



38 189 1

Case 4-3102+

REGISTRO TECNICO
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>AGI</u>
SUBCLASE <u>k c</u>

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).

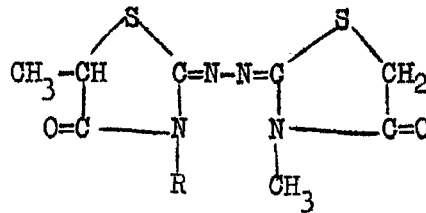
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas azinas, a estos compuestos como nuevas materias, a los medicamentos que las contienen, así como su utilización.

5.

Las azinas de la fórmula general I,



(I)

10.



381891

en la que

R significa un grupo alílico o 2-metilalílico, no se conocían hasta el presente. Como ahora se ha encontrado, estos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente.

5. Los compuestos de la fórmula general I inhiben el desarrollo de tumores, como puede comprobarse en ensayo con animales en aplicación subcutánea u oral, por ejemplo en el carcinoma de Walker de la rata y en el carcinoma de mama de la rata inducido mediante dimetilbenzantraceno que pueden comprobarse en la formación de pannus ausentes. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I, preparables según la invención, la 2,2'-azina de la 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-metil-2,4-tiazolidindiona y la 2,2'-azina de la 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona en la administración peroral efectúan una inhibición de desarrollo de tumor del 76-99% en un total de 15 dosis de 100 mg/kg, cada una, en el término de tres semanas para el carcinoma de mama inducido mediante dimetilbenzantraceno.
- 10.
- 15.
20. En el carcinoma de Walker, los compuestos de la fórmula general I, preparables según la invención, en la misma sucesión indicada anteriormente, en administración subcutánea de 100 mg/kg, cada una, en 4 días sucesivos, efectúan una inhibición del desarrollo de tumor del 52 o bien 38%.

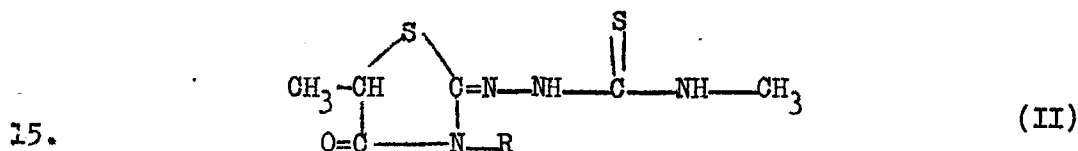
25. Las ratas con carcinoma de mama inducido mediante

381891



5. dimetilbenzantraceno, que se trataron según el ensayo de animal arriba citado con los compuestos de la fórmula general I según la invención, se controlaron oftalmológicamente. En ninguno de los animales se determinó en observación ulterior duradera un año de la córnea por formación de pannus, es decir una turbidez de la córnea por formación de granulación en el tejido.

10. Los compuestos de la fórmula general I se preparan al hacer reaccionar en caliente un compuesto de la fórmula general II o una sal de una forma tautómera de uno de tales compuestos,



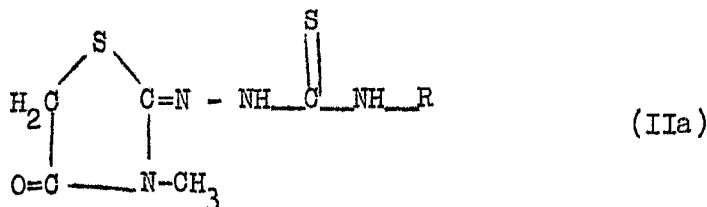
20. en la que R tiene la significación arriba indicada, con un éster apto para reacción referente a la función hidroxílica del ácido glicólico de la fórmula III



o bien

un compuesto de la fórmula general (IIa) o una sal de una forma tautómera de uno de tales compuestos

381891



en la que

5. R tiene la significación arriba indicada, con un éster apto para reacción relativo a la función hidroxílica del ácido láctico de la fórmula IIIa,



10.

