

PATENTE DE INVENCION



280760

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN METODO DE PRODUCIR LOS RACEMATOS Y LOS ESTEREOISOMEROS, INCLUYENDO LOS MESOISOMEROS, DE 2,3-O-ACETALES CICLICOS Y 2,3-O-CETALES CICLICOS DE BUTANO -1,2,3,4-TETROL-1,4-DI-(METANO SULFONATO)".-

-----

Solicitante: LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, de nacionalidad danesa, domiciliada en 11, Ballerup Byvej, BALLERUP (Dinamarca).-

Inventor: D. Peter Werner FEIT, de nacionalidad alemana.-

-----

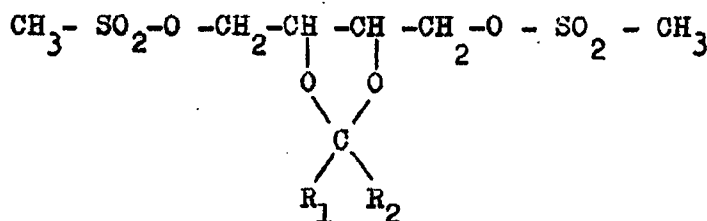
Esta invención concierne a un método de producción de derivados de butanotetroles hasta ahora desconocidos.



280760

La invención se refiere más específicamente a un método para producir los racematos y los estereoisómeros, incluyendo los mesoisómeros de 2,3-O-acetales cíclicos y 2-3-O-cetales cíclicos de butano-1,2,3,4-tetrol-1,4-di-(metano-sul-

5. fonato), teniendo estos compuestos la fórmula general:



10. en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno y grupos sin sustituir y sustituidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos y heterocíclicos, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un sistema anular alicíclico sustituido o sin sustituir.

De acuerdo con la nomenclatura comunmente aceptada

15. para butanotetroles, los racematos, los estereoisómeros y los mesoisómeros de los compuestos de la invención se pueden designar 2,3-O-acetales cíclicos y 2,3-O-cetales cíclicos de DL-treitol-1,4-di(metano-sulfonato), D-treitol-1,4-di(metano-sulfonato), L-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato) y eritritol-

20. 1,4-di-(metano-sulfonato), respectivamente.

Los compuestos producidos de acuerdo con el presente método han probado poseer propiedades antineoplásticas. Así por ejemplo, el 2,3-O-metileno-L-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato) inhibe completamente el tumor de las ratas Walker 256,

25. en una dosis que no produce signos obvios de toxicidad. Ciertos de estos compuestos son valiosos intermediarios en un método de producción del racemato y de los estereoisómeros del butano-1,2,3,4-tetrol-1,4-di-(metano-sulfonato), cuyos compuestos, como es bien conocido, son efectivos contra la leucemia

13 SEP



- 3 -

280760

de acuerdo con la discusión contenida en la Especificación de mi Solicitud de Patente Británica pendiente Nº 6204/1960, que describe además la preparación del butano-1,2,3,4-tetrol-1,4-di-(metano-sulfonato).

5. El método de la invención se caracteriza en que el racemato de la forma estereoisómera deseada del correspondiente 2,3-O-acetal cíclico ó 2,3-O-cetal cíclico de butano-1,2,3,4-tetrol, se hace reaccionar con un derivado funcional reactivo de ácido metano-sulfónico, como el anhídrido del ácido metano-sulfónico o un halogenuro de metano-sulfonilo, después de lo cual el 1,4-disulfonato así producido es recuperado.

10. Con preferencia, la reacción es efectuada en presencia de una sustancia de ligazón ácida, para cuyo propósito, se ha comprobado ser muy apropiada una amina terciaria tal como la piridina.

15. En algunos casos, la amina terciaria empleada puede servir, aún más, como medio de reacción; en otros casos puede ser ventajoso llevar la reacción en presencia de un disolvente inerte tal como el benceno, dioxano, éter etílico, cloroformo, o un similar.

20. Los 2,3-O-acetales cíclicos y los 2,3-O-cetales cíclicos que se emplean como sustancias de partida en el método de la invención son, aparte de unas pocas excepciones, sustancias hasta aquí desconocidas. Entre las excepciones se puede hacer
25. mención del 2,3-O-isopropilideno-L-treitol y el 2,3-O-isopropilideno-D-treitol cuya preparación ha sido descrita por Rubin et al. (J.A.C.S., 74, pag. 425) por un método inapropiado para obtener compuestos en escala comercial.

No obstante, se ha encontrado ahora que los dichos



2,3-0-acetales y 2,3-0-cetales en general, se pueden obtener por métodos adecuados con vistas a su uso como materias crudas.

