



306950

*Memoria Descriptiva**sobre*

"Procedimiento para la obtención de compuestos carbocíclicos".

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

=====
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de fórmula I (véase hojas de fórmulas), donde R₁ es hidrógeno, hidroxilo o un grupo aciloxi y R₂ y R₃ hidrógeno, que se obtienen siguiendo el siguiente pro-

5.

306950

100



ceso:

5. El ácido 3',4',5'-desmetoxi-isopodofilínico, por hidrogenación catalítica, se transforma en el ácido 3', 4', 5'-desmetoxi-4-desoxi-isopodofilínico (Fórmula VII) y por ulterior lactonización del ácido hidróxi en la 3',4',5'-desmetoxi-4-desoxi-isopodofilotoxina (Fórmula VIII).

10. Las dos reacciones mencionadas se pueden efectuar en secuencia arbitraria pudiéndose realizar tanto la hidrogenación catalítica ventajosamente con carbón de paladio en ácido acético glacial. Tanto la lactonización del ácido 3',4',5'-desmetoxi-isopodofilínico como también del ácido 3',4',5'-desmetoxi-desoxi-isopodofilínico se puede lograr con dicitclohexilcarbodiimida en un disolvente orgánico.

15. Los compuestos obtenidos según la presente invención poseen 3 o 4 átomos de carbono asimétricos y existen por lo tanto en 4 formas racémicas y 8 ópticamente activas u 8 formas racémicas y 16 ópticamente activas isómeras. La obtención de algunos de estos isómeros, cuya configuración exacta está indicada en la tabla a continuación, está descrita con más detalle en los ejemplos que explican la ejecución del procedimiento pero que en ninguna forma le limitan. Todas las temperaturas se indican en grados centígrado.

20. Los compuestos obtenidos según el presente procedimiento poseen un fuerte y selectivo efecto restrictivo sobre los procesos de división en el núcleo de la célula y se pueden emplear eficazmente en aquellos casos en los que por razones médicas u otras se ha de

25.

30.

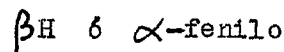


- retardar o impedir la división o el aumento de células. En la evaluación terapéutica de los antimitóticos tiene un papel decisivo su toxicidad. Los nuevos compuestos obtenidos según el presente procedimiento poseen desde el punto de vista cuantitativo propiedades mitosirestrictivas parecidamente fuertes como por ej. la podofilotoxina, pero se destacan de ésta por una fuerte disminución del efecto citotóxico así como del efecto tóxico general. Especialmente no son de esperar fenómenos secundarios tales como náusea, vómitos, diarrea, etc.

Configuración de los centros de asimetría.

Compuesto	R ₁	Pos.3	Pos.2	Fórmula
3',4',5'-desmetoxi-DL-desoxi-isopodofilotoxina	H	β H	α H	VIII

Configuración en la posición 1 en todos los compuestos



15. Los compuestos obtenidos son racematos de las dos formas opuestas ópticamente posibles. En el ejemplo mencionado en la tabla se ha indicado la configuración relativa de una de las dos formas ópticamente activas.

- 20 Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden emplear como medicamentos, solos o



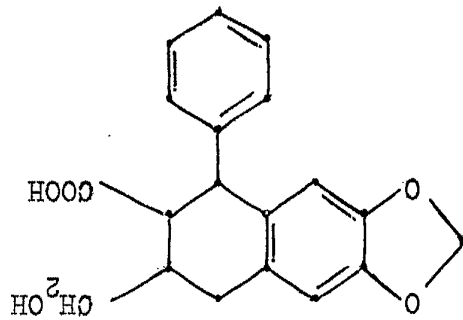
en forma de medicamento correspondiente para administración parentérica, entérica o intranasal.

- Para la preparación de formas de medicamento adecuadas se pueden utilizar distintos materiales auxiliares inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente inertes, por ej. para tabletas y grageas: Lactosa, fécula, talco, ácido estearínico, etc.; para jarabes: soluciones de azúcar de caña, soluciones de azúcar de invert, soluciones de glucosa y otras; para preparados inyectables: agua, alcoholes, glicerol, aceites vegetales y similares; para supositorios: aceites naturales o endurecidos y ceras y otros.

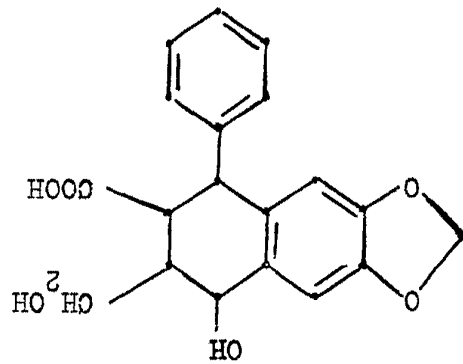
- Además, los preparados pueden contener medios adecuados de conservación, estabilización, humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromáticos etc.

- En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento pero que de ninguna forma limitan el alcance de la invención, se indican las temperaturas en grados centígrado.

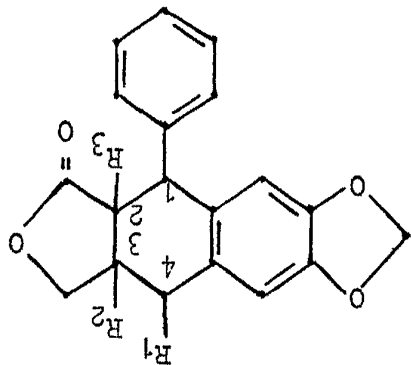
IIA



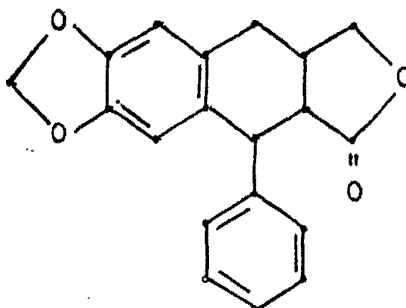
II



I



306508



VIII

EJEMPLO 1 - DL-3',4',5'-desmetoxi-desoxi-isopodofilotoxina.