Las sales de la tiosemicarbazona de la fórmula general II o bien IIa necesarias para la preparación de las azinas de la fórmula general I se preparan 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, isopropanol o butanol, a temperaturas entre 50° y 150°, de preferencia a temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Como ésteres aptos para

15.

reacción referentes a la función hidroxílica del ácido glicólico o bien del ácido láctico, son apropiados por ejemplo, los ésteres de hidrácidos o de ácido sulfónico, en especial ésteres de ácido arensulfónico y de ácido metansulfónico, es decir los ácidos 2-halógeno-, 2-arensulfoniloxi- y metansulfoniloxi-acéticos y propiónicos correspondientes. Como derivados funcionales de estos ésteres

20.

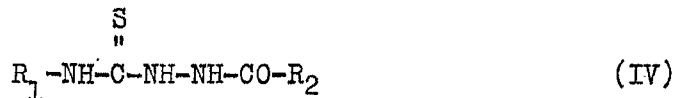
25.



7-1891

5. aptos para reacción referentes a la función carboxílica son apropiados por ejemplo las anilidas o ésteres alquílicos inferiores, es decir 2-halógeno-, 2-arensulfoniloxi- y 2-metansulfoniloxi-acetanilidas y -propionanilidas o bien los ésteres correspondientes.

20. Se puede preparar las tiosemicarbazonas de la fórmula general II o bien IIa utilizadas como materias de partida en una serie reaccional técnicamente ventajosa partiendo de 1-alcanoil-3-tiosemicarbácidas 4-sustituidas de la fórmula general IV



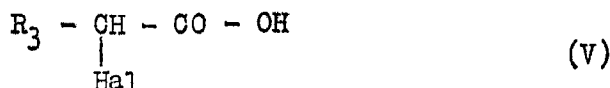
en la que

15. R_1 significa el grupo metálico, alílico o metálico,
 R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, en especial el grupo metálico.

20. Los compuestos de la fórmula general IV son representantes conocidos y otros son preparables análogamente a los compuestos conocidos a partir de las 3-tio semicarbácidas 4-sustituidas, correspondientes, mediante calentamiento con ácido fórmico exento de agua o bien con anhídrido acético o anhídridos de otros ácidos alca-
25. nicos inferiores. Mediante condensación de los compuestos



de la fórmula general IV con ácidos 2-halogenoalcoánicos de la fórmula general V



5.

en la que

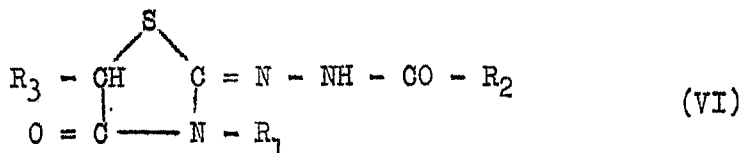
Hal significa cloro, bromo o yodo, y

R₃ significa hidrógeno, cuando R₁ es en la fórmula IV un grupo metílico, y en otro caso significa el grupo metílico,

10.

con ayuda de acetato sódico en un alcohol inferior en especial etanol, se obtiene en su temperatura de ebullición N¹-alcanoil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazonas sustituidas de la fórmula general VI

15.



en la que

20.

R₁, R₂ y R₃ tienen la significación indicada bajo la fórmula IV o bien V.

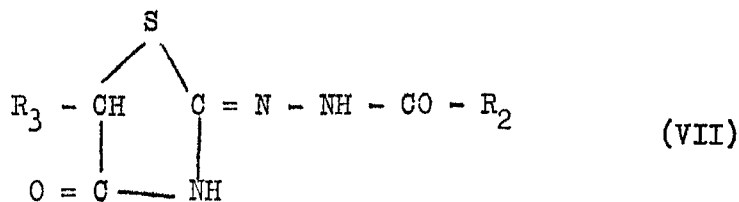
25.

En lugar de 1-alcanoil-3-tiosemicarbácidas 4-sustituidas de la fórmula general IV puede también utilizarse 1-alcanoil-3-tiosemicarbácidas y en los productos de condensación obtenidos, en este caso, de la fórmula general

381891



VII



5.

en la que

R₂ y R₃ tienen la significación indicada bajo la fórmula IV o bien V,

se introduce posteriormente el 3-sustituyente R₁, al transformar los compuestos de la fórmula general VII en sus compuestos alcalinometálicos y por último al hacer reaccionar con ésteres aptos para reacción de alcoholes de la fórmula general VIII

10.



15.

en la que

R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula IV, pero sin embargo solo significa un grupo metílico, cuando R₃ es en la fórmula VII hidrógeno, y en otro caso significa el grupo alílico o 2-metilalílico.

