



26 NOV. 1968

360802

PATENTE DE INVENCION

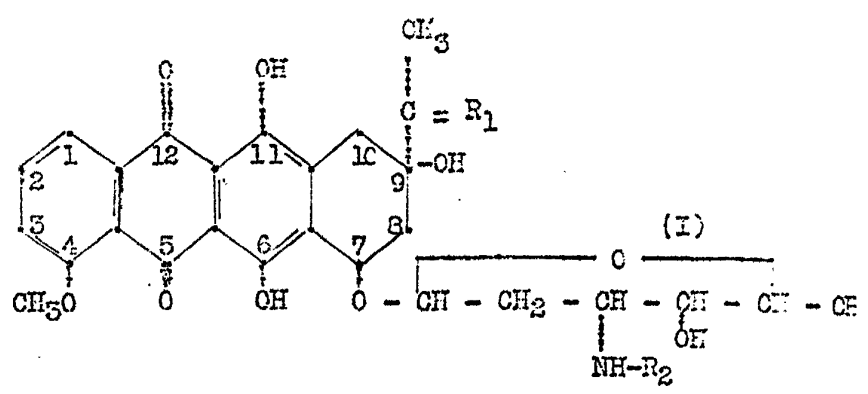
SC. 3231.

Memoria Descriptiva

sobre:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL NAFTACENO".-

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en
22, Avenue Montaigne, Paris 8e, Francia.

La presente invención se refiere a nuevos derivados del naftaceno de fórmula general:



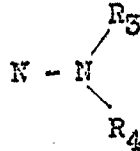


28 NOV. 1966

así como a sus sales, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contiene al estado de base, de ácido o de sales.

En la fórmula (I),

- 5. - R₁ representa un átomo de oxígeno o un radical de fórmula:



- 10. R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcancilo, tialcancilo, arilo, aroilo, carbamilo, tio-carbamilo o amidino, estando eventualmente estos radicales sustituidos como se indica a continuación y R₄ representa un átomo de hidrógeno o forma con R₃ y el átomo de nitrógeno adyacente un anillo de piperazina cuyo segundo átomo de nitrógeno está sustituido por un radical alquilo a su vez eventualmente sustituido como se indica a continuación y
- R₂ representa un radical de fórmula general:



- 15. en la que R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, aminoalquilo cuyo grupo amino está eventualmente sustituido, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocíclico alquilo y R₆ representa un átomo de hidrógeno o forma con R₅ un radical alquileo recto o ramificado que contiene de
- 20. 3 a 6 átomos de carbono.

Los sustituyentes presentes sobre los radicales R₃ y R₄ son preferentemente sustituyentes de carácter ácido o básico que sean capaces de mejorar la solubilidad de



NOV. 1968

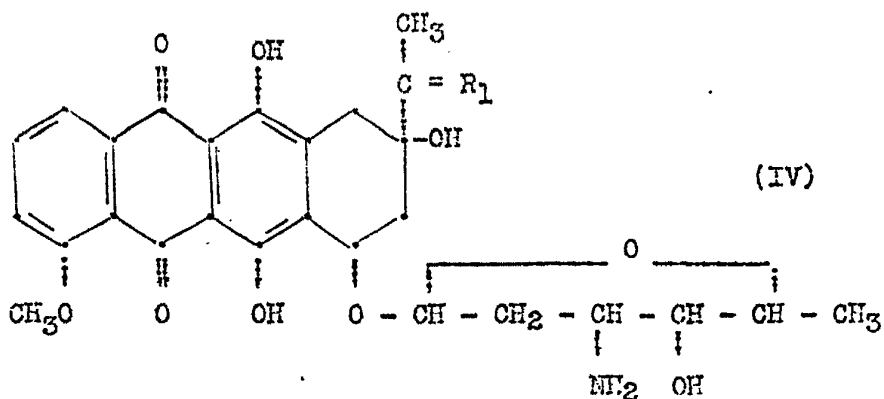
los productos de fórmula general (I). Como grupos preferentes, se pueden citar principalmente los grupos de amonio cuaternario y sulfónico o los restos de aminoácidos y de péptidos.