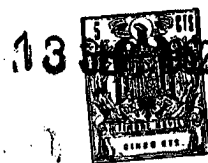
5. En lo que se refiere a los 2,3-0-cetales cíclicos, se ha encontrado sorprendentemente, que los racematos y los D-y L- estereoisómeros de 2,3-0-cetales de butano-1,2,3,4-tetrol son obtenidos fácilmente en una forma suficientemente pura como para considerar su utilidad como materiales crudos, dejando reaccionar el correspondiente racemato o estereoisómero de butanotetrol con la cetona en cuestión, como se describe, en el ejemplo ilustrativo de preparación que se da a continuación:

Preparación de 2,3-0-isopropilideno-D-treitol

15. Se suspendieron 20 g de D-treitol en 60 ml de acetona y se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico N/2. La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas, después de lo cual la mezcla resultante se neutralizó con hidróxido sódico acuoso N/2. Después de filtrar, se evaporó el filtrado a sequedad en vacío, y el residuo se extrajo con 300 ml de cloroformo. Después de
20. recuperarse el cloroformo por destilación se obtuvo el 2,3-0-isopropilideno-D-treitol con un punto de ebullición de 94-98°C. a 0,4 mm y lo suficientemente puro para usarlo como material crudo en la siguiente fase.

25. Siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, pero sustituyendo por L-treitol y DL-treitol el D-treitol, se obtuvieron 2,3-0-isopropilideno-L-treitol y 2,3-0-isopropilideno-DL-treitol, respectivamente.

No obstante, de acuerdo con un método apropiado, los racematos y los estereoisómeros, incluyendo los mesoisómeros,



80769

de los 2,3-0-cetales cíclicos lo mismo que los 2,3-0-acetales cíclicos son, en particular, fácilmente obtenidos.

- En este método apropiado, un 1,4-di-ester conveniente de ácido tartárico con la misma configuración estereoisomérica
5. que el derivado de butano-tetrol a producirse, se hace reaccionar con el aldehído o la cetona en cuestión, con lo que se forma el correspondiente 2,3-0-acetal cíclico, 2,3-0-cetal cíclico del 1,4-di-ester del ácido tartárico, cuyo compuesto, por una reducción puede convertirse fácilmente en el deseado 2,3-0-acetal cíclico o 2,3-0-cetal cíclico de butanotetrol, teniendo la
10. misma configuración estereoisomérica y de acuerdo con la experiencia siendo reducido preferiblemente dicho di-ester con  $\text{LiAlH}_4$ .

- Las etapas del último camino apropiado de producir el material crudo según el método de la invención, se pueden
15. realizar como se describe en los ejemplos ilustrativos de preparación dados a continuación:

Preparación de 2,3-0-isopropilideno-dietil-L-tartrato

- Se hirvió a reflujo durante 96 horas después de adicionar 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado, una mezcla de 66
20. g de dietil-L-tartrato, 200 ml de acetona y 400 ml de éter de petróleo (punto de ebullición: 40-60°C). Se eliminó el agua formada por la reacción del destilado, a través de un separador de agua. La mezcla de reacción se evaporó entonces en vacío y el residuo así obtenido se disolvió en éter. La solución
25. etérea se lavó con una solución acuosa saturada de bórax y sucesivamente con agua. Después de haberse secado la fase etérea sobre el sulfato de magnesio, se eliminó el éter por destilación y el residuo se destiló en vacío a 11 mm el 2,3-0-isopropilideno-dietil-L-tartrato destiló a 137,0-139,5°C. El

13 SEP



30760

producto puro tenía  $[\alpha]_D^{20} = -51,19^\circ$  (c = 2, acetona).

Por un procedimiento similar se produjo:

2,3-O-isopropilideno-dietil-D-tartrato teniendo a 10 mm un punto de ebullición de 136-138°C y  $[\alpha]_D^{20} = + 50,3^\circ$  (c = 2, acetona).

5. 2,3-O-isopropilideno-dietil-DL-tartrato teniendo a 10 mm un punto de ebullición de 138-139°C.

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-dietil-mesotartrato.

10. Se hirvió a reflujo una mezcla de 100 g de ácido meso-tartárico, 200 ml de etanol absoluto, 200 ml de éter de petróleo (punto de ebullición: 40-60°C) y 1 ml de ácido metano-sulfónico, el condensador estaba provisto de un separador de agua. Después de 3 días de ebullición continua, la mezcla se evaporó en vacío a sequedad y la masa cristalina, consistiendo principalmente en ácido dietil-meso-tartárico, se mezcló con 200 ml de acetona y
15. 350 ml de éter de petróleo (punto de ebullición: 40-60°C). La mezcla se hirvió continuamente durante 11 días a reflujo, estando provisto el condensador con separador en agua.