20.

Los compuestos de metales alcalinos se obtienen por ejemplo mediante acción de hidruro sódico, amida lítica o sódica en dimetilformamida desde 0° hasta la temperatura ambiente y en igual medio a temperatura ambiente

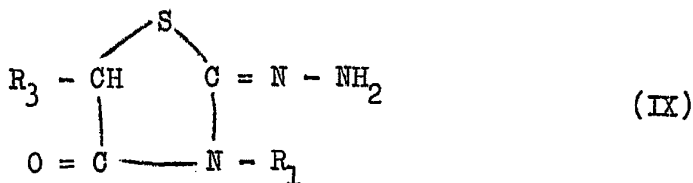
25.



38 1891

o módicamente elevada al hacer reaccionar con ésteres aptos para reacción de alcoholes de la fórmula general VIII, por ejemplo con haluros, como yoduro metílico, yoduro o bromuro alílico o 2-metalílico, cloruro alílico o 2-metilalílico, ésteres de ácido alcansulfónico o de ácido aren sulfónico, como por ejemplo los ésteres correspondientes de ácido metansulfónico o bien de ácido p-toluensulfónico, o además asimismo con sulfato dimetílico.

Los compuestos de la fórmula general VI obtenidos según una u otra variante de procedimiento se calientan para el desdoblamiento del grupo alcanólico en un alcohol inferior en presencia de ácido clorhídrico y eventualmente agua, con lo que se obtiene hidrazonas de la fórmula general IX



en la que

R₁ y R₃ tienen la significación indicada bajo las fórmulas IV y V,

por ejemplo se hierve bajo reflujo una materia de partida de la fórmula general VI durante aproximadamente de 1 a 15 horas en una mezcla de un alcohol inferior exento de



381891

- agua, en especial etanol, además metanol o propanol, y solución clorhídrica etérica absoluta, cuyo contenido de ácido clorhídrico es suficiente por lo menos para la formación de sal con la hidrazona liberada. En el medio reaccional citado se separa por cristalización la hidrazona deseada de la fórmula general IX paulatinamente en forma de su clorhidrato y puede filtrarse tras finalizar la reacción, enfriar y eventualmente adicionar un líquido orgánico, que reduce la solubilidad del clorhidrato en el medio reaccional, como por ejemplo éter de petróleo u otro éter dietílico. En lugar de ácido clorhídrico puede también utilizarse una dosis por lo menos equivalente de ácido clorhídrico concentrado correspondiente, es decir, para el contacto utilizado de la fórmula general VIII, con lo que el medio reaccional también se presta a un contenido de agua correspondiente. En este caso, la reacción se realiza de preferencia en un alcohol inferior, por ejemplo etanol, a su temperatura de ebullición. Los clorhidratos originados de las hidrazonas de la fórmula general IX se disuelven por lo menos parcialmente en este medio reaccional y se aislan en vacío, por ejemplo mediante evaporación. La liberación de las hidrazonas de los clorhidratos puede efectuarse en forma usual, por ejemplo mediante disolución en agua, adición de la dosis calculada de la base, por ejemplo carbonato sódico o hidróxido sódico.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



381391

co, y fijación de la hidrozona precipitada como aceite en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos no miscibles con agua, por ejemplo en cloruro metilénico y/o éter de petróleo.

5. De las hidrazonas de la fórmula general IX se obtiene por último mediante reacción con un isotiocianato de la fórmula general X,



10. en la que

R_4 significa el grupo metílico, cuando R_3 de la fórmula IX significa asimismo un grupo metílico, o bien significa el grupo alílico o metálico, cuando R_3 es hidrógeno,

15. las tiosemicarbazonas de la fórmula general II o bien IIa.

La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte frente a las hidracinas, por ejemplo en un alcohol inferior, como metanol, etanol, propanol o isopropanol, un disolvente etéreo, como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo, como benceno, tolueno o hexano, o un hidrocarburo halogenado, como cloroformo, a temperatura ambiente o módicamente elevada de hasta aproximadamente 100° , o bien

- 20.



a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La duración reaccional según cada temperatura reaccional y la facultad de reacción de las materias de partida, se encuentra entre aproximadamente media hora y 24 horas.

