

318461

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 2030. III.



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la producción de derivados de la podofilotoxina".

=====

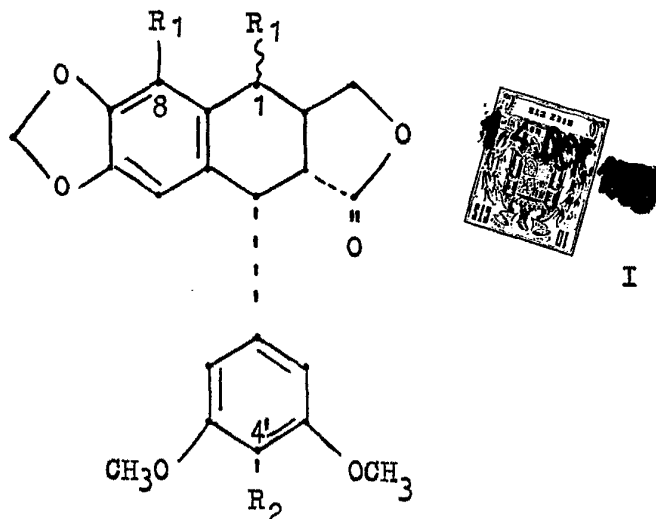
Solicitante: SANDOZ; A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

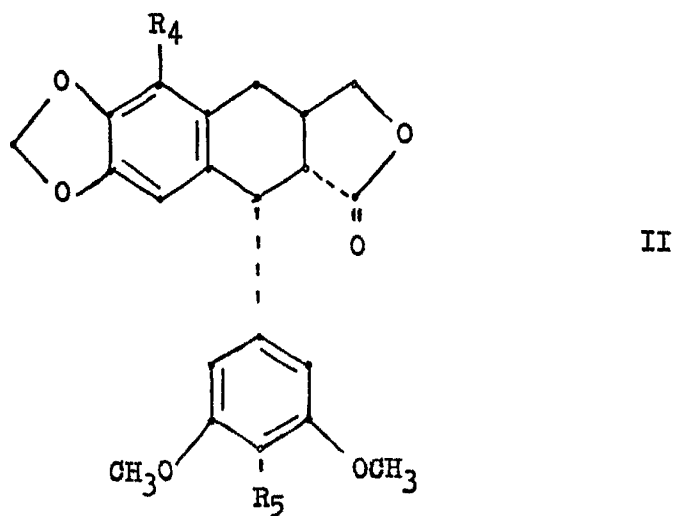
La presente invención proporciona compuestos de fórmula I,

318461

318461



5. en la que o los dos sustituyentes R_1 significan hidrógeno y R_2 significa el radical $-OCOAm$, o el sustituyente R_1 en la posición 8 significa el radical $-OCOAm$, el sustituyente R_1 en la posición 1 significa hidrógeno y R_2 significa un radical metoxi o el radical $-OCOAm$, significando Am, el radical amino, un radical monoalquil (C_1-C_4)-, fenil, bencil- o dialquil (C_1-C_4)- amino, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general II,





5. en la que R_4 significa un átomo de hidrógeno y R_5 significa el radical $-OCOY$, o R_4 significa el radical $-OCOY$ y R_5 significa el radical $-OCOY$ o un radical metoxi, significando Y un átomo de cloro o bromo, con un compuesto de fórmula general III



en la que Am tienen el significado arriba indicado, en un disolvente anhidro inerte a una temperatura de -20 a $+ 30^{\circ}C$.

10. Los compuestos I tienen un efecto citostático y antimitótico específico sobre diversos cultivos de células. También inhiben los tumores experimentales en una serie de animales sometidos a ensayos, de modo que también pueden usarse en el tratamiento y la profilaxis de tumores malignos y enfermedades de la piel benignas. No se presentan prácticamente efectos laterales, por ejemplo diarrea. Se ha encontrado que el carbamato de podofilotoxina es especialmente activo en este sentido.

15. Los compuestos del invento pueden usarse por si mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para administrarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables.

20. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:
25. tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;



- jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
5. supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es la de 100 a 500 mg.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado.

15. Los puntos de fusión o descomposición se determinaron sobre un bloque de Kofler.

EJEMPLO 1: Carbamato etílico de β -peltatina.

