

302947

P - 27.395

-- 244

16 DIC. 1964

302947



16 DIC. 1964

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 8 de Agosto de 1964, con el nº 302.947

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

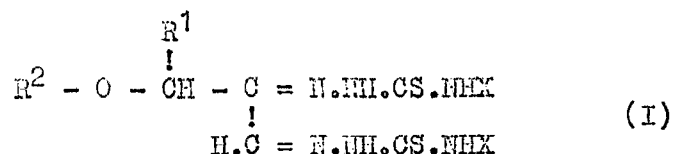
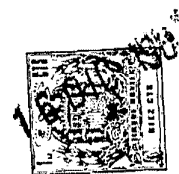
a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS QUIMICOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS"

La invención presente se refiere a compuestos químicos biológicamente activos y a preparaciones farmacéuticas de los mismos.

5 En particular, se refiere a derivados de la glicolal-ditiosenicarbazona que tienen actividad frente a la anaplasmosis del ganado, y algunos de los cuales tienen también actividad antitumoral.

Los compuestos que son activos frente a la anaplasmosis son de la fórmula (I)



5 en la que R^1 es un grupo metilo o un átomo de hidrógeno,
 R^2 es un grupo alcoholilo, bencilo, β -metoxietilo o acilo,
y X es un grupo alcoholilo o un átomo de hidrógeno. En la
definición anterior, grupo alcoholilo significa un grupo al-
coholilo de cadena lineal o ramificada, que tiene preferible-
10 mente de 1 a 4 átomos de carbono y grupo acilo significa
formilo o alcoholilcarbonilo en donde alcoholilo tiene el sig-
nificado anterior.

De los compuestos de la fórmula (I), el etoxime-
tilglioxal-di-(4-metiltiosemicarbazona) (B.W. 216061), el
15 α -etoxietilglioxal-ditiosemicarbazona (B.W. 356061), el
 α -etoxietilglioxal-di-(4-metiltiosemicarbazona) (B.W. 283061)
y el acetoximetilglioxal-ditiosemicarbazona (B.W. 473061)
han sido citados en la bibliografía, pero no se ha asigna-
do a estos compuestos actividad alguna frente a la anaplas-
20 mosis.

Los restantes compuestos de fórmula (I) se consi-
deran que son originales y como tales son un aspecto de la
invención presente.

Los compuestos preferidos por la actividad frente
a la anaplasmosis son α -(2-metoxietoxi) etilglioxal-ditio-
25 semicarbazona (B.W. 776061), isobutiriloximetilglioxal-ditio-
semicarbazona (B.W. 1024062), metoximetilglioxal-ditiosemi-
carbazona (B.W. 234061), α -acetoxietilglioxal-ditiosemi-
carbazona (B.W. 397061), y α -n-propoxietilglioxal-ditiosemi-
30 carbazona (B.W. 653062); particularmente preferidos son los
tres últimos de esta lista.

302947



la mezcla de reacción caliente; después de filtradas y lavadas, por ejemplo, con etanol y agua, y de recristalizadas, si es posible, las mismas se obtienen en un estado puro.

5 De acuerdo con la invención presente en otro aspecto, por consiguiente, se proporciona el método antes descrito de preparar las α -ditiosenicarbazonas de la fórmula (I), en cuanto sean originales.

10 La anaplasmosis es una grave enfermedad sistémica del ganado que es corriente en grandes áreas de los continentes asiático, africano, australiano y americano y ciertas zonas meridionales de Europa que tienen un clima de tipo mediterráneo. El organismo infectante del anaplasma ataca las células rojas de la sangre del ganado, causando de forma característica anemia, debilidad general y fiebre del animal, que a menudo resultan fatales. El organismo infectante del anaplasma no ha sido aún plenamente caracterizado; el mismo podría ser un protozoo, pero se cree más probable que esté relacionado con las rickettsias.

20 De acuerdo con la invención presente en otro aspecto, se proporciona un método de tratar al ganado que padece anaplasmosis, que comprende la administración de una gliceral-ditiosenicarbazona de la fórmula (I).

