



ESPAÑA

ES

423.113

16 MAR. 1976

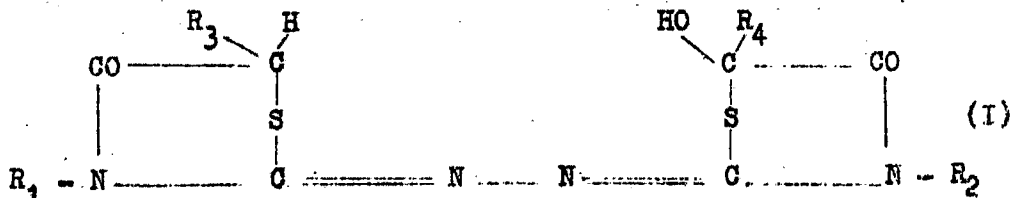
AI

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
2016/73	13 febrero 1973	Suiza
15960/73	13 noviembre 1973	"
15961/73	13 noviembre 1973	"
355/74	11 enero 1974	"
(43) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE LE DERIVA
	CO7D/A01N	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AZINAS.		
(71) SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basiela, Suiza.		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Angelo Storni y Dr. Alex Maisels		
(73) TITULAR (ES)		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.		

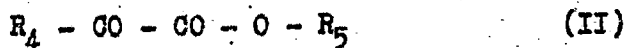
La presente invención se refiere aun procedimiento para la obtención de nuevas azinas y sus tautómeros con valiosas propiedades farmacológicas.

Las azinas nuevas según la presente invención corresponden a la fórmula general I

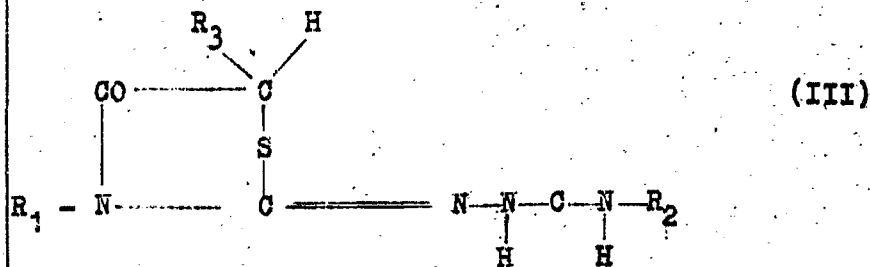


en la que uno de los símbolos R₁ y R₂ significa alilo, i-metilalilo, 2-metilalilo ó 2-propinilo y el otro asimismo uno de estos grupos ó metilo, R₃ y R₄, independientes entre sí significan hidrógeno o metilo.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque un compues de fórmula general II



en la que R₅ significa hidrógeno o alquilo inferior y R₄ tiene el significado indicado bajo la fórmula I, se hace reaccionar con una tiosemicarbazona de fórmula general IV



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado bajo la fórmula I, y el compuesto formado de fórmula general (I) se separa.

En los productos de partida de fórmula II contiene

5 el alquilo inferior R_5 preferentemente 1 a 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc.butilo. La reacción de los compuestos de fórmula II, por ejemplo, de ácido glioxílico, su éster terc.butílico, ácido pirúvico o su éster terc.butílico, con tiosemicarbazonas de fórmula general III, se efectúa preferentemente a temperaturas entre 60 y 140°C y generalmente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo, tal como benceno o tolueno, en un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo, 10 en un éter cíclico, tal como dioxano o tetrahydrofurano, ó en un alcohol inferior, tal como metanol, etanol ó terc.butanol. Las reacciones se realizan ante todo a la temperatura de ebullición del disolvente empleado, ó en caso dado también por encima de ésta en recipiente cerrado. El ácido glioxílico y sus ésteres se pueden emplear también en forma de sus hidratos. Especialmente en tales casos se puede acelerar la reacción, si se desea, mediante el empleo de un separador de agua. 15

La separación de los compuestos de fórmula general (I) de los compuestos tautómeros formados como producto secundario se puede realizar, por ejemplo, por cromatografía, 20 por ejemplo, en gel de sílice, pero los compuestos de fórmula general (I) se pueden separar también, debido a su buena cristalizabilidad, en la mayoría de los casos por cristalización fraccionada de las mezclas de reacción que los contienen.

