

PATENTE DE INVENCION

Case 168 289923



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la producción de la verrucarina A"

*Solicitante:*

SANDOZ, A.G.,  
entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

5. La presente invención se relaciona con nuevos derivados de la verrucarina A (un antibiótico de myrothecium) y con un procedimiento para la producción de los mismos; constituye una mejora o modificación del invento descrito en la patente



289923

No. 284072 de los mismos solicitantes.

La verrucarina A es una substancia neutra, liposoluble, cuya constitución no se ha dilucidado hasta ahora; su fórmula empírica es

5.  $C_{27}H_{34}O_9$  y contiene un radical hidroxilo.

La presente invención proporciona verrucarina A acilada (diferente de la acetilica).

10. La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de dicha verrucarina A acilada, caracterizado porque se hace reaccionar verrucarina A con un agente de acilación

15. ( $C_3$  o más), es decir un ácido carboxílico libre ( $C_3$  o más) o, preferiblemente, un derivado reactivo del mismo, por ejemplo un haluro o anhídrido; el ácido carboxílico debe contener solo un radical de

20. ácido carboxílico, pero también puede contener dos o más de dichos radicales. El número total de átomos de carbono en la molécula debe ser de por lo menos tres, es decir que el ácido acético, el anhídrido acético y los haluros de ácido acético quedan excluidos. Como ácidos carboxílicos ( $C_3$  o más) para acilar la verrucarina A se prefieren aquellos que

25. son fisiológicamente aceptables, ya que por lo menos algunos de los derivados acílicos de la verrucarina A tienen propiedades antibióticas útiles en las preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades infecciosas; además tienen una actividad antimitótica que es útil en el tratamiento de tumores.

30. Los compuestos de la invención exhiben



un efecto insecticida, el que es útil en los agentes para combatir plagas.

La presente invención proporciona también preparaciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte inerte, un compuesto de la invención. Las preparaciones farmacéuticas resultantes contienen los compuestos del invento mezclados con un material de soporte orgánico o inorgánico que sea adecuado para la aplicación entérica, parentérica o local. Los siguientes ejemplos de tales sustancias, las que no reaccionan con los compuestos de la invención: gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, alcoholes benéficos, goma arábica, glicoles polialquilénicos, jalea de petróleo, colesteroína u otros soportes farmacéuticos.. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener la forma de, por ejemplo, tabletas, grageas, polvos, cremas, supositorios o pueden tener forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea pueden ser esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares tales como agentes de conservación, estabilizadores, agentes de humectación o emulsificadores. También pueden contener otras sustancias de valor terapéutico.

El material inicial, la verrucarina A, puede ser obtenido de líquidos de cultivo y/o micelios de cepas de la especie de hongo *myrothecium verrucaria* (Albertini y Schweinitz) Ditmar ex Fries y *myrothecium roridum* Tode ex Fries, en la forma descrita en la patente No. 284072 ya citada.



En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado. Los puntos de fusión son sin corregir.

5.. EJEMPLO 1: Mono-O-propionilverrucarina A.

Se deja reposar durante 26 horas a 24° una solución de 102 mg de verrucarina A cristalina en 2 ml de piridina y 2 ml de anhídrido propiónico, se diluye con cloroformo, se lava primero con ácido clorhídrico 2 N, luego con solución de carbonato sódico 2 N y finalmente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente por evaporación en un vacío. Después de añadir éter de petróleo, se obtiene monopropionato (C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>) puro y cristalino en forma de agujas incoloras de un doble punto de fusión de 150° y 185°. Después de recristalizar de acetona/éter de petróleo, se obtienen agujas de un punto de fusión de 151-155°;  $[\alpha]_D^{23} = +126^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,112 en cloroformo). Espectro ultravioleta (etanol) :  $\lambda_{max} = 260 \text{ m}\mu$  (Long  $\xi = 4,4$ ); espectro infrarojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): bandas a 5,77  $\mu$ ; 5,87  $\mu$ ; 6,14  $\mu$  y 6,32  $\mu$ .