Los compuestos pueden presentarse bien por vía oral o parenteral.

25 El periodo de incubación natural de la anaplasmosis es aproximadamente de 50 a 100 días, y se cree que la enfermedad sólo tiene importancia en el ganado. Así el animal más pequeño que posiblemente sería tratado sería una ternera de 7 semanas, que no pesaría menos de 40-50 kg.;
30 tratando tal animal a una dosis de unos 5 mg/kg. haría fal-



ta 200 mg., pero la generalidad de los animales requerirían una dosis mucho mayor. Las dosis menores son apropiadas para administración parenteral, pero una dosis oral conveniente es del orden de 50 mg/kg, dada una o más veces al día.

5 Así, más en particular, se proporciona un método de tratar la anaplasmosis en el ganado que comprende la administración oral o parenteral de un compuesto de la fórmula (I) en una dosis de al menos 200 mg.

10 Según se señaló anteriormente, las ditiosemicarbazonas de la fórmula (II) también se ha visto que son activas contra determinados tumores y otras formas de carcinoma en animales experimentales.

15 Por ejemplo, los compuestos fueron ensayados frente al Carcinoma Walker en ratas, tanto por vía oral como por inyección intraperitoneal, y los compuestos fueron considerados activos si prolongaban la vida de las ratas tratadas que padecían tumores, haciendo la comparación con ratas de control no tratadas que padecían tumores. Todos los compuestos de la fórmula (II) ensayados mostraron alguna actividad frente al Carcinoma Walker. Algunos de ellos fueron
20 ensayados también frente a los más resistentes tumores Sarcoma 180 y Carcinoma de Mamaria Bagg en ratones. Los compuestos más activos frente a estos tumores no eran necesariamente los más activos frente al Carcinoma Walker y más
25 adelante se señalan los compuestos de la fórmula (II) que tenían la mayor actividad frente a cada tumor.

30 Los compuestos preferidos por su actividad frente al Carcinoma Walker son (397061) α -acetoxietil-, (216062) propionoximetil-, (840061) α -propionoxietil-, (60063) α -n-butiloxietil-, y (645062) α -isobutirooxietil-glioxal-ditio-



semicarbazona, y (217062) propionoximetil-, (841061) α -propionoxietil-, y (1025062) isobutiroximetilglioxal-di(4-metiltiosemicarbazona). Estos compuestos eran todos eficaces en la prolongación de la vida de ratas que padecían de tumores, cuando se las administraba oralmente, a una concentración de 4 mg., o menos de droga por día y por cada 100 g. de peso corporal.

Los compuestos preferidos por su actividad frente al tumor Sarcoma son (216062) propionoximetil-, (840061) α -propionoxietil-, (60063) α -n-butiroxietil-, y (645062) α -isobutiroxietil-glioxal-ditiosemicarbazona, y (492061) acetoximetil-, (398061) α -acetoxietil-, y (841061) α -propionoxietil-glioxal-di(4-metiltiosemicarbazona). El criterio de actividad frente al Sarcoma 180 fué que el tamaño de los tumores de ratones tratados con estos compuestos, a una dosis diaria de 8 mg./kg., o menor, en la dieta, fuera el 25%, o menor, del tamaño de los tumores de controles sin tratar. Algunos de los compuestos también se encontraron que eran activos cuando se les administraba por inyección intraperitoneal.

Así, considerando conjuntamente las actividades frente al Carcinoma Walker y al tumor Sarcoma 180, los compuestos preferidos son (216062) propionoximetil-, (840061) α -propionoxietil-, (60063) α -n-butiroxietil-, y (645062) α -isobutiroxietil-glioxal-ditiosemicarbazona, y (492061) acetoximetil- (398061) α -acetoxietil-, y (841061) α -propionoxietil-glioxal-di(4-metiltiosemicarbazona).

Los compuestos preferidos por su actividad frente al Carcinoma de Mamaria Bagg son (217062) propionoximetil-glioxal-di-(4-metiltiosemicarbazona) y (102062) isobutiro-



ximetilglioxal-di(4-metiltiosemicarbazona).