25 De las tiosemicarbazonas de fórmula general (III) necesarias como productos de partida, algunas se describen como productos de partida de las azinas correspondientes sin grupo hidroxí en la posición 4 de un anillo tiazolidínico en la patente suiza nº 511 878, la patente inglesa nº 1 325 061, 30 así como la patente americana nº 3.699.116. La obtención de

una tiasemicarbazona comprendida bajo la fórmula general (III) se describe también en la patente suiza nº 511 877 y en la patente inglesa nº 1 301 555, y las demás tiosemicarbazonas comprendidas bajo la fórmula (III) se pueden obtener en forma análoga a la de los representantes conocidos.

Las nuevas azinas de fórmula general I poseen varias propiedades farmacológicas. En especial inhiben el crecimiento de tumores, tal y como se puede apreciar en el ensayo con animales en aplicación oral, subcutánea e intramuscular, por ejemplo, en el carcinoma de Walker en la rata y en el carcinoma mamal inducido por dimetilbenzantreno en la rata. Al mismo tiempo, la toxicidad de los compuestos de fórmula general (I) es reducido en comparación con su eficacia tumoral, por lo que los compuestos de fórmula general (I) se pueden emplear para el tratamiento de enfermedades neoplásticas en los animales de sangre caliente.

La invención se refiere especialmente a la obtención de los compuestos de fórmula general I en los cuales uno de los símbolos R_1 y R_2 significa el grupo alilo o 2-metililo y el otro asimismo uno de estos dos grupos o, preferentemente, en un grupo metilo, mientras R_3 y R_4 tienen el significado indicado bajo la fórmula I mediante el empleo de los correspondientes compuestos de partida de las fórmulas generales (II) y (III).

Ante todo se refiere la invención a la obtención de los compuestos de fórmula general I en los cuales uno de los símbolos R_1 y R_2 , preferentemente R_1 significa el grupo 2-metilalilo y el otro, preferentemente R_2 significa el grupo metilo y el anillo sustituido en la posición 3 por un grupo 2-metilalilo contiene, en la posición 5, como R_3 o bien R_4 ,

un grupo metilo, y R_4 o bien R_3 , significa hidrógeno tal como la obtención de la 2,2'-azina de la 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidin-diona y de la 3-metil-5-hidroxi-2,4-tiazolidin-diona por selección de los correspondientes compuestos de partida de las fórmulas generales (II) y (III).

Las dosis diarias adecuadas de azinas para el tratamiento de neoplasias, correspondientes a la fórmula general (I), se encuentran para los mamíferos entre 1 mg y 150 mg por Kg de peso corporal y dentro de este margen son, en administración parenteral, especialmente intramuscular o subcutánea, por lo general más bajas que en la aplicación oral. Las azinas correspondientes a la fórmula general (I) se emplean oral o rectalmente, preferentemente en forma de unidades de dosificación, tales como tabletas, grageas o cápsulas o bien supositorios, y parenteralmente como soluciones inyectables, emulsiones o suspensiones.

Las formas de unidades de dosificación para la aplicación oral contienen como sustancia activa preferentemente entre un 20% y un 90% de una azina correspondiente a la fórmula general I. Para la obtención de las formas de unidades de dosificación se mezcla la sustancia activa, por ejemplo, con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, además, polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado bajo adición de lubricantes, estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, y la mezcla se prensa a tabletas o a grageas. Estas últimas se recubren, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentradas que pueden contener, además, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dió-

xido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o mezclas de disolventes. A estos revestimientos se le pueden agregar colorantes, por ejemplo, para caracterizar distintas dosis de sustancia activa.

5 En lugar de formar unidades de dosificación las azinas según la fórmula general I se pueden administrar por vía oral en tamaño de cristal o bien de partícula adecuado, por ejemplo, mezclados con alimentos, especialmente de batidos de leche.

10 Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios, que se componen de una combinación de una azina según la fórmula general I con una base de grasa neutra, o también las cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación de la sustancia activa con polietilenglicoles.

15 Como formas de aplicación parenteral entran en consideración las ampollas y dispersiones de azinas conforme a la fórmula general I acuosas, obtenidas mediante facilitadores de la solución y/o emulsionantes adecuados.

20 Los ejemplos a continuación explican la obtención de las azinas correspondientes a la fórmula general I, así como de compuestos de partida hasta ahora no conocidos. Sin embargo no limitan en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grandes centígrados.