20. EJEMPLO 2: Mono-O-benzoilverrucarina A.

Se deja reposar durante 15 horas a 22° una solución de 101 mg de verrucarina A cristalina y 1 ml de cloruro benzóilico en 3 ml de piridina, se añade luego a 0,5 ml de metanol y se deja reposar la solución durante otros 30 minutos a 22°, se reduce de volumen por evaporación en un vacío y se recoge el residuo en cloroformo. El residuo

25.

30.



289923

- que queda después de lavar los extractos clorofórmicos con ácido clorhídrico 2 N, solución de carbonato sódico 2 N y agua, de secar sobre sulfato sódico y de reducir de volumen en un vacío, es cromatografiado sobre 5 g de óxido de aluminio (nivel de actividad I). Las fracciones eluidas con éter y cloroformo, después de recrystalizar de una mezcla de benceno y éter (1:1), proporcionan monobenzoato ( $C_{34}H_{38}O_{10}$ ) puro cristalino, en forma de agujas incoloras de un punto de fusión de 217-221°.  $[\alpha]_D^{21} = +80 \pm 2^\circ$  ( $c = 1,261$  en cloroformo).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 3: Mono-O-succinoilverrucarina A.

- Se añaden 800 mg de anhídrido de ácido succínico a una solución de 200 mg de verrucarina A cristalina en 5 ml de piridina y se deja reposar durante 20 horas a 37°. Después de reducir el volumen por evaporación en un vacío, se recoge el residuo en cloroformo, se lava la solución primero con ácido clorhídrico 2 N y luego se extrae una serie de veces con solución de carbonato sódico 2 N. Los extractos en carbonato sódico combinados se tratan con ácido clorhídrico concentrado hasta que se produzca una reacción ácida al congo y se sacuden con cloroformo. El residuo que queda después de secar sobre sulfato sódico y de separar el cloroformo por evaporación en un vacío, proporciona monosuccinato ácido ( $C_{31}H_{38}O_{12}$ ) puro y cristalino, en forma de agujas incoloras de un punto de fusión de 188-193°. después de recrystalizar de metanol.  $[\alpha]_D^{21} = +127^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,002$  en cloroformo).
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



289923

pk = 6,95 (metil Cellosolve al 80%) Peso equivalente 570 (calculado 602).

EJEMPLO 4: Mono-O-ftaloilverrucarina A.

5. Se calienta juntamente durante 2 horas hasta 100°, 104 mg de verrucarina A, 304 mg de anhídrido de ácido ftálico y 3 ml de piridina, bajo exclusión de agua. Luego se reduce de volumen por evaporación en un vacío, se recoge el residuo en cloroformo, se lava la solución primero con ácido clorhídrico 2 N y luego se extrae una serie de veces con solución de carbonato sódico 2 N. Los extractos en carbonato sódico combinados se acidifican hasta dar reacción ácida al congo y se sacuden con cloroformo. Después de lavar la solución con agua, de secar sobre sulfato sódico y de separar el disolvente por evaporación en un vacío, se obtiene mono-O-ftaloilverrucarina A ácida, (C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>O<sub>12</sub>), pura y amorfa.  $[\alpha]_D^{22} = +9,08 \pm 2^{\circ}$  (c = 0,937 en cloroformo). pK = 6,07 (metil Cello solve al 80%). Peso equivalente 712 (calculado 650).

10.

15.

20.

N O T A

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. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 13 de julio de 1962,

30.

nº 8845/62 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y 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 PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA VERRUCARINA A"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1º.- "Procedimiento para la producción de derivados de la verrucarina A," caracterizado porque se acila la verrucarina A con ácido carbónico o un derivado del mismo que contiene por lo menos tres átomos de carbono en la molécula.

15. 2º.- Procedimiento para la producción de derivados de la verrucarina A, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria con referencia a cualquiera de los Ejemplos.

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

Madrid, 12 JUL. 1963

SANDOZ, A.G.,

A. GOMEZ ACEBO Y MOCA  
S.