Así, aún en otro aspecto, la invención presente proporciona un método de tratamiento de tumores o la prevención de la división celular anárquica en mamíferos, mediante la administración de un compuesto de la fórmula (II). Basándose en experimentos farmacológicos, la dosis está en el intervalo de 1,5 mg. por 100 g. de peso corpóreo hasta aquella dosificación en la que las consideraciones de toxicidad se hacen importantes.

Los compuestos de fórmula (I) y (II) pueden presentarse en una formulación farmacéutica para administración oral o parenteral. Por ejemplo, las preparaciones orales pueden ser tabletas, cápsulas, gránulos, polvo, suspensión, soluciones, o emulsiones que pueden contener diluyentes, agentes aglutinantes, agentes dispersantes, agentes de actividad superficial, agentes lubricantes, materiales de revestimiento, agentes aromatizantes, agentes coloreantes, disolventes, agentes espesadores, agentes de suspensión, u otros aditivos farmacéuticamente aceptables, y estas preparaciones pueden presentarse en forma de dosis única o en forma de dosis múltiple o como aditivos a los piensos. La forma inyectable puede ser una solución acuosa o no acuosa, suspensión, o emulsión en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente aceptables, que pueden contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes, tampones, solutos, para hacer a la solución isotónica con la sangre, agentes espesadores, agentes de suspensión, u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Tales preparaciones se presentan en formas de dosis unitarias tales como ampo-

302547



llas o artificios de inyección desechables o en formas de dosis múltiple, tales como una botella a partir de la cual puede extraerse las dosis apropiadas. Todas estas preparaciones deben preferiblemente hacerse estériles.

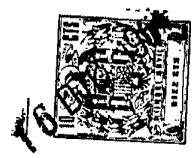
5 Así, en otro aspecto, la invención proporciona preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I).

10 Para administrar un compuesto de la fórmula (I) al ganado para el tratamiento de la anaplasmosis, una preparación oral particularmente preferida es un brebaje que contenga una suspensión de polvo dispersable; alternatively, la preparación puede presentarse para uso parenteral. Según se ha señalado antes, la dosis debe ser al menos de 200 mg.

15 Así, en particular se proporcionan preparaciones farmacéuticas que contienen por lo menos 200 mg. de un compuesto de la fórmula (I), adecuado para su administración tanto oral como parenteral al ganado.

20 Para el tratamiento de los tumores, particularmente en seres humanos, cualquiera de las preparaciones normales farmacéuticas para uso oral o parenteral será aceptable.

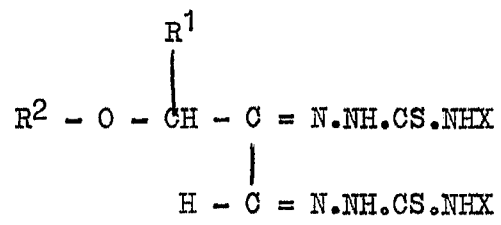
25 Las preparaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos normales en farmacia. Así, aún en otro aspecto adicional, la invención presente proporciona un método de obtener una preparación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) que comprende la incorporación del compuesto dentro de la preparación mediante técnicas conocidas. La invención será
30 descrita ahora en referencia a los siguientes ejemplos.



EJEMPLO I

Se añadió una solución de β -metoxi- α -cetopropionaldehído (2,5 g.) en etanol (20 ml.) a una solución caliente de tiosemicarbazida (4,55 g.) en una mezcla de etanol (10 ml.), agua (20 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (2 gotas). La mezcla se hirvió a reflujo durante 15 minutos y luego se enfrió. Se separó por filtración la metoximetilglioxal-ditiosemicarbazona (B.W. 234061), se lavó con agua y etanol, y se secó. Una vez recristalizado en etanol acuoso, el producto tenía un punto de fusión de 220° C con descomposición.

Los compuestos siguientes fueron preparados de forma análoga. En la tabla siguiente Me, Et, n-Pr, y Ph quieren decir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y fenilo respectivamente. Todos los compuestos fundían con descomposición.



