

RAN 4060/19-1

21



332582

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

para "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-P-CLOROBENZOIL-5-FLUOROCITOSINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la nueva N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina y a un procedimiento para su preparación.

La N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina se hidroliza fácilmente con ácido para formar 5-fluorouracilo. Este último compuesto es conocido. Resulta útil como agente antitumoral y como agente germicida. Asi pues, en los sistemas biológicos, la N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina puede actuar como precursor para el 5-fluorouracilo. Se ha comprobado también que posee útiles propiedades antimicrobianas. Más particularmente, resulta útil como agente antifungoso en el tratamiento

**POOR  
QUALITY**



de la candidiasis.

- El procedimiento establecido por este invento se caracteriza por hacerse reaccionar 5-fluorocitosina con un agente de p-clorobenzoilación, por ejemplo cloruro de p-clorobenzoilo.
- 5.

- La acilación puede llevarse a cabo mezclando simplemente la 5-fluorocitosina con el agente acilante, a temperatura hasta la de reflujo y en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo piridina o dimetilformamida. La cantidad de agente acilante puede variar. Sin embargo, debe usarse una proporción de 1 mol por lo menos de agente acilante por cada mol de 5-fluorocitosina presente en la mezcla reaccional. No obstante, puede usarse una pequeña cantidad en exceso de agente acilante, si se desea.
- 10.

- El compuesto de este invento puede usarse como medicamento en forma de preparados farmacéuticos que contengan el compuesto en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral), percutánea o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con el compuesto, como agua, gelatina, gomas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos.
- 15.
- 20.
25. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por



- ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o de suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias conadyuvantes, tales como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo, pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.

- Para más plena comprensión de la naturaleza y los objetos de este invento, cabe referirse a los ejemplos que siguen, los cuales se dan meramente como ulteriores ilustraciones del invento y no deben entenderse en sentido limitativo.
- 10.

EJEMPLO 1

15. Preparación de N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina

- Se calentó en reflujo una suspensión de 12,9 g (0,10 moles) de 5-fluorocitosina en 100 cc de piridina anhidra y 19 g (0,108 moles) de cloruro de p-clorobenzoilo. La suspensión inicial se aclaró rápidamente. Al cabo de 5 horas de reflujo, se enfrió la solución, de color rojo oscuro, se añadieron 5 cc de metanol y se mantuvo la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche. Se filtro la lechada cristalina resultante, se lavó la materia sólida con
- 20.



- agua para eximirla de  $\text{Cl}^-$  y luego se la secó a  $75^\circ\text{C}$  y en vacío hasta peso constante. La p-clorobenzoil-5-fluorocitosina así obtenida fundió a  $232,5-233,5^\circ$ , con desprendimiento de gas. Para la recristalización, se disolvió el material en 100 cc de dimetilformamida caliente y se decoloró con carbón. La solución caliente fue calentada hasta ebullición y se añadió agua hasta que el precipitado cristalino ya no se disolvió más con el ulterior calentamiento. Después de enfriar la suspensión hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración la materia sólida y se la lavó con dimetilformamida/agua y con metanol. Después de secar hasta peso constante, a  $75^\circ\text{C}$  y en vacío, la p-clorobenzoil-5-fluorocitosina cristalina fundió a  $238-239^\circ\text{C}$ , con descomposición.

15. EJEMPLO 2

Formulaciones farmacéuticas representativas que contienen  
N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina

Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
20. N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina	100 mg
Lactosa	202 mg
Almidón de maíz	80 mg
Almidón de maíz prehidrolizado, de calidad alimenticia	20 mg



Estearato cálcico	8 mg
	<hr/>
Peso total	410 mg

Formulación para cápsulas

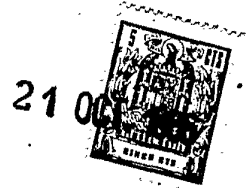
	<u>Por cápsula</u>
N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina	100 mg
Lactosa	83 mg
Almidón de maíz	37 mg
Talco	5 mg
	<hr/>
Peso total	225 mg

Formulación para supositorios

	<u>Por supositorio. de 1,3 g</u>
N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina	0,100 g
Wecobee M	1,155 g
Cera de carnauba	0,045 g

Crema tópica

	<u>Por 100 g de crema</u>
N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina	10,2 g
Acido esteárico	15,0 g
Aceite mineral ligero	1,5 g



- 6 -

Monoestearato de sorbitan	2,5 g
Metilparaben	0,08 g
Propilparaben	0,02 g
Solución de sorbitol	5,00 g
5. Monoestearato de polioxietilensorbitan	1,69 g
Agua destilada	67,5 g

- . -



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 502.586, del 22 Octubre 1965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina, que se caracteriza por hacerse reaccionar 5-fluorocitosina con un agente de p-clorobenzoilación.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 5-fluorocitosina con cloruro de p-clorobenzoilo.

10.

3. Un procedimiento para la preparación de N-p-clorobenzoil-5-fluorocitosina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 21 de Octubre de 1966  
p.a.

JAIME ISERN

*[Handwritten signature]*

Firmado: JOSE RODRIGUEZ