Se calienta hasta 50° en un recipiente cerrado durante 20 horas una solución de 250 mg de β -peltatina en 1 cc de piridina absoluta y 0,2 cc de isocianato etílico. El producto bruto obtenido por la evaporación del disolvente se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y proporciona el carbamato etílico de β -peltatina amorfo con un P.F. de 120-124°; $[\alpha]_D^{20} = -130,7^\circ$ (en cloroformo).

20.

25.

EJEMPLO 2: Carbamato etílico de β -peltatina.

Se añaden 3 g de fosgeno disuelto en 30 cc de cloruro metilénico mientras se enfría con hielo a una solución de 2,1 g de β -peltatina en 50 cc de cloruro metilénico. Luego se añade por gotas mientras se en-

30.



- fría con hielo una mezcla de 0,8 cc de piridina y 5 cc de cloruro metilénico y se deja reaccionar la mezcla durante una hora. Seguidamente se lava la solución de la reacción 3 veces con 25 cc de agua y después de secar sobre sulfato sódico se evapora la fase orgánica
5. en un vacío. Se disuelve 1 g del éster del ácido β -peltatina-clorofórmico resultante en 15 cc de una mezcla de benceno y cloruro metilénico (3:1) y se añade por gotas mientras se agita y se enfría con hielo una solución de 0,4 cc de amina etílica en 10 cc de benceno.
10. Después de 2 horas se sacude con ácido clorhídrico normal y se lava con agua hasta neutro. Después de secar sobre sulfato sódico se evapora la fase orgánica en un vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice.
15. El carbamato etílico de β -peltatina se obtiene como un polvo amorfo incoloro con un P.F. de 128-132°; $[\alpha]_D^{20} = -131,5^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 3: Carbamato metílico de β -peltatina.

- Se añaden 0,5 cc de isocianato metílico a una solución de 200 mg de β -peltatina en 3 cc de piridina y se deja reaccionar la solución a 30-35° en un recipiente cerrado durante 22 horas. Luego se evapora la solución de la reacción en un vacío. Se cromatografía el residuo sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se eluye el carbamato metílico ^{de} β -peltatina puro con mezclas de cloroformo y benceno. El compuesto amorfo tiene un P.F. de 140-145°; $[\alpha]_D^{20} = -135,5^\circ$ (c = 0,515 en cloroformo).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 4: Carbamato dietílico de β -peltatina.

30. Se añade lentamente por gotas mientras se



5. agita a 0-5° una solución de 1 g de β -peltatina y 500 mg de anilina dimetílica en 15 cc de cloruro metilénico a 10 cc de una solución enfriada con hielo al 10% de fosgeno en cloruro metilénico. Después de reaccionar durante 12 horas a 20° se lava la solución con ácido clorhídrico 2 N y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en un vacío a 60°. Se recoge el residuo, el éster del ácido β -peltatina-clorofórmico bruto, en 25 cc de cloruro metilénico y se añade
10. la solución por gotas, y mientras se agita a -10° a una solución de 1,25 cc de amina dietílica en 25 cc de cloruro metilénico. Después de reposar durante 15 minutos a 0° se lava la solución de la reacción con ácido clorhídrico 2 N y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en un vacío a 60°. Se purifica el producto bruto resultante mediante cromatografía sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se usa como producto de elución acetato isopropílico seco o cloroformo conteniendo 1% de metanol. El carbamato dietílico de β -peltatina puro tiene un P.F. de 107-112°; $[\alpha]_D^{20} = -133,2^\circ$ (c = 0,375 en cloroformo).
15. EJEMPLO 5: Carbamato bencílico de β -peltatina.
20. Se añaden 600 mg de isocianato bencílico a una solución de 300 mg de β -peltatina en 2,5 cc de piridina y se deja reaccionar la solución a 50° en un recipiente cerrado durante 3 horas. Se descompone el isocianato bencílico añadiendo metanol a la solución de la reacción, evaporando en un vacío y cromatografiando el residuo sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice. La elución con mezclas de cloroformo
- 25.
- 30.



5. y benceno y cloroformo/benceno/metanol proporciona primero éster metílico del ácido bencil-carbámico y luego carbamato bencílico de β -peltatina puro. El compuesto amorfo que precipita de acetato etílico/pentano tiene un P.F. de 109-114°; $[\alpha]_D^{20} = -117,2^\circ$ (c = 0,685 en cloroformo).

EJEMPLO 6: Carbamato de β -peltatina.