5. Las dosis diarias apropiadas para tratamiento de neoplasias, de azinas de la fórmula general I, se encuentra para los mamíferos entre un mg y 100 mg por kg de peso corpóreo y dentro de esta zona en aplicación parentérica, en especial intramuscular y subcutánea en general más por debajo que en la aplicación oral. Las azinas de la fórmula general I, se administran oral o rectalmente, de preferencia en formas unitarias de dosis, como tabletas, grageas o cápsulas, o bien supositorios, y parentéricamente como soluciones de inyección.
- 10.
15. Las formas unitarias de dosis para la administración oral contienen como materia activa de preferencia entre 10% y 90% de una azina de la fórmula general I. Para su preparación se mezcla la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones; como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa, como gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, y la
- 20.
25. mezcla se prensa para formar tabletas o núcleos de grageas.



Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener todavía, por ejemplo goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

10. Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una azina de la fórmula general I con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa o una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles.

15. Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, intravenosa o subcutánea contienen una sal acuosoluble, tolerable farmacéuticamente de una azina de la fórmula general I, apropiada para la formación de sal, en una concentración de preferencia de 0,5 a 10%, eventualmente junto con agentes de estabilización apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.

20. Además, pueden entrar asimismo en consideración las ampollas con dispersiones de cualquier azina de la fórmula general I, preparadas mediante disolventes y/o emulgentes apropiados.

25.



381891

A continuación se aclara la preparación de tabletas y grageas mediante un ejemplo en cada caso:

- a) 250 g de materia activa, por ejemplo 2,2'-azina de 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de 5-metil-3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindiona, se mezclan con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se granula por tamiz. Tras el secado se mezclan 160 g de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato mahnésico y 32 g de anhídrico silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una, que eventualmente pueden estar provistas con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- 5.
- 10.
- b) A partir de 250 g de materia activa, por ejemplo 2,2'-azina de 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindiona, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico se prepara un granulado, que tras el secado se mezcla con 56,60 g de anhídrido silícico coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata, y 2,50 g de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 200 g de talco, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábica, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dió
- 15.
- 20.
- 25.



381891

EJEMPLO 1

5. a) 47,0 g (0,1725 moles) de 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona-2-(4-metil-3-tiosemicarbazona), 17,9 g (0,190 moles) de ácido cloroacético y 35,4 g (0,431 moles) de acetato sódico exento de agua se hierven a reflujo durante 3 horas bajo agitación en 400 cc de n-propanol. A continuación, la mezcla reaccional se trata con 700 cc de agua y se deja enfriar a temperatura ambiente. La 2,2'-azina de 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona precipitada se filtra
10. y se lava con 300 cc de agua. Tras recrystalizar una vez en cloruro metilénico-hexano se obtienen 40,5 g (78,1% del valor teórico) de azina pura de punto de fusión 154°.

En forma análoga se preparan:

15. La 2,2'-azina de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 166-167°, 8,6 g (55% del valor teórico) partiendo de 13,5 g (0,052 moles) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-metil-3-tiosemicarbazona), 5,4 g (0,057 moles) de ácido cloroacético y 10,7 g (0,131 moles) de acetato sódico exento de agua;
- 20.

La 2,2'-azina de 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 154°, 14,6 g (70% del valor teórico), partiendo de

381891



17,8 g (0,069 moles) de 3-metil-2,4-tiazolidindion-2-[4-(2-metilalil)-3-tiosemicarbazona], 11,6 g (0,076 moles) de ácido 2-bromopropiónico y 13,9 g (0,17 moles) de acetato sódico exento de agua;

5. Ia 2,2'-azina de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de 3-metil-2,4-tiazolidindiona, punto de fusión 166-167°, 14,0 g (69% del valor teórico), partiendo de 16,6 g (0,068 moles) de 3-metil-2,4-tiazolidindio-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona), 11,2 g (0,074 moles) de ácido 2-bromopropiónico y 13,9 g (0,17 moles) de acetato sódico exento de agua.

b) Las tiosemicarbazonas necesarias como compuestos de partida se preparan como sigue:

474,1 g (3.612 moles) de 4-alil-3-tiosemicarbacida preparada según G. Pulvermacher y H. Hempel, Ber. 27, 625 (1894), se suspenden en 3500 cc de cloroformo y se trata bajo agitación y refrigeración a 25-30° con 442,5 g (4,334 moles) de anhídrido acético. A continuación la mezcla reaccional se hierve a reflujo y bajo agitación durante 2 horas. Luego se enfría a 5° en un baño de hielo. La 1-acetil-4-alil-3-tiosemicarbacida precipitada se filtra por succión, se lava con éter y se seca a 70° durante 20 horas en vacío de trompa de agua. El rendimiento asciende a 586,6 g (93,7% del valor teórico) de punto de fusión 131-132°.

