

203314

PATENTES DE INVENCION

CIBA CASE 4323/E.



*Memoria Descriptiva* 2593

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados quinónicos".

=====

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

=====

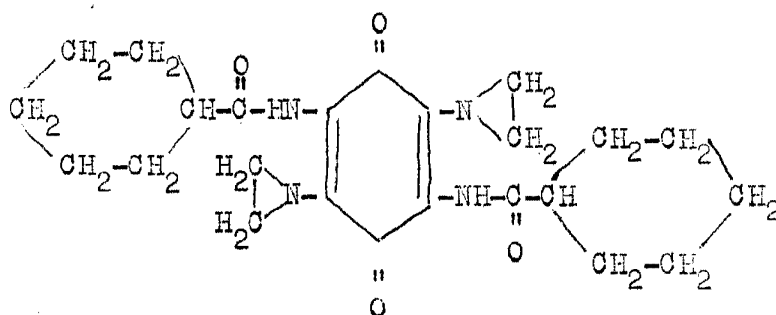
El objeto de la presente invención es la obtención de 2,5-bis-etilenoimino-3,6-bis-acilamino-p-benzoquinonas, en las cuales el resto acílico es el de un ácido carbónico cicloalifático. Como ácidos carbónicos cicloalifáticos entran aquí especialmente

5.

259314



en consideración: los ácidos cicloalcanocarbónicos, tal como el ácido ciclopentanocarbónico o preferentemente el ácido ciclohexanocarbónico. Los grupos etilenoimínicos pueden estar alquilados en los átomos de carbono, preferentemente por un grupo metílico. La invención se refiere especialmente a la 2,5-bis-etilenoimino-3,6-bis-ciclohexilcarbonilamino-p-benzoquinona de la fórmula



10. Los nuevos compuestos benzoquinónicos son eficaces contra las amibas, tal como por ejemplo contra *Entamoeba histolytica*, así como contra las bacterias; además muestran un destacado efecto represor de tumores con baja toxicidad.

15. Los nuevos compuestos se obtienen si las 2,5-dihalógeno-3,6-bis-acilamino-p-benzoquinonas, en las cuales el resto acílico es aquél de un ácido carbónico cicloalifático, se reaccionan con iminas etilénicas. Entre los compuestos dihalogénicos son especialmente adecuados los compuestos de dicloro y dibromo.

20.

25 03 14



- Preferentemente se trabaja en disolventes indiferentes, tales como dioxano, benzol o también en presencia de alcoholes, tal como alcohol etílico, isopropílico o butílico o éter isopropílico. Ventajosamente se emplean medios de condensación básicos, especialmente aminas terciarias, tal como amina trimetílica o trietílica. La reacción se puede efectuar a temperatura de ambiente o a temperaturas más elevada.
5. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener en forma ya conocida.
10. Las quinonas obtenidas según el presente procedimiento se pueden emplear como bactericidas así como medicamentos, especialmente en enfermedades de cáncer o enfermedades causadas por amibas, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán los compuestos mencionados en mezcla con un material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parental o local. Como tales entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos tal como por ejemplo gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, coles-  
terina u otros vehículos medicinales conocidos. Los  
20. preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, polvos, cremas, ungüentos, supositorios o en forma líquida como soluciones sus-  
pensiones o emulsiones. Encaso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materias auxiliares, tales como medios  
25. de conservación, estabilización, reticulación o emulsión.  
30.



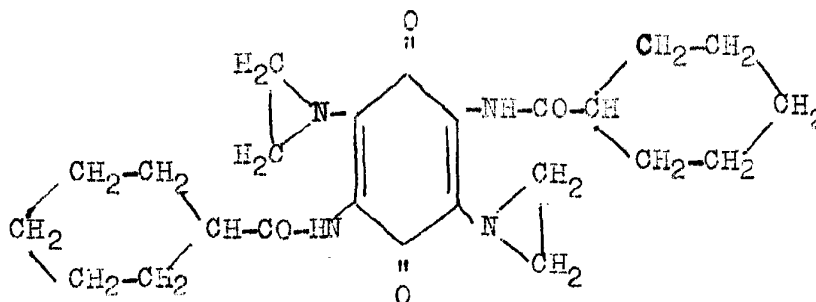
2593 4

Contendrán preferentemente entre 5 y 100 mg de la sustancia activa. Asimismo pueden contener entrecruzados otros productos terapéuticamente valiosos.

5. La invención se describe con más detalle en el siguiente ejemplo. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO

- 30,5 g de 2,5-dicloro-3,6-bis-ciclohexilcarbonil-amino-benzoquinona se suspenden en 250 cm<sup>3</sup> de dioxano.
10. Después se gotea una mezcla de 11 cm<sup>3</sup> de imina etilénica y 20 g de amina trietilica en 50 cm<sup>3</sup> de dioxano a temperatura de ambiente y se agita durante 7 horas a una temperatura interior de 45°. Se aísla el cristalizado por aspiración, se lava con alcohol, después con agua y finalmente de nuevo con alcohol, obteniendo así la
15. 2,5-bis-etilenoimino-3,6-bis-ciclohexilcarbonilamino-benzoquinona cristalizada en agujitas violeta-rojizas del punto de descomposición 213-216°. Posee la fórmula



20. La 2,5-dicloro-3,6-bis-ciclohexilcarbonilamino-benzoquinona empleada como material de partida se obtiene



2593 14

de la siguiente manera:

5. 48 g de 2,5-dicloro-3,6-diamino-benzoquinona se suspenden en 135 g de ácido ciclohexanocarbónico, se agregan 2,3 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado y la suspensión se agita durante 18 horas a una temperatura del baño maría de 75°. En lugar de los cristales violetas se obtiene al final una suspensión cristalina amarilla. El anhídrido en exceso se destruye mediante la adición de 130 cm<sup>3</sup> de alcohol y se aspira la 2,5-
10. dicloro-3,6-bis-ciclohexilcarbonilamino-benzoquinona formada, se lava con alcohol y se recristaliza de ácido acético glacial. P.F. 261-263°.

N O T A

15. 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 se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 17 de julio de 1959,
20. nº 75859, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios 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
25. España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados quinónicos"; caracterizándose por lo siguiente:
30. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados quinónicos, caracterizado porque las 2,5-dihalógeno-3,6-bis-acilamino-p-benzoquinonas, en las cuales el resto acílico es aquel de un ácido carbónico



259314

cicloalifático, se reaccionan con iminas etilénicas.

5. 2º.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales el resto imino etilénico está sin sustituir.

10. 3º.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales el resto imino etilénico está alquilado en los átomos de carbono, preferentemente por un resto metílico.

4º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales los grupos amino acílicos contienen restos de ácidos cicloalcanocarbónicos.

15. 5º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales los grupos amino acílicos contienen el resto del ácido ciclohexanocarbónico.

20. 6º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados quinónicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.

10011-10000-14000