



381892



pueden inhibir el desarrollo de tumores, como puede demostrarse en ensayos de animales en la aplicación oral y subcutánea, por ejemplo en el carcinoma de mama de las ratas inducido mediante dimetilbenzantraceno y en el carcinoma de Walker de las ratas. Además el compuesto de la fórmula general I preparable según la invención es apropiado a causa de su actividad inmunosupresiva por ejemplo para alargar la supervivencia de órganos trasplantados y para el tratamiento de enfermedades autoinmunizantes.

5.

10.

Por ejemplo la 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona) utilizada según la invención en la administración peroral en 15 dosis en total de 100 mg/kg cada una actúa en el término de tres semanas inhibiendo el desarrollo de tumor del 75-99% en ensayos de animales citados previamente.

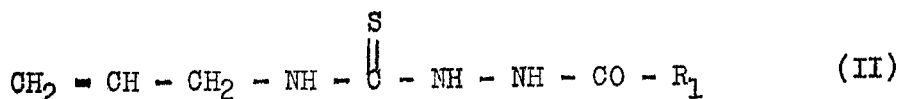
15.

En el carcinoma de Walker de las ratas la 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona) efectúa una inhibición del desarrollo de tumor del 43%, por ejemplo en la administración subcutánea de 25 mg/kg cada una en 4 días consecutivos.

20.

La 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona) de la fórmula I se prepara en una serie reaccional técnicamente ventajosa partiendo de 4-alil-1-alcanoil-3-tiosemicarbazinas de la fórmula II

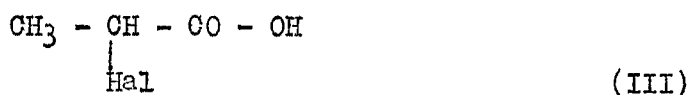
381892



en la que

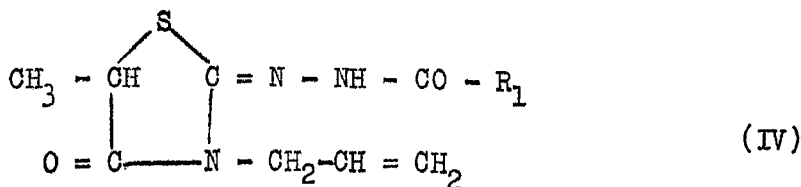
$\text{R}_1$  significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, en especial el grupo metílico.

5. Los compuestos de la fórmula general II son preparables a partir de la 4-alil-3-tiosemicarbazida mediante calentamiento con ácido fórmico exento de agua o bien con anhídrido acético o anhídridos de otros ácidos alcánicos inferiores. Mediante la condensación de los compuestos de la fórmula general II con ácidos 2-halogenopropiónicos de la fórmula general III



en la que

15. Hal significa cloro, bromo o yodo, con ayuda de acetato sódico en un alcohol inferior, en especial etanol, en su punto de ebullición se obtiene N'-alcoil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazonas substituidas de la fórmula general IV



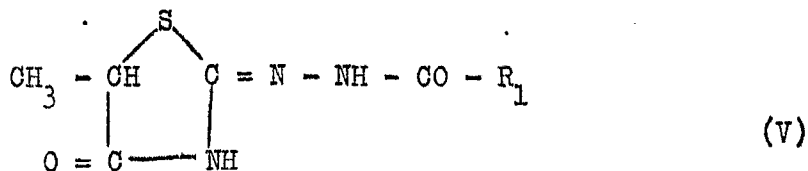


324992

en la que

$R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula II.

5. En lugar de 4-alil-1-alcanoil-3-tiosemicarbazidas de la fórmula general II puede utilizarse asimismo 1-alcanoil-3-tiosemicarbazidas y en este caso, en los productos de condensación obtenidos de la fórmula general V



10.

en la que

$R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula II,

15. se introduce posteriormente el haluro 3-substituido, al transformar un compuesto de la fórmula general V en sus compuestos de metal alcalino y por último se hace reaccionar con ésteres aptos para reacción del alcohol alílico de la fórmula VI,



20.

Los compuestos de metal alcalino se obtienen por ejemplo mediante acción de hidruro sódico, amida lítica o sódica en dimetilformamida de 0° a la temperatura ambiente y se hace reaccionar en el mismo medio a temperatura ambiente o módicamente elevada con un éster apto para reacción del





381892

- hidrato en el medio reaccional, como por ejemplo éter de petróleo o bien otro éter dietílico. En lugar de ácido clorhídrico puede utilizarse asimismo una dosis de ácido clorhídrico concentrado correspondiente, por lo menos equivalente, es decir, para el compuesto utilizado de la fórmula VI, para lo cual se confiere al medio reaccional asimismo 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. El clorhidrato originado de la hidrazona de la fórmula VII se disuelve parcialmente por lo menos en este medio reaccional y se aísla por ejemplo mediante concentrado en vacío. La liberación de la hidrazona a partir del clorhidrato puede efectuarse en forma usual, por ejemplo mediante disolución en agua, adición de la dosis calculada de una base, por ejemplo carbonato sódico o hidróxido sódico, y fijación de la hidrazona 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.
- 10.
- 15.
20. A partir de las hidrazonas de la fórmula VII se obtiene seguidamente mediante reacción con un isotiocianato alílico de la fórmula VIII,
- $$\text{S} = \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2 \quad (\text{VIII})$$
25. la 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona) de la fórmula I.