5. Según la invención los productos de fórmula general (I) pueden prepararse según uno de los métodos siguientes:

1º.- Por acción de un aminoácido de fórmula general:



sobre un derivado del naftaceno de fórmula general:



10. en la cual R_1 tiene el significado anteriormente indicado, según cualquier método empleado en la química de péptidos.

En todos estos procedimientos, es particularmente ventajoso proteger la función amina y activar el grupo carboxilo del aminoácido de fórmula general (III).

15. a).- Se puede, por ejemplo, realizar simultáneamente la protección de la función amina y la activación del grupo carboxilo preparando un N-carboxianhidrido de fórmula general:





en la cual R_5 y R_6 tienen el significado anteriormente indicado, por acción del fosgeno sobre el aminoácido de fórmula general (III)

5 La condensación del producto de fórmula general (IV) con el producto de fórmula general (V) se efectúa generalmente en medio acuoso o hidroorgánico tamponado a un pH comprendido entre 8 y 11 y a una temperatura próxima a 0°C.

10 b).- También se puede proteger la o las funciones aminas del aminoácido de fórmula general (III) y después activar la función ácido.

15 Los grupos protectores de la ó de las funciones aminas pueden eventualmente ser eliminados ulteriormente por operaciones que no modifiquen el resto de la molécula. Preferentemente, el grupo protector es un radical tritilo o terciobutiloxycarbonilo que se puede eliminar en medio ácido diluido.

20 En el caso en que el aminoácido presente varias funciones aminas, pueden tener, en ciertas condiciones, una eliminación selectiva del grupo protector de la función amina en alfa del carbonilo que es más labil que los grupos protectores de las otras funciones aminas.

25 La función ácida puede ser activada por esterificación con compuestos hidroxilados tales como la N-hidroxisuccinimida, el p-nitrofenol, el tricloro-2,4,5 fenol o el hidroxil-4 piperidina. Este éster activado puede eventualmente ser preparado in situ. En estas condiciones, la reacción de condensación del aminoácido activado y protegido con un producto de fórmula general (IV) se efectúa en un disolvente orgánico tal como el acetato de etilo o la dimetilformamida en presencia de una carbodi-

30.



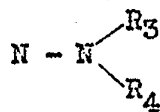
1960

nida tal como la dicitclohexilcarbodiimida a una temperatura comprendida entre -15 y + 25°C en presencia, eventualmente, de una base orgánica tal como la trietilamina.

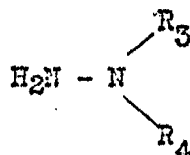
- c).- Igualmente se puede condensar un aminoácido de fórmula general (III) cuyas funciones aminas están eventualmente protegidas como se ha indicado anteriormente, con un producto de fórmula general (IV) en un disolvente orgánico tal como el acetato de etilo, la dimetilformamida, el acetonitrilo o el cloruro de metileno a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C en presencia de una carbodiimida tal como la dicitclohexilcarbodiimida.
5. la general (III) cuyas funciones aminas están eventualmente protegidas como se ha indicado anteriormente, con un producto de fórmula general (IV) en un disolvente orgánico tal como el acetato de etilo, la dimetilformamida, el acetonitrilo o el cloruro de metileno a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C en presencia de una carbodiimida tal como la dicitclohexilcarbodiimida.
10. como la dicitclohexilcarbodiimida.

- El derivado de naftaceno de partida de fórmula (IV) en la que R₁ representa un átomo de oxígeno es el antibiótico designado por el número 13.057 R.P. y que ha recibido el nombre de donourubicina. Su preparación y sus características físico-químicas se han descrito en la patente belga N° 632.391 (ejemplos 6 y 7). Se ha determinado después que este antibiótico responde a la fórmula (IV) (R₁ = oxígeno).
15. este antibiótico responde a la fórmula (IV) (R₁ = oxígeno).

- Los derivados del naftaceno de partida de fórmula general (IV) en la que R₁ representa un radical de fórmula
20. general (IV) en la que R₁ representa un radical de fórmula



en la que R₃ y R₄ tienen el significado anteriormente indicado, se obtienen por acción de un producto de fórmula general:

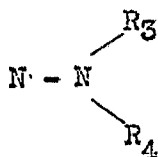


(VI)

- sobre la donourubicina según los métodos habituales de transformación de las cetonas en sus derivados funcionales.
25. transformación de las cetonas en sus derivados funcionales.



