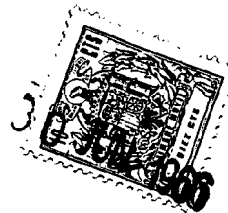


328546



PATENTE DE INVENCION

Case 2163

=====

328546

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

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

-----

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

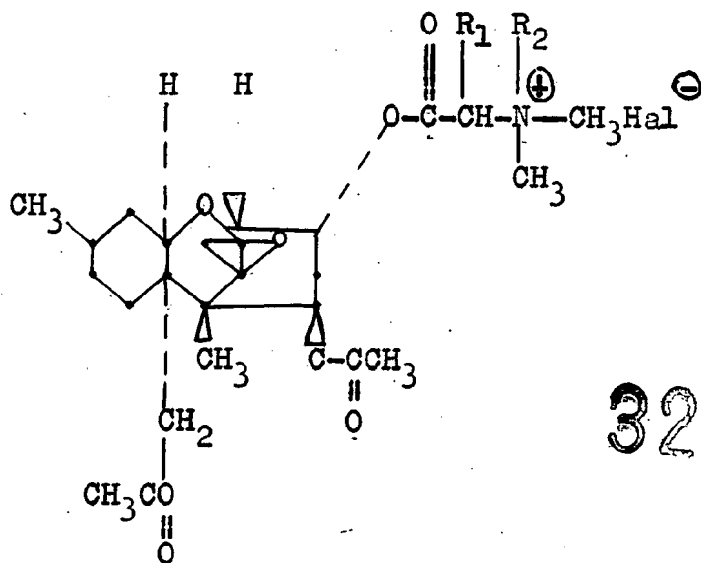
-----

La presente invención se relaciona con derivados de anguidina y con procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona

5. compuestos de fórmula general I

328546

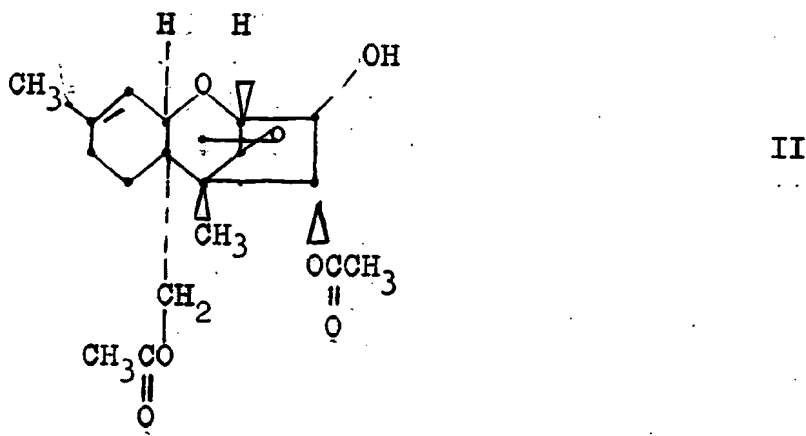


328546

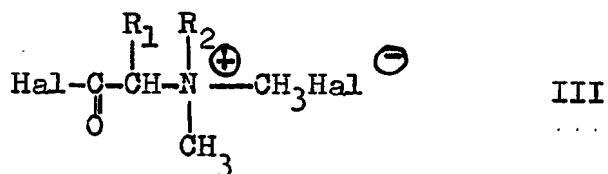
en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, y  $R_2$  significa un radical metilo, o  $R_1$  junto con  $R_2$  significa una cadena propilénica y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

5.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



con un compuesto de fórmula general III,





en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y Hal tienen los significados arriba indicados, en presencia de una amina terciaria.

5. La anguidina (fórmula II), también denominada diacetoxi-scirpenol, usada como material inicial en el procedimiento del invento, es conocida y puede, por ejemplo, ser obtenida de filtrados de cultivo de cepas de la especie de hongo *Fusarium*.