10. Se añaden 2 g de β -peltatina anhidra y 0,4 cc de ácido trifluoroacético a 20 cc de una solución al 3% de ácido isocianico en cloruro metilénico (obtenida mediante la despolimerización de ácido cianúrico). Después de reposar a 20° en la ausencia de humedad durante 20 horas se añaden nuevamente 10 cc de una solución al 3% de ácido isocianico y 0,2 cc de ácido trifluoroacético.

15. Después de otras 25 horas se filtra la solución, se lava el filtrado con agua hasta neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en un vacío a 60°. Se cromatografía el residuo sobre 30 g de gel de sílice que ha sido tratado con ácido clorhídrico 2 N, con lo cual se eluye el carbamato de β -peltatina uniforme con cloroformo que contiene 1% de metanol.

20. El compuesto analíticamente puro tiene un P.F. de 146-154°; $[\alpha]_D^{20} = -129,0^\circ$ (c = 0,537 en cloroformo).

N O T A

25. Describa 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 corres

30.

318461

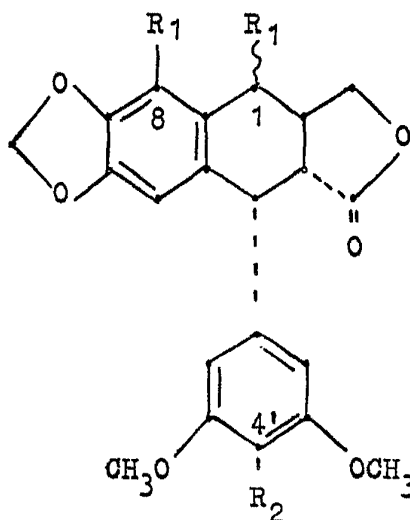
- 8



319461

- ponde a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, con fechas 12 de agosto de 1.964 nº 10509/64; 4 de junio de 1.965 nº 7888/65 y 11 de junio de 1965 nº 8199/65; 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: "PROCÉDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA PODOFILOTOXINA"; caracterizándose por lo siguiente:

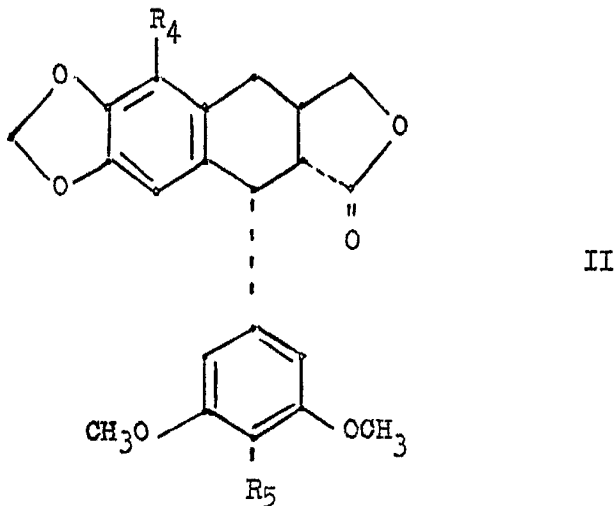
1a.- "Procedimiento para la producción de derivados de la podofilotoxina" de fórmula general I,



- en la que o los dos sustituyentes R_1 significan hidrógeno y R_2 significa el radical + -OCOAm, o el sustituyente R_1 en la posición 8 significa -OCOAm, el sustituyente R_1 en la posición 1 significa hidrógeno y R_2 significa un radical metoxi o el radical -OCOAm, signifi-



cando Am el radical amino, un radical monoalquil (C₁-C₄),
 fenil-, bencil- ó dialquil (C₁-C₄)- amino, caracteriza-
 do porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula ge-
 neral II



5. en la que R₄ significa un átomo de hidrógeno y R₅ signi-
 fica el radical -OCOY, o R₄ significa el radical -OCOY
 y R₅ significa el radical -OCOY o un radical metoxi,
 significando Y un átomo de cloro o bromo, con un com-
 puesto de fórmula general III,



en la que Am tiene el significado arriba indicado.

10. 2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque la reacción se realiza en presencia
 de un disolvente anhidro inerte.

15. 3ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque la reacción se verifica a una tempe-
 ratura entre los -20°C y los 30°C.

- 10 - 318461

4ª.-"Procedimiento para la producción de derivados de la podofilotoxina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

SANDOZ; A.G.,

14 OCT. 1965

14 OCT. 1965



J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
p.p. Firmador: A. Hernández Kutz