2º.- Para la preparación de los productos de fórmula general (I) en la que R_1 representa un radical



(en el que R_3 y R_4 tienen el significado anteriormente indicado) y R_2 tiene el significado anteriormente indicado, por acción de un producto de fórmula general (VI) sobre un producto de fórmula general (I) en la que R_2 tiene el significado anteriormente indicado y R_1 representa un átomo de oxígeno, según los métodos habituales de transformación de las cetonas en sus derivados funcionales.

5.

10.

Preferentemente se opera en un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol (etanol) o la dimetilformamida, calentando ligeramente el medio reaccional.

15.

Los nuevos productos preparados según la invención pueden transformarse en caso deseado en sales de adición con los ácidos o con las bases nitrogenadas, en sales metálicas o en sales de amonio cuaternario.

20.

Las sales pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos o bases en disolventes apropiados: como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo los alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita después de concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

25.

Las sales de amonio cuaternario pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico a la temperatura ambiente o más rápidamente por ligero calentamiento.



Los nuevos derivados del naftaceno de fórmula general (I) así como sus sales poseen interesantes propiedades antitumorales junto a una pequeña toxicidad.

5. Han mostrado una actividad particular en el caso de los ratones sobre la leucemia L 1210 (administración intra-peritoneal).

10. Los ensayos se han efectuado sobre ratones de 1 mes de edad y que pesaban de 18 a 20 g injertados por vía intra-peritoneal con 10^3 células de la leucemia L 1210 y tratados a dosis diarias comprendidas entre 0,5 y 5 mg/Kg i.p.

15. Para el empleo terapéutico, puede hacerse uso de los nuevos derivados del naftaceno según la invención, bien al estado libre, bien al estado de sales farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

20. Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilinaacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metilen bis-beta-oxi-naftoatos), sales metálicas (tales como las sales de sodio) o sales con bases nitrogenadas.

25. Como ejemplos de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ésteres orgánicos o minerales tales como los cloro-, bromo-, o yodometilatos, -etilatos, -alilatos o bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.

30. Las composiciones medicinales que contienen por lo menos un producto de fórmula (I) al estado libre o en



forma de sal al estado puro o en presencia de un diluyente o de un envoltante, constituyen otro objeto de la invención. En terapéutica humana, la proporción de producto activo puede variar según el efecto terapéutico buscado. Por vía intravenosa, la dosis de empleo está comprendida generalmente entre 2 y 20 mg/Kg por día para un adulto.

5.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran la manera de llevar a la práctica la invención.

10.

Para los productos de fórmula general (I) en los que R₁ representa un átomo de oxígeno se simplificará la nomenclatura reemplazando:

15.

"metoxi-4 díoxo-5,12 trihidroxi-6,9,11 (0-tridesoxi-2,3,6 N-"sustituyente"amino-3 L. lixohexosil-1)-7 acetyl-9 hexahidro-5,7,8,9,10,12 naftaceno"
por : "N-"sustituyente"donorubicina".

EJEMPLO 1

20.

Se disuelven 0,5 g de clorhidrato de donorubicina en 100 cm³ de una solución tamponada a pH 10, cuya composición por litro es la siguiente:

- ácido bórico 6,184 g
- cloruro de potasio 7,456 g
- sosa normal 88 cm³
- agua destilada: hasta completar 1 litro.

25.

Se ajusta el pH de la solución de donorubicina así obtenida a 10,2 por adición de sosa normal, después se refrigera a 0°C. Se agita la solución muy violentamente bajo atmósfera de nitrógeno y se añaden 0,001 mol de N-carboxi-anhídrido de L leucina en solución en 5 cm³ de acetona re-

30.



NOV. 1968

frigerada a -10°C . Se agita violentamente, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, durante 5 minutos.

- 5. Se ajusta a continuación el pH a aproximadamente 3,5 por medio de ácido sulfúrico normal y se agita durante 15 minutos después se alcaliniza a pH 7 con sosa normal.

- 10. La liofilización de la solución así obtenida proporciona un polvo rojo que se disuelve en 20 cm^3 de una mezcla de metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en volumen). Se filtra la solución sobre 45 g de silicagel contenidos en una columna de 20 mm de diámetro interior. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C , se recoge en agua y después se liofiliza.