25 Ejemplo 1

30 1,3 g (5,0 mmoles de 3-metil-2,4-tiazolidindiona-2-[4-(2-metilalil)-3-tiosemicarbazona] y 0,50 g (5,5 mmoles) de hidrato de ácido glioxílico se disuelven en 20 cc de cloroformo y, bajo agitación, se hierve durante 2 horas bajo reflujo. La 2,2'-azina de la 3-metil-2,4-tiazolidindiona precipi-

tada y la 3-(2-metilalil)-5-hidroxi-2,4-tiazolidindiona se separa por filtración, se lava consecutivamente con 10 cc de agua, 5 cc de etanol y 5 cc de éter y se seca durante 4 horas en vacío a la trompa de agua a 50°. La sustancia así obtenida funde a 197 - 198°. Rendimiento 52% de la teoría.

Ejemplo 2

27,2 g (0,10 moles) de 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona-2-(4-metil-3-tiosemicarbazona) y 10,1 g (0,11 moles) de hidrato de ácido glioxílico se hierven en 300 cc de benceno agitación y empleando un separador de agua, durante 90 minutos bajo reflujo. Después de 15 minutos se han separado ya 3,5 cc de agua. A continuación se decanta la solución de reacción caliente de una reducida cantidad de un producto amarillo untuoso y se deja enfriar lentamente. La 2,2'-azina de la 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-metil-5-hidroxi-2,4-tiazolidindiona cristalizadas se separan por succión, se lava ulteriormente con 100 cc de éter y se seca durante 4 horas en vacío a la trompa de agua a 50°, p.f. 147 - 148°. Rendimiento 54% de la teoría, incluyendo la ulterior sustancia obtenida en la cromatografía un 60% de la teoría.

Todo el filtrado se lava dos veces, cada una con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El aceite viscoso, ligeramente amarillento que queda (15 g) se cromatografía en 450 g de gel de sílice. Las primeras fracciones de éter eluyen la 2,2'-azina de la 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-metil-5-hidroxi-2,4-tiazolidindiona, siguen algunas fracciones mixtas y las ulteriores fracciones de éter eluyen la 1-[3-(2-metilalil)-4-oxo-5-metil-2-tiazolidiniliden]-amino-3-metil-5-hidroxi-

2-tiohidantoina del p.f. 136 - 139°. La proporción de este producto secundario asciende a aproximadamente un 11% de la teoría.

Ejemplo 3

5 24,3 g (0,10 moles) de 3-metil-2,4-tiazolidindiona-
2-[4-(2-propinil)-3-tiosemicarbazona] y 9,1 g (0,10 moles)
de hidrato de ácido glicólico se hierven en 500 cc de cloro-
formo, bajo agitación y empleando un separador de agua, du-
rante 30 minutos bajo reflujo. Después de enfriar se separa
10 por succión el producto cristalizado y se lava ulteriormente con
50 cc de cloroformo. El producto de filtración se recristali-
za una vez de cloruro metilénico con lo que se obtiene la 2,2'-
azina pura de la 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2-
propinil)-5-hidroxi-2,4-tiazolidindiona, p.f. 255° (descompo-
sición). Rendimiento 46% de la teoría.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) 29,4 g (0,20 moles) de 3-metil-2,4-tiazolidindiona-2-
hidrazona y 20 g (0,206 moles) de 2-propinil-isotiocianato se
disuelven en 500 cc de benceno y se calienta durante 2 horas
20 a 60°C. Después de enfriar se obtiene por separación por fil-
tración de 3-metil-2,4-tiazolidindiona-2-[4-(2-propinil)-3-
tiosemicarbazona] cristalizada, p.f. 152°.

b) El 2-propinil-isotiocianato necesario en a) se ob-
tiene como sigue:

25 5,5 g (0,10 moles) de 2-propinilamina se disuelven
en 35 cc de cloruro metilénico absoluto y bajo agitación se
mezcla, gota a gota con 7,6 g (0,10 moles) de carbono de sul-
furo. A continuación se deja calentar la mezcla de reacción
a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos a esta
30 temperatura. Seguidamente se enfría mediante un baño de hie-

lo a 0-5° y se mezcla, gota a gota con una solución de 20,6 g (0,10 moles) de N,N-diciclohexilcarbodiimida en 20 cc de cloruro metilénico. A continuación se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se deja durante 2 horas a esta temperatura. Después se mezcla con 75 cc de pentano y se separa por succión de la 1,3-diciclohexil-2-tiourea precipitada. El filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua a una temperatura del baño de 20°. El 2-propilnil-isotiocianato en bruto que queda se purifica por destilación, p. eb. 43 - 48° / 12 Torr.

