o con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula III



en la que

- R_2 tiene la significación arriba indicada, y precisamente con por lo menos la dosis molar doble de este éster, en caso de que en la fórmula II, los símbolos R_1 y R_2' signifiquen ambos hidrógeno, o se hace reaccionar con por lo menos la dosis equimolar de un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula IV,



10. en la que

R_1' tiene la significación de la fórmula I, con excepción de hidrógeno, con lo que en un compuesto de la fórmula II, R_1 es hidrógeno.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas azinas.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Octubre de 1966

p.a.

JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