381892



La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte frente a las hidrazinas, 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 a temperatura módicamente elevadas de hasta aproximadamente 100°C o bien a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La duración reaccional se encuentra, según la temperatura reaccional y la reaccionalidad de las materias de partida, entre aproximadamente desde una hora a 24 horas.

Las dosis diarias de tiosemicarbazonas de la fórmula general I apropiadas para el tratamiento de neoplasias se encuentra para mamíferos entre 1 mg y 100 mg por kg de peso del cuerpo y dentro de esta zona en la aplicación parentérica, en especial intramuscular o subcutánea en general más inferior que en la aplicación oral. Las tiosemicarbazonas de la fórmula general I se utilizan oral o rectalmente, de preferencia en formas unitarias de dosis, como tabletas, grageas o cápsulas o bien supositorios y parentéricamente como soluciones de inyección.

Las formas unitarias de dosis para la utilización oral contienen como materia activa de preferencia entre 10% y 90% de la tiosemicarbazona de la fórmula I. Para su prepa-

381892



- ración 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
5. pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, y la mezcla se prensa para formar tabletas o núcleos de gragea. Estas últimas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que
10. contienen todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
15. Como formas unitarias de dosis para la utilización rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de la tiosemicarbazona de la fórmula I con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de
20. la materia activa con polietilenglicoles.
- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, intrevenosa o subcutánea contienen la tiosemicarbazona de la fórmula I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con agentes de
25. estabilización apropiados y sustancias tampón, como disper-



381892

sión acuosa preparada mediante disolventes y/o emulgentes apropiados.

A continuación se aclara la preparación de tabletas, grageas y cápsulas mediante un Ejemplo de cada caso:

5. a) 1.000 gramos de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-alil-3-tiosemicarbazonas) se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que eventualmente pueden estar previstas con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
10. b) Se mezcla a fondo 100 gramos de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona) con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de celulosa etílica y 6 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph.Helv. V). El granulado se seca durante unas 14 horas y luego se sacude por un tamiz II-III. Luego se mezcla con 16 gramos de almidón de
- 15.
- 20.

381892



5. maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábica, 0,5 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan 260 mg cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.

10. c) Para preparar 1.000 cápsulas con 75 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 75 gramos de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona) con 198,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 20 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv.V). El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maíz seco y 15,0 gramos de talco y se llenan homogéneamente 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

20. El ejemplo siguiente aclara la preparación de la tiosemicarbazona de la fórmula I y de los productos intermedios hasta ahora no conocidos, indicándose las temperaturas en grados Celsius

EJEMPLO 1

a) 474,1 gramos (3,612 moles) de 4-alil-3-tiosemicarbazida, preparada según G. Pulvermacher y H. Hempel, boletín

391892



- 27, 625 (1894), se suspenden en 3500 cc de cloroformo y se trata bajo agitación y refrigeración a 25-30° con 442,5 gramos (4,334 moles) de anhídrido acético. A continuación la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 2 horas bajo agitación. Luego se enfría en un baño de hielo a 5°. La l-acetil-4-alil-3-tiosemicarbazida precipitada se filtra por succión, se lava con éter y se seca durante 20 horas en vacío de trompa de agua a 70°. El rendimiento asciende a 586,6 gramos (93,7% del valor teórico) de punto de fusión 131-132°.
- 5.
10.           b) 155,9 gramos (0,900 moles) de l-acetil-4-alil-3-tiosemicarbazida, 158,4 gramos (1,035 moles) de ácido 2-bromopropiónico y 184,6 gramos (2,26 moles) de acetato sódico exento de agua se hierven a reflujo durante 3 horas 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 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 tres veces con 150 cc de cloruro metilénico cada vez. Las soluciones de cloruro metilénico reunidas se secan sobre 30 gramos de sulfato magnésico exento de agua. Este se filtra a continuación y lo filtrado se concentra en vacío de trompa de agua. Se obtiene 141,7 gramos (69,2% del
- 15.
- 20.
- 25.

381892



valor teórico) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(2-acetil-hidrazona) de punto de fusión 108-110°.

- c) 141,7 gramos (0,623 moles) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(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 atérico al 0,67-n. A continuación, la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 3 horas, con lo que se inicia la precipitación después de otra  $\frac{1}{2}$  hora de una papilla cristalina bastante espesa. Luego la mezcla se enfría a 5° mediante un 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 gramos (87,5% del valor teórico) de punto de fusión 167,5-169°.