302947



Ejemplo	B.W. ref. N°	R ²	R ¹	X	Punto fusión en °C	disolvente de recristalización
2	235061	Me	H	Me	197	etanol
3	654061	Me	H	i-Pr	218	etanol
4	271061	Me	Me	H	209-210	etanol acuoso
5	272061	Me	Me	Me	218-219	etanol
6	215061	Et	H	H	299	etanol acuoso
7	216061	Et	H	Me	205	etanol
8	407061	Et	H	i-Pr	196	etanol
9	356061	Et	Me	H	204	agua
10	283061	Et	Me	Me	205	etanol
11	433061	Et	Me	i-Pr	171	etanol
12	991062	n-Pr	H	H	248	
13	992062	n-Pr	H	Me	200	etanol
14	653062	n-Pr	Me	H	211 ¹ / ₂ -212	etanol acuoso
15	644062	n-Pr	Me	Me	142-144	etanol
16	1022062	i-Pr	H	H	248	
17	1023062	i-Pr	H	Me	208-209	etanol
18	647062	i-Pr	Me	H	206-207	etanol acuoso
19	648062	i-Pr	Me	Me	148-150 ¹ / ₂	etanol acuoso
=====						
20	674061	MeOCH ₂ CH ₂	H	H	216	
21	675061	MeOCH ₂ CH ₂	H	Me	195	
22	776061	MeOCH ₂ CH ₂	Me	H	218	
=====						
23	473061	MeCO	H	H	222	etanol acuoso
24	492061	MeCO	H	Me	192	etanol
25	493061	Meco	H	i-Pr	164	etanol

sigue . . .



Ejemplo	B.W.ref. Nº	R ²	R ¹	X	Punto fusión en °C	disolvente de recristaliza- ción
26	397C61	MeCO	Me	H	216	etanol acuoso
27	398C61	MeCO	Me	Me	186	etanol
28	216C62	EtCO	H	H	219	
29	217C62	EtCO	H	Me	179	etanol
30	840C61	EtCO	Me	H	202	etanol acuoso
31	841C61	EtCO	Me	Me	179	etanol
32	654C62	n-PrCO	H	H	216-217	
33	9C63	n-PrCO	H	Me	178-180	etanol acuoso
34	1024C62	i-PrCO	H	H	215	
35	1025C62	i-PrCO	H	Me	175	etanol
36	645C62	i-PrCO	Me	H	205 ¹ / ₂ -206 ¹ / ₂	etanol acuoso
37	646C62	i-PrCO	Me	Me	168-170	etanol acuoso
38	60C63	n-PrCO	Me	H	191	etanol
39	61C63	n-PrCO	Me	Me	158	etanol acuoso
=====						
40	797C61	PhCH ₂	Me	H	207	etanol acuoso

EJEMPLO 41

El β -acetoxi- α -cetopropionaldehído intermedio fué utilizado en los Ejemplos 23, 24 y 25. El mismo es un compuesto original, que fué preparado a partir de acroleína, y tiene un punto de ebullición de 80-75°C/15 mm.Hg.

EJEMPLO 42

Se preparó tabletas de etoximetilglioxal-di-(4-metiltio semicarbazona) granulando el compuesto (0,5 g.) en forma de un



polvo fino con gelatina en alcohol y agua, añadiendo estearato de magnesio (0,005 g.) como lubricante, y comprimiendo la mezcla directamente.

5

EJEMPLO 43

Se prepararon tabletas de etoximetilglioxal-di-(4-metiltiosemicarbazona) mezclando el compuesto con un diluyente (lactosa), un agente dispersante (almidón), y un agente con actividad superficial (polioxietilen-sorbitan-monolaurato). La mezcla se granuló con un mucilago de almidón al 5%, se secó, se mezcló con un agente lubricante (estearato de magnesio y se comprimó).