10. Un método para efectuar el procedimiento del invento consiste en que se hace reaccionar anguidina en un disolvente inerte, por ejemplo cloruro metilénico o benceno, con un compuesto de fórmula general III en presencia de una amina terciaria, por ejemplo piridina o trietilamina, se deja reposar la mezcla durante varias horas a la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada  
15. y se aísla el compuesto resultante de fórmula general I y se purifica, por ejemplo mediante cristalización o cromatografía.

20. Los compuestos I tienen un fuerte efecto antimitótico, mientras que son de fácil solubilidad, de modo que su uso está indicado en el tratamiento de enfermedades tumorosas en seres humanos y animales. Este efecto se determinó por la inhibición del aumento de las células tumorosas (células del mastocitoma P-815 del ratón).  
25. En una solución nutritiva adecuada estas células tumorosas aumentan en el transcurso de 40 horas hasta 4 a 5 veces su número inicial. La DE-50 (concentración que inhibe el aumento en un 50%) del cloruro de betainil-anguidina  
30. hacia estas células es de  $10^{-8}$  g/ml, la DE-50 del clo

328546

30 JUN 1954



ruro de N,N-dimetil-prolil-anguidina es de  $10^{-6}$  g/ml.

Los compuestos I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica.

5.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es de 0,05 a 5 mg,

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- 15. para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- 20. para 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.

25.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

30.

EJEMPLO 1: Cloruro de betainil-anguidina.

328546



- Se añaden 360 mg de anguidina a -
- una solución de 284 mg de dicloruro betainílico en 5 cc de cloroformo absoluto y 1 cc de piridina absoluta y se deja reposar la mezcla en un desecador sobre ácido fosfórico sólido durante 48 horas. Seguidamente se añaden 0,5 g de dicloruro betainílico a la solución de la reacción. Después de hervir durante -
5. corto tiempo y dejar reposar durante otras 20 horas, se vierte la solución sobre agua fría y sacude 10 ve
10. ces, cada vez con 50 cc de una mezcla de cloroformo y alcohol (2:1), se seca sobre sulfato sódico y se -
15. evapora. Se cristaliza el residuo de la evaporación en acetona/éter y se obtiene el cloruro de betainil-anguidina,  $C_{24}H_{36}O_8NCl$ , con un P.F. de 214-215° (des comp.).
- Espectro infrarrojo ( $CH_2Cl_2$ ): bandas a 1730, 1670, 1230, 970  $cm^{-1}$  (figura 1).

EJEMPLO 2: Cloruro de N,N-dimetil-prolil-anguidina.

- Se suspenden 900 mg de clorhidrato
20. de estaquidrina en 1,5 cc de cloruro de tionilo, se añaden aproximadamente 5 mg de cloruro de aluminio y se mantiene la mezcla a 50° durante 2 horas. Se pro
- duce un desprendimiento de gas y se obtiene una solu
25. ción homogénea. Seguidamente se separa el exceso de cloruro de tionílico por destilación en un vacío a -
- la temperatura ambiente. Se seca el residuo en un -
- alto vacío durante 20 horas, se disuelve luego en 10 cc de cloroformo y se añaden 1 cc de piridina y 366 mg de anguidina. Se deja reposar la mezcla a la tem
30. peratura ambiente durante 48 horas, seguidamente se