- d) Para la liberación de la base se disuelve 108 gramos (0,486 moles) de clorhidrato de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona en 300 cc de agua y la solución se satura bajo refrigeración de hielo y agitación con carbonato potásico. El aceite que precipita se fija en una mezcla de 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 gramos de carbonato potásico en 150 cc de agua. La fase orgánica se separa

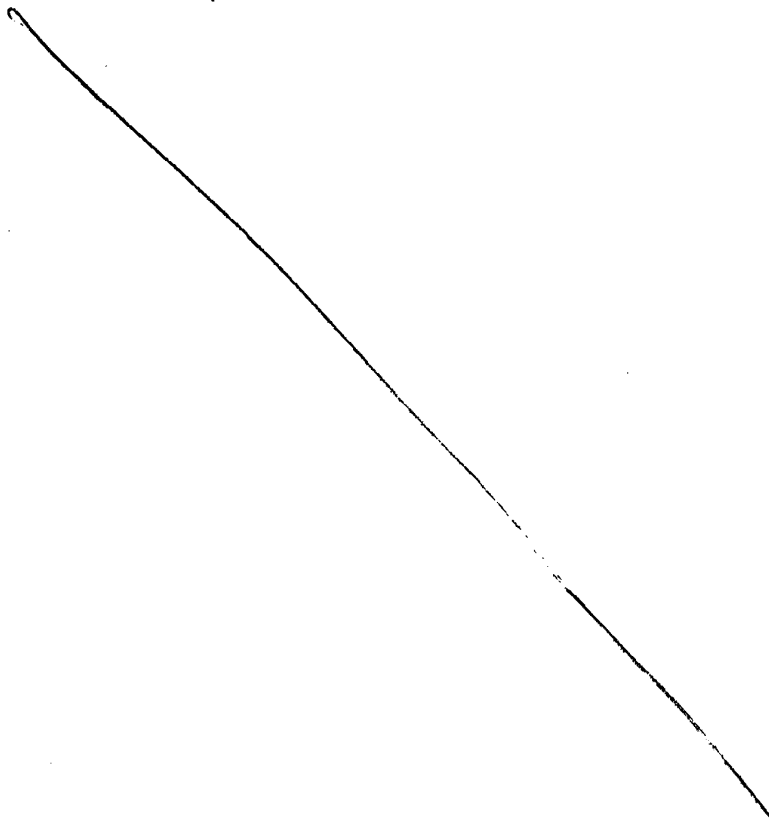


381892

y se concentra en vacío de trompa de agua. Se obtiene 88,4 gramos (97,5% del valor teórico) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona como aceite, que cristaliza en reposo, punto de fusión 47-48°.

5. e) 13,1 gramos (0,071 moles) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-hidrazona y 7,4 gramos (0,075 moles) de isotiocianato alílico se disuelven en 400 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. Se obtiene 16,5 gramos (82,5% del valor teórico) de 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-2-(4-alil-3-tiosemicarbazona) de punto de fusión 106-108°.

= . =



381892



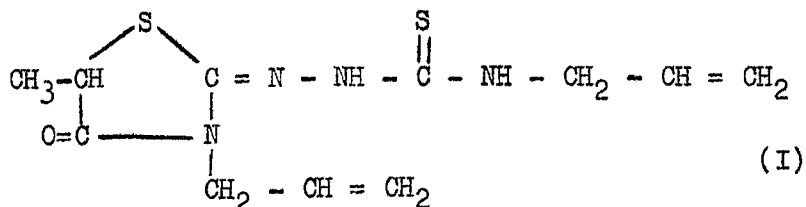
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 10.912/69 del 17.7.69 y 10.911/69 del 17.7.69.

5.

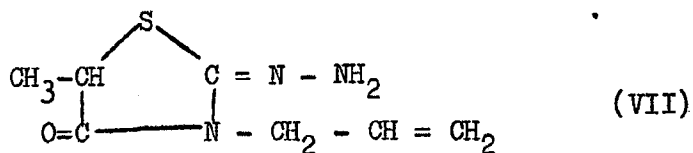
1. Procedimiento para la preparación de una nueva tiosemicarbazona esencialmente 3-alil-5-metil-2,4-tiazolidindion-(4-alil-3-tiosemicarbazona) de la fórmula I,

10.



15.

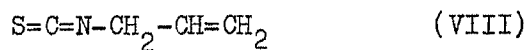
caracterizado porque se hace reaccionar la hidrazona de la fórmula VII





381992

con isotiocianato alílico de la fórmula VIII



2. Procedimiento para la preparación de una nueva tiosemicarbazona.

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

Madrid, a 16 de Julio de 1970

p.a.

**JAME ISERN**

firmado: JOSE RODRIGUEZ