En forma análoga se preparan:

**POOR
QUALITY**

381891



1-acetil-4-metil-3-tiosemicarbacida, punto de fusión 155-156°, 119 g (81% del valor teórico), partiendo de 105,2 g (1 mol) de 4-metil-3-tiosemicarbacida y 112,3 g (1,1 moles) de anhídrido acético;

5. 1-acetil-4-(2-metilalil)-3-tiosemicarbacida, punto de fusión 146-148°, 165 g (90% del valor teórico), partiendo de 142,4 g (0,98 moles) de 4-(2-metilalil)-3-tiosemicarbacida y 122 g (1,17 moles) de anhídrido acético.
- c) 155,9 g (0,900 moles) de 1-acetil-4-alil-3-tiosemicarbacida, 158,4 g (1,035 moles) de ácido 2-bromopropiónico y 184,6 g (2,26 moles) de acetato sódico exento de agua, se hierven a reflujo durante 3 horas y bajo agitación en 1090 cc de etanol absoluto. A continuación se deja enfriar a 20° y se filtra de las sales inorgánicas precipitadas. Lo filtrado se concentra en vacío de trompa de agua. La materia grasa que permanece se fija en 500 cc de cloruro metilénico y se trata con lejía de sosa 2-n hasta que el valor de pH asciende a 8. La mezcla se sacude a fondo, luego se separa la solución de cloruro metilénico y la fase acuosa se extrae todavía dos veces con 150 cc de cloruro metilénico cada vez. Las soluciones de cloruro metilénico reunidas se secan sobre 30 g de sulfato magnésico exento de agua. Este a continuación se filtra y lo filtrado se concentra en vacío de trompa de agua. Se obtiene 141,7 g (69,2% del valor teórico) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidin-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

381891



-2-(2-acetil-hidrazona) de punto de fusión 108-110°.

En forma análoga se preparan:

5. 3-metil-2,4-tiazolindion-2-(2-acetil-hidrazona), punto de fusión 202-204°, 4,0 (71,4% del valor teórico) partiendo de 4,4 g 0,030 moles) de 1-acetil-4-metil-3-tiosemicarbacida y 3,5 g (0,037 moles) de ácido cloroacético; 5-metil-3-(2-metilalil)-2,4-tiazolindion-2-(2-acetil-hidrazona) punto de fusión 104-107°, 67,8 g (65,1% del valor teórico), partiendo de 74 g (0,400 moles) de
10. 1-acetil-4-(2-metilalil)-3-tiosemicarbacida y 78 g (0,440 moles) de ácido 2-bromopropiónico.
- d) 141,7 g (0,623 moles) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-(2-acetil-hidrazona) se disuelven en 500 cc de etanol absoluto y se trata bajo agitación a 35° con 285 cc de una solución de ácido clorhídrico etérica 0,67-n. A continuación, la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 3 horas, con lo que se inicia la precipitación de una papilla cristalina bastante espesa después de otra media hora. Luego, la mezcla se enfría a 5°, mediante un
15. baño de hielo y se deja afluir 500 cc de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°). El clorhidrato de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona precipitado se filtra por succión y se lava con 200 cc de éter. El rendimiento asciende a 108 g (87,5% del valor teórico) de punto
20. de fusión 167,5-169°.
- 25.