	Etoximetilglioxal-di-(4-metiltiosemicarbazona)	0,25gms.
15	Lactosa	0,25gms.
	Almidon	0,05gms.
	Polioxietilen-sorbitan-monolaurato	0,005gms.
	Estearato de magnesio	0,005gms.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el dia 10 de Agosto de 1.963, bajo el número 31673(63, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

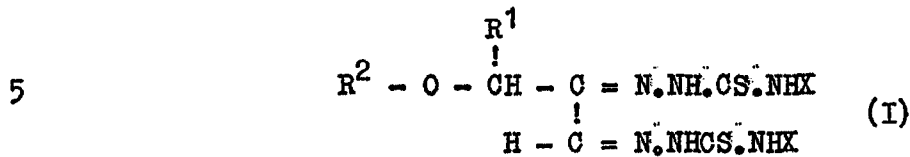
N O T A

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

30



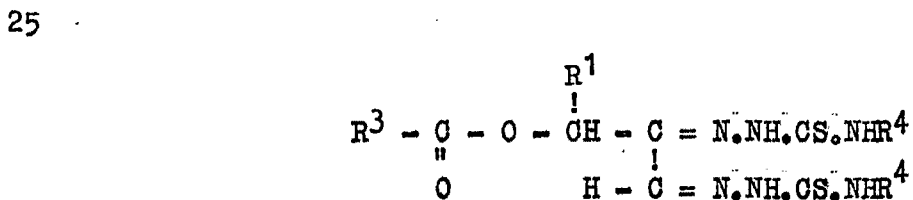
1º. - Un método para la preparación de compuestos químicos biologicamente activos de fórmula (I)



10 en donde R¹ es un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, R² es un grupo alcoholo, bencilo, beta-metoxietilo, o acilo, y X es un grupo alcoholo o un átomo de hidrógeno, distinto de la eto-
 ximetilglioxal di-(4-metiltiosemicarbazona), alfa-etoxietil-
 glioxal ditionsemicarbazona, alfa-etoxietilglioxal di (4-metil-
 tiosemicarbazona), y acetoximetilglioxal ditionsemicarbazona,
 cuyo método comprende la conversión de un glioxal R²OCH(R¹)
 15 CO.CHO en un compuesto de fórmula (I) por métodos conocidos como útiles para convertir compuestos que contienen un grupo cetona o aldehido en su derivado de tiosemicarbazona.

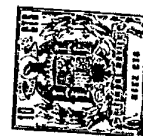
2º. - Un método de acuerdo con el punto 1, que comprende la reacción en un medio ácido de un glioxal R²OCH(R¹)
 20 CO.CHO con dos proporciones moleculares de una tiosemicarbazida de fórmula NH₂.NH.CS.NHX en donde todos los símbolos tienen los significados descritos en el punto 1.

3º. - Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (II)



30 en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R⁴ es

302647



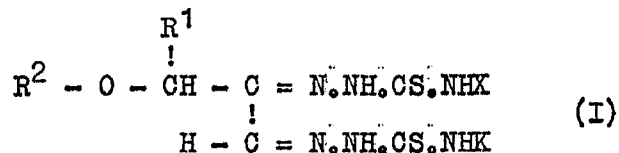
- un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, distinto de la acetoximetilgloxalditiosemicarbazona cuyo método comprende la reacción en un medio ácido de un glioxal $R^3 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}(R^1) \text{CO} \cdot \text{CHO}$ con dos proporciones moleculares de una tiosemicarbazida $\text{NH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NHR}^4$.
- 4º. - Un método de acuerdo con el punto 2 para la preparación de alfa-n-propoxietilgloxal ditiosemicarbazona.
- 5º. - Un método de acuerdo con el punto 2 para la preparación de metoximetilgloxal ditiosemicarbazona.
- 6º. - Un método de acuerdo con los puntos 2 y 3 para la preparación de alfa-acetoxietilgloxal ditiosemicarbazona.
- 7º. - Un método de acuerdo con los puntos 2 y 3 para la preparación de propionoximetilgloxal ditiosemicarbazona.
- 8º. - Un método de acuerdo con los puntos 2 y 3 para la preparación de alfa-propionoxietilgloxal ditiosemicarbazona.
- 9º. - Un método de acuerdo con los puntos 2 y 3 para la preparación de 2-n-butiroxietilgloxal ditiosemicarbazona.
- 10º. - Un método de acuerdo con los puntos 2 y 3 para la preparación de 2-isobutiroxietilgloxal ditiosemicarbazona.
- 11º. - Un método de acuerdo con los puntos 2 y 3 para la preparación de acetoximetilgloxal di-(4-metiltiosemicarbazona).
- 12º. - Un método de acuerdo con los puntos 2 y 3 para la preparación de alfa-acetoxietilgloxal di-(4-metiltiosemicarbazona).
- 13º. - Un método de acuerdo con los puntos 2 y 3 para la preparación de 2-propionoxietilgloxal di-(4-metiltiosemicarbazona).