- 15. El polvo obtenido se disuelve en 3 cm^3 de una mezcla metanol-dicloro-1,2 etano (6:4 en volumen) y la solución cromatografiada sobre una columna de 17 mm de diámetro que contiene 40 g de silicagel; la fracción eluida por medio de una mezcla metanol-dicloro-1,2 etano (7:3 en volumen) contiene la N-L leucildonorubicina cromatográficamente pura.

- 20. La N-L leucildonorubicina obtenida por concentración a sequedad bajo presión reducida se disuelve en agua que contiene un equivalente de ácido clorhídrico. La solución así obtenida se liofiliza. Se obtienen de este modo 0,3 g de clorhidrato de N-L leucildonorubicina

- 25. N % : 4,15 (teoría : 4,13)

Rf = 0,74 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano, (1:1 en volumen)]

EJEMPLO 2

- 30. Se disuelven 1,39 g de clorhidrato de donorubicina en 40 cm^3 de dimetilformamida. Se añaden $0,344\text{ cm}^3$ de trietilamina y 1,25 g de N-tritil D leucinato de N-hidroxi-



succinimida preparada por condensación de la N-tritil D leucina con la N-hidroxisuccinimida en presencia de dicitclohexilcarbodiimida en una mezcla de acetato de etilodioxano. Se agita durante 24 horas a 20°C. Se concentra hasta sequedad bajo presión reducida (0,3 mm de mercurio) a 50°C. Se recoge el residuo obtenido por una mezcla de dicloro-1,2 etano-metanol (95:5 en volúmen). Se filtra la solución sobre 120 g de silicagel contenidos en una columna de 2 cm de diámetro. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. De este modo se obtienen 1,75 g de N-tritil D leucildonorubicina

Rf = 0,90 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en volúmen)]

Este producto se recoge en 100 cm³ de ácido acético al 75%. Se agita durante una hora a 20°C. Se refrigera el medio reaccional a 0°C y se ajusta el pH a 7 por adición de amoníaco concentrado (15 N). Se filtra lo insoluble que se lava abundantemente con agua destilada. Se liofiliza el filtrado y se obtienen 1,12 g de N-D leucildonorubicina con un rendimiento del 71%

N % = 4,7 (teoría : 4,37)

Rf = 0,70 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en volúmen)]

EJEMPLO 3

Operando como en los ejemplos 1, pero a partir de 2,2 g de clorhidrato de donorubicina, 500 cm³ de solución tamponada, 0,691 g de N-carboxianhidrido de D leucina y 25 cm³ de acetona, se obtienen 20⁰ mg de clorhidrato de N-D leucildonorubicina

Rf = 0,70 [silicagel, metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en volúmen)]



EJEMPLO 4

Se disuelven 100 mg de clorhidrato de donoru-
bicina en 3 cm³ de dimetilformamida. Se añaden 0,025
cm³ de trietilamina y 95 mg de tritil L fenilalaninato
5. de N-hidroxisuccinimida, preparada por condensación de
la tritil L fenilalanina con N-hidroxisuccinimida en
presencia de dicitclohexilcarbodiimida en dioxano.

Prosiguiendo el tratamiento como se indica en
el ejemplo 2 se obtiene sucesivamente :

10. 181 mg de N-tritil L fenilalanildonorubicina
Rf = 0,90 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en
volúmen)]
- 77 mg de clorhidrato de N-L fenilalanildonorubicina
N S = 3,8 (teoría = 3,93)
15. Rf = 0,83 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en
volúmen)]

EJEMPLO 5

- Se disuelven 100 mg de clorhidrato de donoru-
bicina y 129 mg de di-tritil L lisinato de dietilamina
en 4 cm³ de dimetilformamida. Se añaden 27 mg de N-hi-
droxisuccinimida. Se refrigera a 0°C después se añaden
20. 38 mg de dicitclohexilcarbodiimida. Se agita durante 4
horas a 0°C después durante 20 horas a 20°C. Se elimi-
na por filtración un ligero insoluble. Se concentra a
sequedad bajo presión reducida (0,3 mm de mercurio) a
25. 50°C. Se recoge el residuo obtenido por una mezcla de
dicloro-1,2 etano-metanol (95:5 en volúmen). Se filtra
la solución sobre 12 g de silicagel contenidos en una
columna de 12 mm de diámetro. El filtrado se concentra
a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a