20. La mezcla se evaporó entonces en vacío y el residuo se disolvió en éter etílico, la fase etérea se lavó con una solución acuosa de bórax, se secó sobre  $Mg SO_4$  y se vaporó en vacío, se obtuvieron 100 g de 2,3-O-isopropilideno-dietil-meso-tartrato con un punto de ebullición de 136-140°C a 10 mm de Hg.

Preparación de 2,3-O-feniletilideno-dietil-L-tartrato.

25. Se mezclaron 33 g de dietil-L-tartrato, 150 ml de benceno y 25 g de fenilacetaldehído, y se añadieron 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se hirvió a reflujo y el agua formada por la reacción se eliminó del destilado a través de un separador de agua. Después de 20 horas de ebullición la mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de éter, y la
30. solución etérea se lavó con una solución acuosa saturada de bórax.



y seguidamente con agua. Después de secarse la fase etérea sobre sulfato sódico se eliminó el éter por destilación y el residuo obtenido se destiló a vacío. A 0,5 mm el 2,3-O-feniletilideno-dietil-L-tartrato destilaba a 158-162°C.

5. Preparación de 2,3-O-metileno-L-treitol por 2,3-O-metileno-dietil-L-tartrato siendo reducido con  $\text{LiAlH}_4$ .

Se vertieron 27 g de  $\text{LiAlH}_4$  sobre 500 ml de éter y la mezcla se hirvió a reflujo 1 hora. Se añadió entonces gota a gota una solución de 45 g de 2,3-O-metileno-dietil-L-tartrato en 250 ml de éter y se continuó la ebullición a reflujo 6 horas más. Se añadieron entonces gota a gota 17 ml de agua seguidos de 17 ml de hidróxido sódico N/4 y 51 ml de agua bajo un enfriamiento efectivo. Esto causó una precipitación de los óxidos de aluminio en una forma fácilmente filtrable. Se filtró la mezcla de reacción y se extrajo continuamente la pasta del filtro con éter durante unas horas. Las fases etéreas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron a vacío finalmente con un baño de aceite a 100°C. El residuo consistía en 2,3-O-metileno-L-treitol.

20. Siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, pero sustituyendo el 2,3-O-isopropilideno-dietil-L-tartrato, el 2,3-O-isopropilideno-dietil-D-tartrato, el 2,3-O-isopropilideno-dietil-mesotartrato y el 2,3-O-feniletilideno-dietil-L-tartrato por 2,3-O-metileno-dietil-L-tartrato, se prepararon, 25. 2,3-O-isopropilideno-L-treitol, 2,3-O-isopropilideno-D-treitol, 2,3-O-isopropilideno-eritritol y 2,3-O-feniletilideno-L-treitol, respectivamente.

Es ventajoso desde luego, que por medio de estas reacciones un número sustancial de los 2,3-O-acetales cíclicos y 30. 2,3-O-cetales cíclicos de butanotetroles son obtenidos en rendimientos altos a partir de la forma correspondiente estereoisomérica de ácido tartárico, y aún más el racemato y las formas



estereoisoméricas de ácido tartárico son asequibles comercialmente y son materiales bastante baratos.

5. Se ha de prestar atención al hecho de que los 2,3-O-acetales o 2,3-O-cetales de la presente invención, pueden convertirse con más o menos facilidad en el correspondiente 1,2,3,4-butanotetrol-1,4-di-(metano-sulfonato) cuando los compuestos se exponen a la influencia de condiciones de reacción solvolíticas.

10. Por vía de ejemplo el 2,3-O-isopropilideno-L-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato) disuelto en alcohol etílico (96%) conteniendo una cantidad catalítica de ácido sulfúrico o ácido metano-sulfónico, se descompondrá formando L-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato) por ebullición de la solución a reflujo durante 2 horas.

15. Así se comprenderá que los compuestos producidos de acuerdo con el método de la invención dependiendo del grupo 2,3-O-acetal-cíclico o 2,3-O-cetal-cíclico presente en la molécula, tengan utilidad terapéutica y/o utilidad como un intermedio fácilmente asequible y bastante barato en un método para producir el butano-1,2,3,4-tetrol-1,4-di-(metano sulfonato) 20. teniendo la misma configuración estereoisomérica, de lo que la última utilidad en particular se aplica a los 2,3-O-acetales cíclicos y los 2,3-O-cetales cíclicos de L-treitol-1,4-di-(metano sulfonato).