POOR
QUALITY

381891



En forma análoga se obtienen:

- El clorhidrato de 3-metil-2,4-tiazolindion-2-hidra-
zona, punto de fusión 260°, 7,87 g (86,6% del valor teóri-
co) partiendo de 9,4 g (0,050 moles) de 3-metil-2,4-tiazo-
lidin-2-(2-acetil-hidrazona); el clorhidrato de 5-metil-3-
5. (2-metilalil)-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona, punto de fu-
sión 160-161°, 52,4 g (81,9% del valor teórico), partiendo
de 65,5 g (0,271 moles) de 5-metil-3-(2-metilalil)-tiazoli-
dindion-2-(2-acetil-hidrazona).
10. e) Para la liberación de la base, se disuelven 108 g
(0,486 moles) de clorhidrato de 3-alil-5-metil-2,4-tiazoli-
din-2-hidrazona en 300 cc de agua y la solución se satura
bajo refrigeración de hielo y agitación con carbonato po-
tásico. El aceite que permanece se fija en una mezcla de
15. 150 cc de cloruro metilénico y 150 cc de éter de petróleo
(punto de ebullición 40-60°), se separa de la fase acuosa
y se sacude con una solución de 50 g de carbonato potásico
en 150 cc de agua. La fase orgánica se separa y se concen-
tra en vacío de trompa de agua. Se obtiene 88,4 g (97,5%
20. del valor teórico) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolindion-2-
hidrazona como aceite, que al reposar cristaliza, punto de
fusión 47-48°.

En forma análoga se obtienen:

3-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona, punto de



381891

fusión 99-100°, 0,6 g (73% del valor teórico), partiendo de 7,87 g (0,043 moles) de clorhidrato de 3-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona;

5. 5-metil-3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona, 43,3 g (97,5% del valor teórico), partiendo de 52,4 g (0,222) de clorhidrato de 5-metil-3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona.

10. f) 88,4 g (0,477 moles) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona y 38,4 g (0,524 moles) de isotiocianato metílico se disuelven en 1400 cc de metanol y se hierve a reflujo durante 2 horas. A continuación, el metanol se evapora en vacío de trompa de agua. El residuo recristaliza dos veces en cloroformo-hexano. Resultan 107,8 g de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-metil-3-tiosemicarbazona), punto de fusión 79-82°.

En forma análoga se obtienen:

20. 3-metil-2,4-tiazolidin-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona), punto de fusión 166-167°, 13,9 g (94,8% del valor teórico) partiendo de 8,7 g (0,060 moles) de 3-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona y 6,5 g (0,066 moles) de isotiocianato alílico;

5-metil-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindion-2-(4-metil-3-tiosemicarbazona), punto de fusión 115°, 52,2 g (89,3% del valor teórico), partiendo de 43,3 g (0,216 moles) de

POOR QUALITY



381801

5-metil-3-(2-metilalil)-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona y 17,4 g (0,237 moles) de isotiocianato metílico.

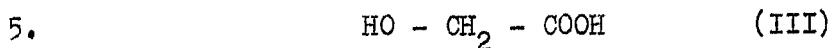
5. 3-metil-2,4-tiazolidindion-2-[4-(2-metilalil)-3-tiosemicarbazona] punto de fusión 134-135°, 13,4 g (86,4% del valor teórico), partiendo de 8,7 g (0,060 moles) de 3-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona y 7,5 g (0,066 moles) de isotiocianato (2-metilalílico).

381891



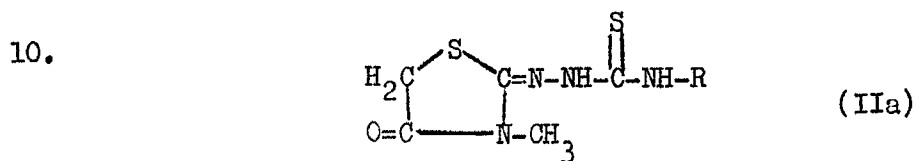
en la que

R tiene la significación arriba indicada, con un éster apto para reacción referente a la función hidroxílica del ácido glicólico de la fórmula III



o bien

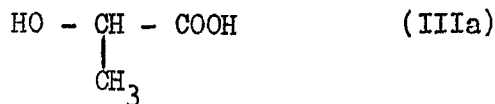
se hace reaccionar en caliente un compuesto de la fórmula general (IIa) o una sal de una forma tautómera de uno de tales compuestos



en la que

R tiene la significación arriba indicada, con un éster apto para reacción referente a la función hidroxílica del ácido láctico de la fórmula IIIa

15.



20.

azinas

2. Procedimiento para la preparación de nuevas



381891

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

Madrid, a 16 de julio de 1970

p.a.

JAIME ISERN

~~P. B.~~

~~Firmado RODRIGUEZ SANZ HERKERO~~