50°C. Se obtienen 130 mg de N-ditritil L lisildonorubicina
Rf = 0,85 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en vo-
lúmen)]

5. El residuo obtenido se recoge en 10 cm³ de ácido acético al 75%. Se agita durante una hora a 20°C. Se refrigera el medio reaccional a 0°C y se ajusta el pH a 7 por adición de amoníaco concentrado (15 N). Se filtra lo insoluble que se lava abundantemente con agua destilada después se le recoge en una mezcla de 25 cm³ de agua destilada y 2,5 cm³ de ácido clorhídrico 0,1 N. Se elimina por filtración un insoluble después se liofiliza el filtrado.
10. Se obtienen 60 mg de
N-(N ε -tritol L lisil)donorubicina
N % = 3,9 (teoría = 4,32)
15. Rf = 0,77 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en vo-
lúmen)]

EJEMPLO 6

- Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 2 g de clorhidrato de donorubicina, 500 cm³ de solución tamponada, 0,690 g de N-carboxianhidrido de L fenilglicina y 15 cm³ de dioxano, se obtienen 550 mg de
20. N-L fenilglicildonorubicina
N % = 3,85 (teoría = 4,01)
25. Rf = 0,84 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en vo-
lúmen)]

EJEMPLO 7

- Se disuelven 0,53 g de clorhidrato de N-L leucil donorubicina en 60 cm³ de alcohol etílico que contienen 2,5% de ácido acético. Se añaden 0,072 g de tiosemicarbazida después se calienta durante cuatro horas bajo agitación a 40°C.
- 30.

28 NOV 1967



Se agita a continuación durante 13 horas a 20°C.

Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 45°C. Se recoge el residuo seco en 100 cm³ de agua destilada. Se liofiliza la solución obtenida.

5. Se obtienen 0,555 g de clorhidrato de metoxi-4 dioxo-5,12 trihidroxi-6,9,11 (0-tridesoxi-2,3,6 N-L leucilamino-5 L lixohexosil-1)-7 [(tiosemicarbazono)-1 etil]-9 hexahidro-5,7,8,9,10,12 naftaceno.

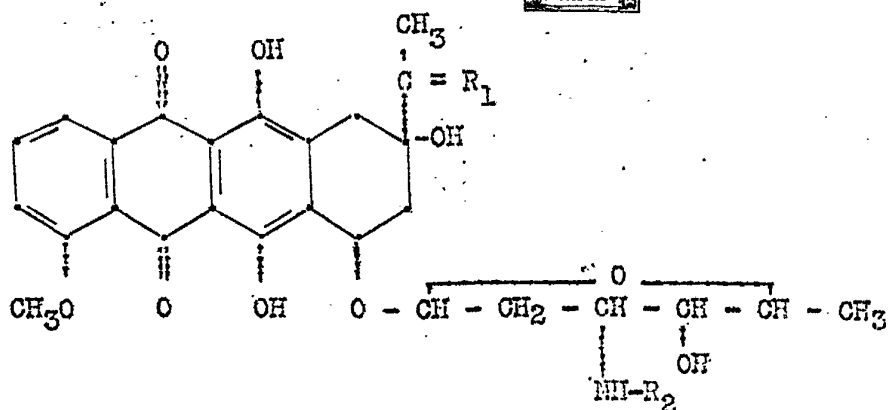
10. N % = 9,3 (teoría = 9,33)

Rf = 0,70 [silicagel ; metanol-dicloro-1,2 etano (1:1 en volumen)]

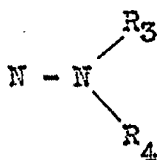
NOTA

15. 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 Francia con fecha y número siguientes: 28 de noviembre de 1967, nº PV. 130.018; acciéndose 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 preparación de derivados del naftaceno; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados del naftaceno de fórmula general:



en la que R_1 representa un átomo de oxígeno o un radical de fórmula:



R_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcanilo, tioalcanilo, arilo, aroilo, carbamilo, tio-carbamilo o amidino, estando eventualmente estos radicales sustituidos y R_4 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_3 y el átomo de nitrógeno adyacente un anillo de piperazina cuyo segundo átomo de nitrógeno está sustituido por un radical alquilo a su vez eventualmente sustituido y R_2 representa un radical de fórmula general:

10.