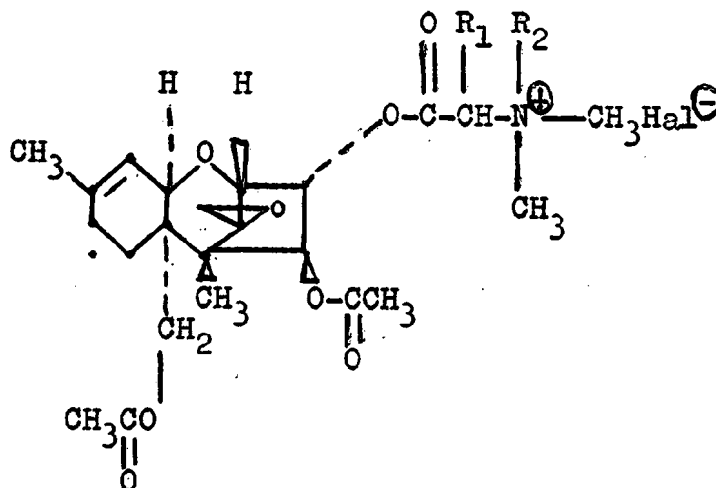


- vierte la mezcla de la reacción sobre 10 cc de agua y se extrae varias veces con cloroformo/etanol (2:1). Se lavan las fases orgánicas 2 veces con agua, se se ca sobre sulfato sódico anhidro y se reduce de volúmen. Se obtienen 770 mg de residuo aceitoso. Este se recoge en 20 cc de agua y se extrae continuamente con el cloruro metilénico durante 20 horas. El extracto consiste de cloruro de N,N-dimetil-prolil-anguidina amorfo,  $C_{26}H_{38}O_8NCl$ , el que es puro según la cromatografía de capa delgada.
5. Espectro infrarrojo ( $CH_2Cl_2$ ): bandas a 1740, 1675, - 1240, 960  $cm^{-1}$  (figura 2).
- 10.

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 corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 2 de julio de 1.965, bajo el número 9330/65, acogiéndose por 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 PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA ANGUIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
- 20.
- 25.

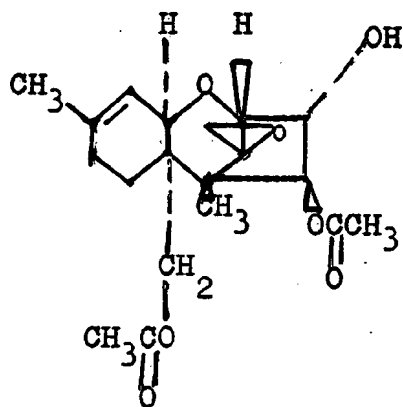
- 1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de la anguidina de fórmula general I,
- 30.



I

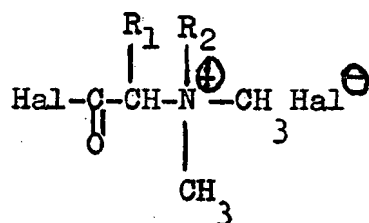
en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, y  $R_2$  significa un radical metilo, o  $R_1$  junto con  $R_2$  significa una cadena propilénica, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II

5.



II

con un compuesto de fórmula general III,



III

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y Hal tienen los significados arriba indicados, en presencia de una amina terciaria.

328546 - 8 -

30



2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la amina terciaria es piridina o trietilamina.

5. 3ª.- Procedimiento para la producción de derivados de la anguidina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