Ejemplo 4

27,2 g (0,10 moles) de 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona-2-(4-metil-3-tiosemicarbazona) y 10,1 g (0,11 moles) de hidrato de ácido glioxílico se hierven en 300 cc de benceno bajo agitación y empleando un separador de agua, durante 60 minutos bajo reflujo. Después de 15 minutos ya se han separado 3,5 cc de agua. A continuación se decanta la solución de reacción caliente de una reducida cantidad de un producto untuoso amarillo y se deja enfriar lentamente. La 2,2-azina cristalizada de la 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-metil-5-hidroxi-2,4-tiazolidindiona se separa por succión, se lava ulteriormente con 100 cc de éter y se recristaliza en cloruro metilénico/hexano; p.f. 141 - 143°. Rendimiento: 57% de la teoría.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) 145 g (1 mol) de 4-(1-metilalil)-3-tiosemicarbazida, obtenida según G. Pulvermacher y H. Hempel, Ber. 27, 625 (1894) se disuelven en 1000 cc de cloroformo y bajo agitación y enfriamiento se mezcla a 25 - 30° con 112 g (1,1 moles) de anhídrido acético. A continuación se hierve la mez-

5 cla de reacción durante 2 horas bajo agitación y reflujo. Se-
guidamente se enfría en un baño de aceite a 5° y se mezcla con
1000 cc de éter de petróleo. La 1-acetil-4-(1-metilalil)-3-
tiosemicarbazida precipitada se separa por succión se lava
con éter y se seca durante 20 horas en vacío a la trompa de
agua a 70°. P.f. 132 - 133°.

10 b) 74 g (0,40 moles) de 1-acetil-4-(1-metilalil)-3-
tiosemicarbazida, 68 g (0,445 moles) de ácido 2-bromopropi-
nico y 33 g (0,40 moles) de acetato sódico anhidro se hierven
en 400 cc de etanol absoluto bajo agitación durante 3 horas
al reflujo. A continuación se deja enfriar a 20° y por fil-
tración se separa de las sales inorgánicas precipitadas. El
filtrado se concentra por evaporación en vacío a la trompa
de agua. El producto untuoso que queda se recoge en 250 cc
15 de cloruro metilénico y se mezcla con lejía sódica 2-n hasta
que el pH alcance 8. La mezcla se agita bien, después se sepa-
ra la solución cloruro metilénica y la fase acuosa se extrae
aún tres veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico.
La soluciones de cloruro metilénico reunidas se secan sobre
20 30 g de sulfato de magnesio anhidro. A continuación se separa
por filtración y el filtrado se evapora en vacío a la trompa
de agua, obteniéndose la 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-tiazoli-
dindiona-2-(2-acetil-hidrazina).

25 c) 65,5 g (0,27 moles) de 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-
tiazolidindiona-2-(2-acetil-hidrozoona) se disuelven en en 200
cc de metanol absoluto y bajo agitación se mezcla a 35° con
120 cc de una solución etérica 0,67-n de ácido clorhídrico.
A continuación se hierve la mezcla de reacción durante 3 ho-
ras bajo reflujo con lo que después de 1 $\frac{1}{2}$ horas comienza
30 a precipitar una pulpa cristaliza bastante espesa. La mezcla

se enfría mediante un baño de hielo a 5° y se vierten 200 cc de éter de petróleo (p. eb. 40-60°). El hidrocioruro de la 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona-2-hidrazona precipitado se separa por succión y se lava ulteriormente con 100 cc de éter.

5

d) Para liberar la base se disuelven 52,4 g (0,222 moles de hidrocioruro de 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona-2-hidrazona en 150 cc de agua y la solución se satura bajo enfriamiento con hielo y agitación con carbonato potásico. El aceite que se precipita se recoge en una mezcla de 100 cc de cloruro metilénico y 100 cc de éter de petróleo (p. eb. 40-60°), se separa de la fase acuosa y se agita con una solución de 25 g de carbonato potásico en 75 cc de agua. La fase orgánica se separa y se evapora en vacío a la trompa de agua. Se obtiene la 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona-2-hidrazona como aceite incoloro.