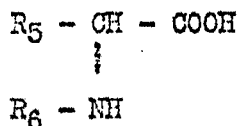
en la que R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, aminoalquilo cuyo grupo amino está eventualmente



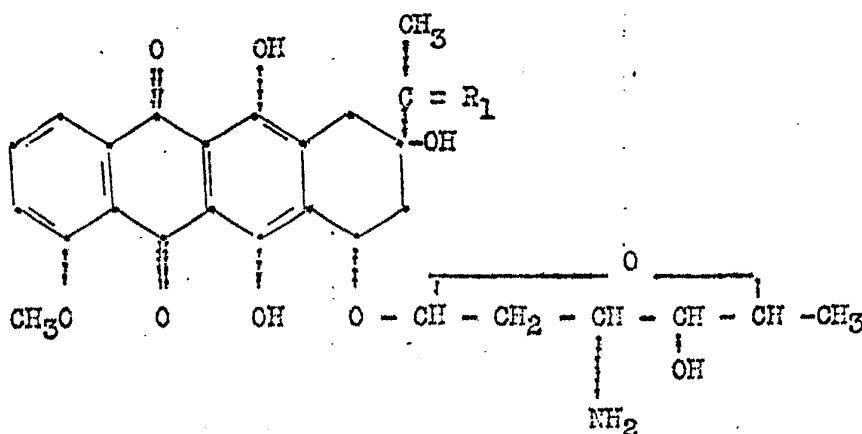
NOV. 1938

sustituído, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y R_6 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_5 un radical alquileo recto o ramificado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un aminoácido de fórmula general:

5.



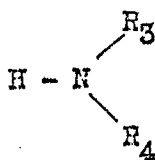
en la cual R_5 y R_6 tienen el significado anteriormente indicado, o uno de sus derivados, sobre un derivado del naf-taceno de fórmula general:



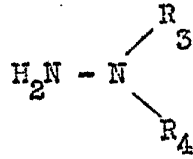
en la que R_1 tiene el significado anteriormente indicado.

10.

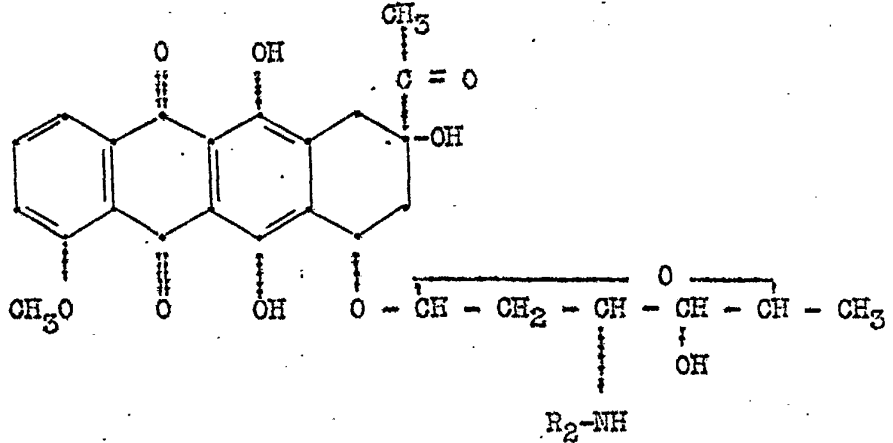
2.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, de preparación de los productos, en el que R_1 representa un radical:



en el que R_3 y R_4 tienen el significado anteriormente indicado, y R_2 tiene el significado anteriormente indicado, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula general:



en el que R_3 y R_4 tienen el significado anteriormente indicado sobre un derivado del naftaceno de fórmula general:



en la que R_2 tiene el significado anteriormente indicado.

3.- Procedimiento para la preparación de derivados del naftaceno; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

5.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 NOV. 1968

RHONE-POULENC, S.A.

COMPLACENCIA Y MODELO
 S. Firmado: F. Mandelkern Rutz