25. La invención se ilustrará por el siguiente ejemplo en el que los detalles de la misma se harán patentes:

Ejemplo

2,3-O-metileno-L-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato)

Se disolvieron 10 g de 2,3-O-metileno-L-treitol en



- 50 ml de piridina seca. A una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , se añadieron gota a gota y con agitación 28 g de sulfocloruro de metano, después de lo cual la temperatura subió gradualmente a  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de permanecer 16 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ , la mezcla de reacción se
5. vertió en agua de hielo con lo que se separó el 2,3-O-metileno-L-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato) y se aisló por filtración. Por recristalización del producto seco con cloroformo, se obtuvo la sustancia con un punto de fusión de  $94,5-95,5^{\circ}\text{C}$  y  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45,2^{\circ}$  (c = 2, acetona).
10. Siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, sustituyendo 2,3-O-isopropilideno-DL-treitol, 2,3-O-isopropilideno-D-treitol, 2,3-O-isopropilideno-eritritol y 2,3-O-feniletalideno-L-treitol por 2,3-O-metileno-L-treitol, se obtuvieron respectivamente, 2,3-O-isopropilideno-DL-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato) con un punto de fusión de  $95,5-97,5^{\circ}\text{C}$ , 2,3-O-isopropilideno-D-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato) con un punto de fusión de  $85,5-86,5^{\circ}\text{C}$  y  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22,5^{\circ}$  (c = 2, acetona), 2,3-O-isopropilideno-eritritol-1,4-di-(metano-sulfonato) con un punto de fusión de  $94,5-96,5^{\circ}\text{C}$ , y 2,3-O-feniletalideno-L-treitol-1,4-di-(metano-sulfonato) con un punto de fusión de  $80,0-81,5^{\circ}\text{C}$  y  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,97^{\circ}$  (c = 2, acetona).
15. 20.

NOTA

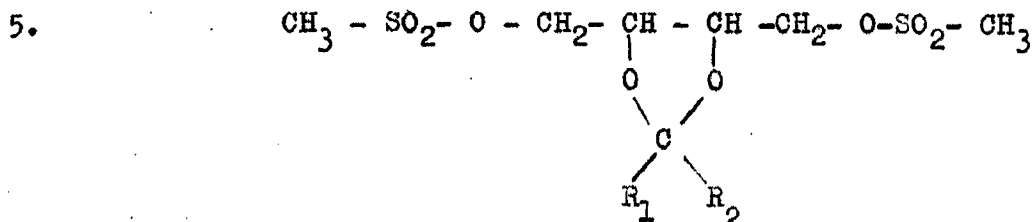
- La Patente de Invención que se solicita en España por veinte años, según la vigente Legislación, con prioridad
25. de la demanda británica nº 33.247/1961, solicitada por KNUD ABILDGAARD, cuyo nombre comercial es LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, con fecha 15 de Septiembre de 1961, deberá recaer sobre: "UN METODO DE PRODUCIR LOS RACEMATOS Y LOS ESTEREOISOMEROS, INCLUYENDO LOS MESOISOMEROS, DE 2,3-O-ACETALES CICLICOS Y 2,3-O-ACETALES CICLICOS DE BUTANO -1,2,3,4-TETROL-1,4-DI-
30. (METANO SULFONATO)", según las siguientes,

REIVINDICACIONES

28.760



1ª.- UN METODO DE PRODUCIR LOS RACEMATOS Y LOS ESTEREOISOMEROS, INCLUYENDO LOS MESOISOMEROS, DE 2,3-O-ACETALES CICLICOS Y 2,3-O-CETALES CICLICOS DE BUTANO -1,2,3,4-TETROL-1,4-DI-(METANO SULFONATO) de fórmula general:



en donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son hidrógeno y grupos sustituidos y sin sustituir alifáticos, alicíclicos, aromáticos y heterocíclicos, o  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  forman juntos un anillo alicíclico sustituido o sin sustituir, caracterizado en que el racemato o la forma estereoisomérica deseada del correspondiente 2,3-O-acetal cíclico o 2,3-O-cetal cíclico de butano -1,2,3,4-tetrol se hace reaccionar con un derivado funcional reactivo de ácido metano sulfónico, tal como el anhídrido del ácido metano-sulfónico o un halogenuro de metano sulfonilo, después de lo cual se recupera el 1,4-disulfonato así obtenido.

2ª.- "UN METODO DE PRODUCIR LOS RACEMATOS Y LOS ESTEREOISOMEROS, INCLUYENDO LOS MESOISOMEROS, DE 2,3-O-ACETALES CICLICOS Y 2,3-O-CETALES CICLICOS DE BUTANO -1,2,3,4-TETROL-1,4-DI-(METANO SULFONATO)".-

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 SEP. 1902

LØVENS KEMISKE FABRIK VED A.KONGSTED,

P.P.

FRANCISCO GARCIA CASERLES