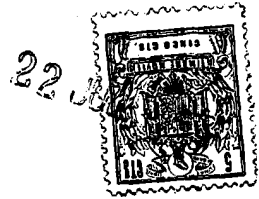


PATENTE DE INVENCION

290201

Ref: Case 1682.

290201



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de hexahidrove-
rrucarina A".

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

La presente invención se relaciona con un nuevo derivado de la verrucarina A y con un procedimiento para su producción; la presente invención representa una mejora o modificación de la invención descrita y reivindicada en la Patente N^o. 284072.

5.

290201²²



La presente invención proporciona hexahidroverrucarina A.

- La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de hexahidroverrucarina A, caracterizado porque se reduce la verrucarina A por hidrogenación catalítica para dar hexahidroverrucarina A. Constituyen catalizadores adecuados los metales del grupo 8 del sistema periódico, por ejemplo platino, paladio o níquel. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo preferiblemente sobre óxido de platino o con níquel de Raney. La hidrogenación puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o elevada bajo presión atmosférica o a presión superatmosférica.
- El material inicial, la verrucarina A, puede obtenerse 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
- La hexahidroverrucarina A tiene un efecto antimetabólico pronunciado, cuya propiedad es útil en el tratamiento de tumores. Se comprobó la acción citostática de la hexahidroverrucarina A por la inhibición del crecimiento de células tumorales invitro en el mastocitoma P 815 del ratón y se obtuvieron los siguientes resultados: Estas células tumorales se multiplican en una solución nutritiva adecuada hasta 4 - 5 veces el número original de células, dentro de 40 horas. La DE₅₀ (aquella concentración que inhibe esta multiplicación en un 50%) de la hexahidroverrucarina A en el caso de estas células es de 0,05 μ g/ml. La toxicidad aguda de la hexahidroverru-

296201



carina A en los ratones blancos es DL_{50} (es decir la dosis letal para la mitad de los animales de ensayo) = 17mg/kg i.v.

5. La hexahidroverrucarina A (fórmula empírica $C_{27}H_{40}O_9$) también tiene acción insecticida y por tal motivo puede ser aplicada como agente para combatir plagas.

La presente invención proporciona además preparaciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte inerte, hexahidroverrucarina A. Las preparaciones

10. farmacéuticas resultantes contienen el compuesto de la invención mezclado con un material de soporte orgánico o inorgánico que sea adecuado para la administración entérica, parentérica o local. Los siguientes son ejemplos de tales sustancias, que no reaccionan con el compuesto

15. de la invención: gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma arábica, glicoles polialquilénicos, jalea de petróleo, colestерina u otros soportes farmacéuticos.

Las preparaciones farmacéuticas pueden tener la forma

20. de, por ejemplo, tabletas, grageas, polvos, cremas, supositorios o pueden tener forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea son esterilizadas y/o contienen sustancias auxiliares tales como agentes

de conservación, estabilizadores, agentes de humectación o emulsificadores. También pueden contener otras sustancias de valor terapéutico.

25.

En el siguiente ejemplo no limitativo se describe la invención. Las temperaturas están indicadas en grados centígrado.



EJEMPLO: Hexahidroverrucarina A.

- Se hidrogena una solución de 2,045 g de verrucarina A en 100 ml de ácido acético glacial en presencia de 240 mg de $PtO_2 \cdot H_2O$ a 20° bajo un ligero exceso de presión o a presión normal, con lo cual se absorben 3,2 moléculas-gramo de H_2 (calculado para verrucarina A). Se separa el PtO_2 por filtración, se reduce el volumen del filtrado por evaporación en un vacío, se recoge el residuo en cloroformo, se lava primero con solución de carbonato sódico 2 N, luego con agua, se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente por evaporación en un vacío. Después de recristalizar el residuo de una mezcla de acetona, éter y éter de petróleo (1:1:1), se obtiene hexahidroverrucarina A, con un punto de fusión de 113-115°, $[\alpha]_D^{22} = + 24^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,15 en cloroformo). Espectro infrarrojo (en CH_2Cl_2 y KBr): bandas a 2,73 μ , 2,82 μ , 3,41 μ , 3,50 μ , 5,76 μ , 5,80 μ , 8,00 μ , 8,24 μ , 8,33 μ , 8,58 μ , 8,70 μ , 8,85 μ , 9,16 μ , 9,71 μ , 10,31 μ y 10,58 μ . Ninguna absorción selectiva en ultravioletas.
20. Determinación termoelectrica del peso molecular 510 ± 10 (en diclorometano: calculado 508,6).

N O T A

- 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 23 de julio de 1962, nº. 8779/62, acogiendo por lo tanto a los bene-
- 25.
- 30.

29.201

66 JUL 1963



ficios 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, sobre " PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE HEXAHIDROVERRUCARINA A ", caracterizándose por lo siguiente:

5.

1ª. "Procedimiento para la producción de hexahidroverrucarina A, caracterizado porque se reduce la verrucarina A por hidrogenación catalítica para dar hexahidroverrucarina A.

10.

2ª. Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se lleva a cabo la hidrogenación catalítica con óxido de platino.

15.

3ª. Procedimiento para la producción de hexahidroverrucarina A, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria con referencia al Ejemplo.

Esta memoria consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. GONZALEZ ACEBO Y MODEY

22 JUL 1963