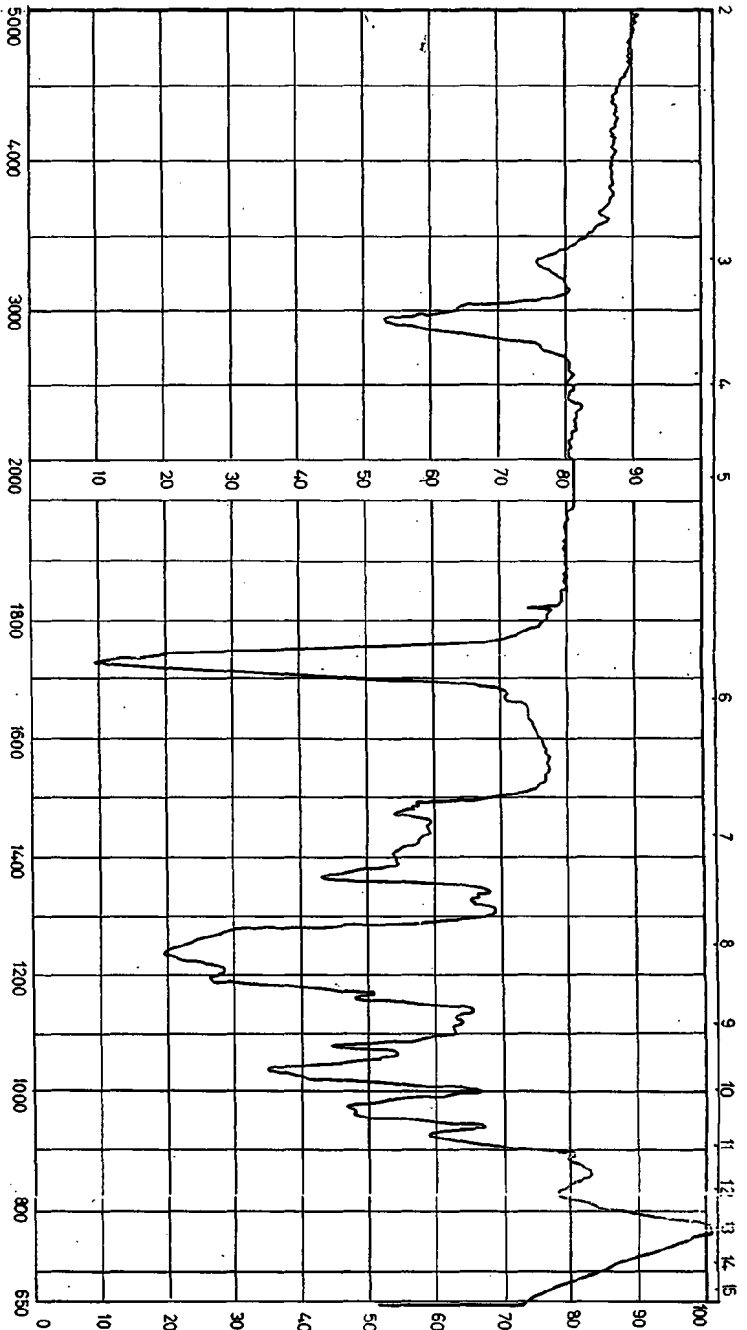
Madrid, 30 JUN. 1966

SANDOZ, A.G.,

GOMEZ ACIBO Y MODET  
P. P. Firmado: F. Hernández Ruiz

328546

FIG.1

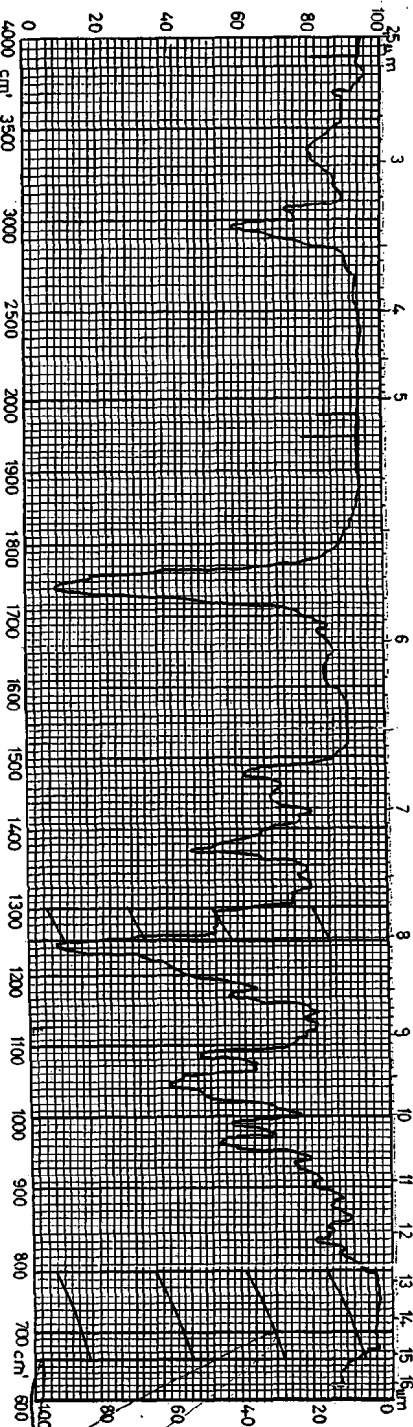


328546



30 JUN 1958

FIG. 2



30 JUN 1958

MADRID SANDOZ S.A.S.

30 JUN 1958