- La suspensión de 3,26 g de ácido DL-3',4',5'-desmetoxi-desoxi-isopodofilínico (10 milimolécula-gramo) en 100 ml de cloroformo absoluto se agita a temperatura ambiente después de agregar 2,06 g de carbodiimida dicitclohexílica (10 milimolécula-gramo) en 20 ml de cloroformo. Directamente después de la adición se disuelve casi toda la substancia, después se separa la úrea dicitclohexílica. Después de 1 hora se filtra la úrea, el filtrado se evapora en vacío y la DL-3',4',5'-desmetoxi-desoxi-isopodofilotoxina se cristaliza en alcohol y se recristaliza en cloroformo-alcohol. P.F. 220-221°. Espectro UV como en el ácido DL-3',4',5'-desmetoxi-desoxi-isopodofilínico.
- Espectro IR $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1778$ (lactona) (en cloroformo).
- La lactonización del ácido DL-3',4',5'-desmetoxi-

37-6050



desoxi-isopodofilínico se puede lograr también mediante calentamiento con anhídrido acético. El ácido DL-3', 4', 5'-desmetoxi-desoxi-isopodofilínico (VII), empleado como material de partida se obtiene como sigue:

5. 4 g de ácido DL-3', 4', 5'-desmetoxi-isopodofilínico (11,7 milimolécula-gramo) en 200 ml de ácido acético glacial se hidrogenan, después de agregar 500 ml de carbón de paladio al 10 %, en un matraz provisto de un vibromezclador, a 80° bajo presión normal. Después
10. de la recepción de 270 ml de hidrógeno se filtra el catalizador, el filtrado se evapora en vacío y el producto de reducción se descompone mediante sacudimiento con éster acético y solución diluída de sosa cáustica en componentes ácidos y neutros. De las partes ácidas se
15. obtiene por cristalización en alcohol el ácido DL-3', 4', 5'-desmetoxi-desoxi-isopodofilínico; después de recristalizar en cloroformo-alcohol P.F. 200-202° (descomp.).
Espectro UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}} / \log \epsilon = 237/3,70; 292,5/3,66.$
Espectro IR $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 3220 (\text{OH}), 1680 (\text{COOH})$ (en nujol).
20. La parte neutra de la reducción contiene la DL-3', 4', 5'-desmetoxi-desoxi-isopodofilotoxina que cristaliza en alcohol.

NOTA

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 corresponde a
30. dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza, números

306950



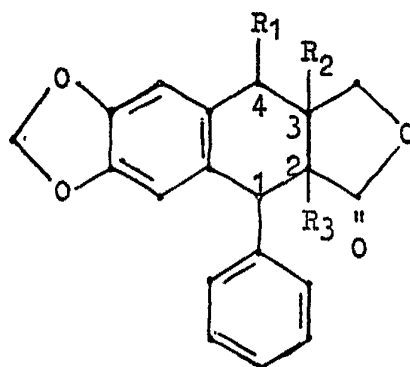
15.228/63 de fecha 12 de diciembre de 1.963 y nº 15.640/63 de 19 de diciembre de 1.963 acogiéndose, por lo tanto,

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 España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS CARBOCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

10.

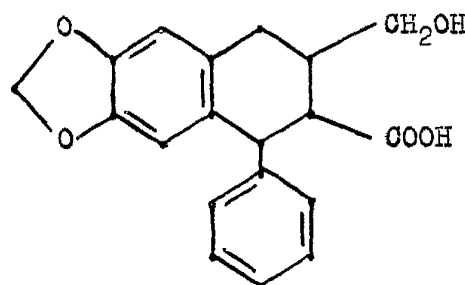
1ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos carbocíclicos", especialmente compuestos de fórmula I,



I

donde R₁ es hidrógeno, hidroxilo o un grupo aciloxi y R₂ y R₃ hidrógeno, caracterizado, porque el ácido 3', 4', 5'-desmetoxi-isopodofilínico, por hidrogenación catalítica, se transforma en el ácido 3', 4', 5'-desmetoxi-4-desoxi-isopodofilínico (Fórmula VII)

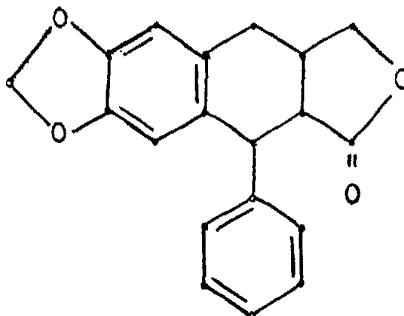
15.



VII



y ulterior lactonización del ácido hidroxil en la 3',4',
5'-desmetoxi-4-desoxi-isopodofiloxina (Fórmula VIII)



VIII

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque el ácido 3',4',5'-desmetoxi-isopo-
5. dofílnico se hidrogena catalíticamente al ácido 3',4',
5'-desmetoxi-4-desoxi-isopodofilílnico y a continuación
se lactoniza.

3ª.- "Procedimiento para la obtención de com-
puestos carbocíclicos", tal y como queda sustancialmen-
10 te descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid 10 DIC. 1964

SANDOZ, S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO