

257668



PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 4276/1+2.

257668

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados quinónicos".

=====

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de 2,5-bis-etilenoimino-3,6-bis-aciloamino-p-benzoquinonas, cuyos grupos aciloamínicos contienen restos de ácidos carbónicos alifáticos con 7 - 18 átomos de carbono, tal como por ejemplo el ácido oenántico, ácido

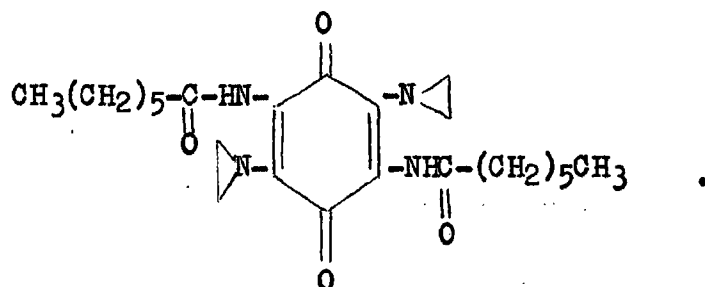
5.



257668

caprínico o ácido palmitínico. Los grupos etilenoimínicos pueden estar también alquilizados en los átomos de carbono, preferentemente por un grupo metílico.

5. La invención se refiere especialmente a la 2,5-bis-etilenoimino-3,6-bis-*o*-nantoilamino-*p*-benzoquinona de la fórmula



10. Los nuevos compuestos son eficaces contra las amibas, tal como por ejemplo contra la *Entamoeba histolytica*, así como contra bacterias; además muestran un destacado efecto antitumoral y pueden producir remisiones. Son superiores a los compuestos conocidos de constitución comparable con restos aciloamínicos bajos con respecto a su aplicación terapéutica, especialmente su efecto antitumoral es más específico.

15. Los nuevos compuestos se obtienen, si 2,5-dihalógeno-3,6-bis-aciloamino-*p*-benzoquinonas, cuyos grupos aciloamínicos contienen restos de ácidos carbónicos alifáticos con 7 - 18 átomos de carbono, se reaccionan con iminas etilénicas. Entre los compuestos dihalogénicos son especialmente adecuados los compuestos diclóricos y dibromicos.
- 20.

Preferentemente se trabaja en disolventes indiferentes, tales como dioxano, benzol, o también en presencia de alcoholes, tal como alcohol etílico, isopropílico



257668

o butílico o éter isopropílico.

En la reacción con iminas etilénicas se pueden emplear también agentes de condensación, tales como bases terciarias. La reacción se puede realizar a temperatura de ambiente o a temperatura más elevada.

5.

Los materiales iniciales son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida.

Las quinonas obtenidas según la presente invención se pueden emplear como bactericidas así como medicamentos, especialmente en enfermedades del cáncer o las causadas por las amidas, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán los compuestos mencionados en mezcla con material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación

10.

enteral, parental o local. Como tales entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polial-

15.

quilénicos, vaselina, colessterina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, polvo, cremas, ungüentos, supositorios o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado

20.

estarán esterilizadas y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión. También pueden contener otras materias terapéuticamente valiosas.

25.

La invención se describe en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

30.



257668

EJEMPLO 1.

- 81,7 g de 2,5-dicloro-3,6-bis-oenantoilamino-benzoquinona se suspenden en 600 cm³ de dioxano. Lentamente se gotea una mezcla de 29,2 cm³ de imina etilénica y 42 g de amina trietífica en 150 cm³ de dioxano a 25^o y la suspensión de cristales, que lentamente se tife violeta, se agita durante 7 horas en el baño maria de 45^o. El producto de reacción rojizo se aísla mediante aspiración, se lava con etanol, se suspende en 700 cm³ de agua y nuevamente se aspira, se lava con etanol y se seca.

- La 2,5-bis-oenantoilamino-3,6-bis-etilenoimino-benzoquinona obtenida funde a 208 - 210^o bajo descomposición. Disolviendo de mucho alcohol abs. se logra un punto de fusión de 219-221^o. Este compuesto muestra un efecto antitumoral muy destacado y es superior a los compuestos correspondientes con restos alcanóílicos bajos.

- La 2,5-dicloro-3,6-bis-oenantoilamino-benzoquinona, empleada como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:

- 31,0 g de 2,5-dicloro-3,6-diamino-benzoquinona y 100 g de anhídrido del ácido oenántico se mezclan con 1 cm³ de ácido sulfúrico conc. y durante 7 horas se agita en el baño maria a 75^o. Después se agregan otros 0,5 cm³ de ácido sulfúrico conc. y se sigue agitando durante 6 horas en el baño maria a 75^o. La suspensión inicialmente marrón se ha puesto amarilla. Enfriando con hielo se agregan lentamente 100 cm³ de alcohol, los cristales se aíslan por aspiración y se recristaliza de 2,5 litros de ácido acético glacial. P.F. 225-230^o.

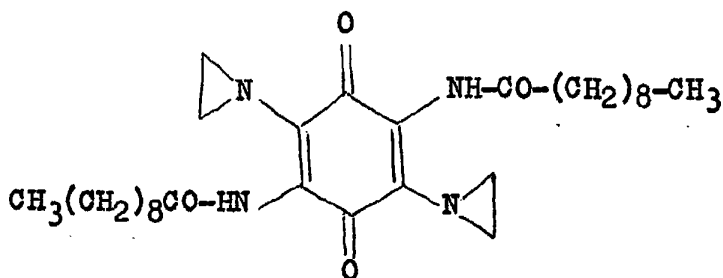


257668

EJEMPLO 2.

2,57 g de 2,5-dicloro-3,6-bis-caprinoilamino-benzoquinona se suspenden en 30 cm³ de dioxano. A esto se gotea una mezcla de 1,1 g de amina trietífica y 0,65 g de imina etilénica en 25 cm³ de dioxano. La suspensión se vuelve violeta rojizo después de poco tiempo y se agita durante 7 horas en el baño maria de 45°. Se aísla por aspiración, se lava con etanol y agua y se cristaliza, si es necesario de 200 cm³ de etanol.

10. La 2,5-bis-caprinoilamino-3,6-bis-etilenoimino-benzoquinona obtenida, de la fórmula



funde bajo descomposición a 204-205°.

15. La 2,5-dicloro-3,6-bis-caprinoilamino-benzoquinona, empleada como material inicial, se obtiene en forma análoga al material inicial descrito en el ejemplo 1. Funde a 200-202°.

N O T A

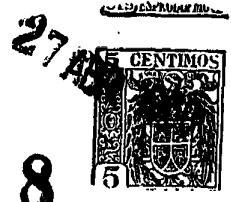
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También



257668

se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con fecha 15 de mayo de 1959, nº 73254 y 16 de marzo de 1960, nº 2966/60, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios

5. internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados quinónicos"; caracterizándose por lo siguiente:
10. 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados quinónicos, caracterizado porque la 2,5-dihalógeno-3,6-bis-acilcamino-p-benzoquinonas, cuyos grupos aciloamínicos, contienen restos de ácidos carbónicos alifáticos con 7 - 18 átomos de carbono, se reaccionan con iminas etilénicas.
15. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales el resto iminoetilénico esté sin sustituir.
20. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales el resto iminoetilénico está alquilizado en los átomos de carbono, preferentemente por un resto metílico.
25. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizado porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales los grupos aciloamínicos contienen el resto del ácido cenántico.



257668

5^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados quinónicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 ABR. 1960

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

A large, stylized signature or scribble in black ink, consisting of several overlapping loops and a vertical line.