3 2947



14^o. - Un método para el tratamiento de la anaplasmosis en el ganado que comprende la administración al animal infectado de un compuesto de fórmula (I)

5

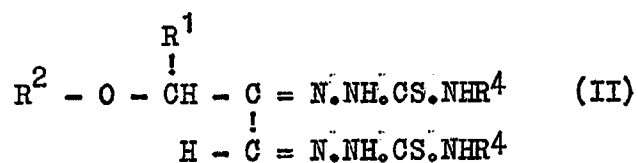


10 en donde R¹ es un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, R² es un grupo alcoholilo, bencilo, beta-metoxietilo o acilo y X es un grupo alcoholilo o un átomo de hidrógeno.

15 15^o. - Un método de acuerdo con el punto 14 que comprende la administración oral o parenteral de un compuesto de fórmula (I) a ganado infectado en una dosis de por lo menos 200 mg por animal.

16^o. - Un método para el tratamiento de tumores en mamíferos que comprende la administración de un compuesto de fórmula (II)

20

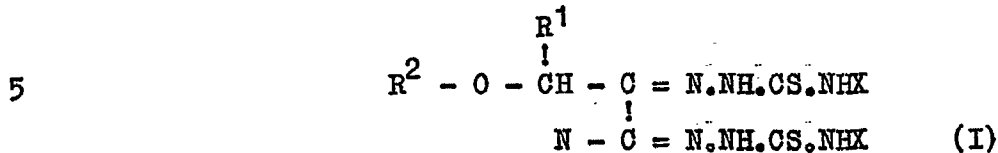


25 en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo, al mamífero que padece el tumor.

30 17^o. - Un método para la prevención de la división anárquica de las células en los mamíferos que comprende la administración al mamífero de un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con el punto 16.



18°. - Un método para fabricar una preparación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I)



10 en donde R¹ es un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, R² es un grupo alcoholo, bencilo, beta-metoxietilo o acilo y X es un grupo alcoholo o un átomo de hidrógeno, juntamente con un excipiente aceptable para ella, que comprende la mezcla de los ingredientes en forma conocida.

15 19°. - Un método para fabricar una preparación farmacéutica apropiada para administración oral al ganado de acuerdo con el punto 18, que contiene por lo menos 200 mg. de un compuesto de la fórmula (I), que comprende el uso de técnicas farmacéuticas normales.

20 20°. - Un método para fabricar una preparación farmacéutica de acuerdo con el punto 18, que puede ser administrada oralmente al ganado en forma de una medicina líquida, que comprende el uso de técnicas farmacéuticas normales.

25 21°. - Un método para fabricar una preparación farmacéutica de acuerdo con el punto 18, que comprende un polvo dispersable, que comprende el uso de técnicas farmacéuticas normales.

30 22°. - Un método para fabricar una preparación farmacéutica apropiada para la administración parenteral al ganado que contiene por lo menos 200 mg de un compuesto de la fórmula (I), que comprende el uso de técnicas farmacéuticas normales.

302947



23ª. - Un método para fabricar una preparación farmacéutica de acuerdo con el punto 22 que comprende el uso de técnicas farmacéuticas normales.

5 24ª. - Un método para la preparación de compuestos químicos biológicamente activos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

16 DIC. 1964

P. A.

Alfredo de Ezabun
Por Pedar

302947