10

15

e) 14,1 g (0,071 moles) de 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-tiadiazolidindiona-2-hidrazona y 5,5 g (0,075 moles) de metilisotiocianato se disuelven en 200 cc de metanol y se hierve durante 2 horas bajo reflujo. A continuación se evapora el metanol en vacío a la trompa de agua. El residuo se recristaliza dos veces en cloroformo-hexano. Se obtiene la 3-(1-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona-2-(4-metil-3-tiosemicarbazona), p.f. 114,5 - 115,5°.

20

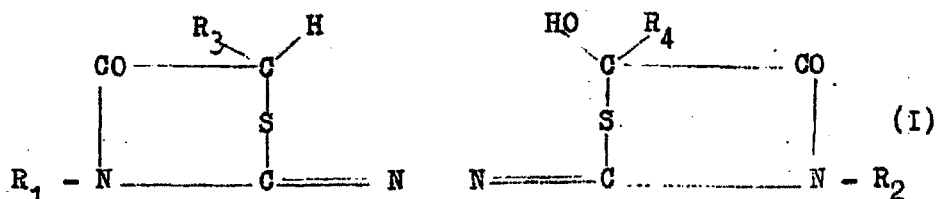
25

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

30

1. Procedimiento para la obtención de nuevas azinas de fórmula general I

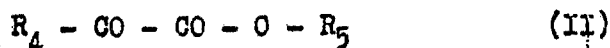
5



10

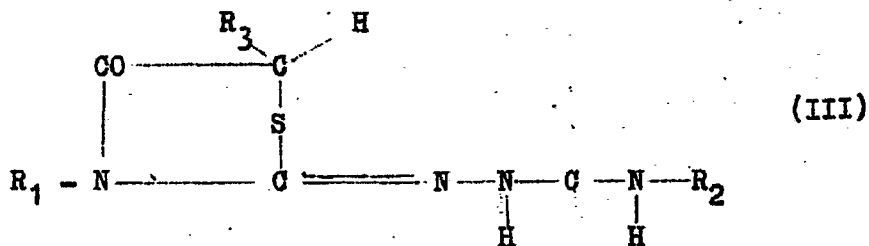
en la que uno de los símbolos R_1 y R_2 significa alilo, 1-metilalilo, 2-metilalilo ó 2-propinilo y el otro asimismo uno de estos grupos o metilo, R_3 y R_4 , independientes entre sí significan hidrógeno o metilo, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

15



en la que R_5 significa hidrógeno o alquilo inferior y R_4 tiene el significado indicado bajo la fórmula I, se hace reaccionar con una tiosemicarbazona de fórmula general III

20



25

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados bajo la fórmula (I) y el compuesto obtenido de fórmula general (I) se aísla.

30

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general



(I) donde uno de los símbolos R_1 y R_2 significa alilo ó 2-metilalilo y el otro significa asimismo uno de estos grupos o metilo, y R_3 y R_4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, partiendo de los compuestos de las fórmulas
5 generales II y III donde R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la presente reivindicación y R_3 y R_4 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general

10 (I) donde uno de los símbolos R_1 y R_2 significan 1-metilalilo ó 2-propinilo y el otro asimismo uno de estos grupos o metilo, alilo o 2-metilalilo y R_3 y R_4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, partiendo de los compuestos de las fórmulas generales II y III, donde R_1 y R_2 tienen los
15 significados indicados en la presente reivindicación y R_3 y R_4 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque mediante selección adecuada de los productos de partida y condiciones del procedimiento se preparan
20 los compuestos de fórmula general (I) donde uno de los símbolos R_1 y R_2 significa 2-metilalilo y el otro significa metilo, el anillo sustituido en la posición 3 por 2-metilalilo contiene en la posición 5, como R_3 ó bien R_4 , metilo y R_4 ó bien R_3 significa hidrógeno.

25 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque mediante selección adecuada de los productos de partida y condiciones del procedimiento se preparan la 2,2'-azina de la 3-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-(2-metilalilo)-5-hidroxi-2,4-tiazolidindiona.

30 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-



terizado porque mediante selección adecuada de los productos de partida y condiciones del procedimiento se preparan la 2,2'-azina de la 3-(2-metilalil)-5-metil-2,4-tiazolidindiona y de la 3-metil-5-hidroxi-2,4-tiazolidindiona.

5

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida de fórmula general (II) se emplea ácido glioxílico o su hidrato.

10

8. Procedimiento para la obtención de nuevas azinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

16 MAR. 1976

CIBA-GEIGY, A. G.

L. GOMEZ ACEBU Y MODEY
P. P. Firmados L. G. y M. F.

