

385643

12



P. 46.409

S 6911-
f 10 379
506/Km

385643

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	B07 A-61
SUBCLASE	C K

para solicitar Patente de Invención por 20 años

a nombre de SPOFA spojene podniky pro zdravotnickou výrobu

entidad checoslovaca

con domicilio en Husinecká 11a, Praga-Žižkov,
Checoslovaquia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
ACIDOS GAMMA, GAMMA-DIARIL-ALFA, BETA-DIHALO-
GENOCROTONICOS"

(Clase Internacional G07c)

6.3.1973
VGT/

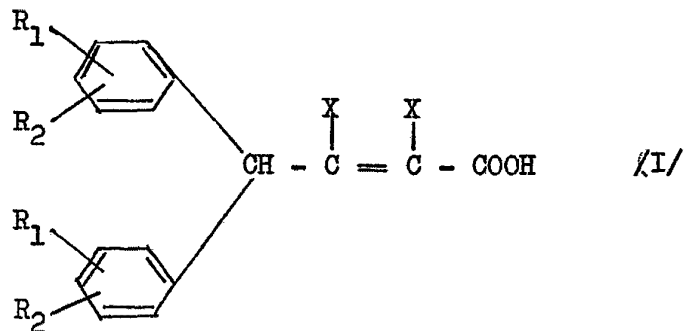
385643



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos gamma,gamma-diaril-alfa,beta-dihalógenocrotónicos de la fórmula general I

5

10



15

en que X significa un átomo de cloro o de bromo, R₁ significa un átomo de flúor o de bromo, el radical metilo o etilo, o un radical cicloalcohilo con 5 hasta 6 átomos de carbono, y R₂ significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo.

20

25

Los ácidos de la fórmula general anterior fueron sintetizados dentro del marco de una investigación sistemática acerca de compuestos con actividad antineoplástica presupuesta, a saber como continuación de un trabajo anterior (Véase V. Ettel, M. Semonsky, v. Zikán, Chem. listy 46, 232, 1952), que había concernido a la síntesis del ácido gamma, gamma-difenil-alfa,beta-dicloro-crotónico y del ácido gamma,gamma-bis-(para-clorofenil)-alfa, beta-dicloro-crotónico. No obstante, ambos ácidos eran enteramente inactivos en este sector de indicación.

30

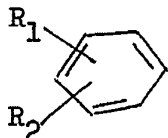
De acuerdo con el invento en la preparación de los nuevos ácidos, se procede haciendo reaccionar ácido cloromúcido o ácido bromomúcido con un benceno sustituido de la fórmula general II

385643

19 Dic 70

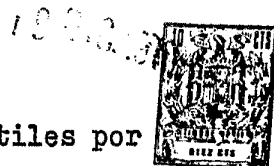


/II/



- 5 en que R_1 y R_2 significan lo mismo que en la fórmula I, en una cantidad de al menos 2 equivalentes molares, en presencia de cloruro de aluminio anhidro, a temperaturas desde 10°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.
- 10 El componente de reacción aromático en exceso, es decir el benceno sustituido de la fórmula general II, cuando se utiliza en una cantidad mayor de 2 equivalentes molares, sirve al mismo tiempo como medio de reacción y puede ser recuperado en su mayor parte. En algunos casos, especialmente cuando el ácido halógenomúxico utilizado se disuelve poco en el componente de reacción aromático, es conveniente utilizar, en lugar de un gran exceso de este componente, un disolvente inerte, que disuelva con facilidad el ácido halógenomúxico, por ejemplo 1,2-dicloroetano.
- 15
- 20 La condensación del ácido halógenomúxico con el benceno sustituido de la fórmula general II, en presencia de cloruro de aluminio anhidro, transcurre con intenso desprendimiento de cloruro de hidrógeno y es sólo moderadamente exotérmica. Después de terminada la reacción, lo cual
- 25 se muestra en forma de cese de la formación de cloruro de hidrógeno, se descompone la mezcla de reacción vertiéndola en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. La fase orgánica, eventualmente después de previa agitación de la mezcla de reacción descompuesta, con un disolvente de bajo punto
- 30 de ebullición no miscible con agua, por ejemplo clorofor-

385643



mo, es separada, se la libera de porciones volátiles por destilación, y se deja cristalizar el residuo. Se filtra con succión el producto separado. Por tratamiento de las aguas madres se puede obtener otra porción del producto.

5 Los rendimientos de los ácidos gamma,gamma-diaril-alfa,beta-dihalógeno-crotónicos asciende en la mayor parte de los casos a aproximadamente 90% de la teoría.

10 Los ácidos gamma,gamma-diaril-alfa,beta-dihalógenocrotónicos de la fórmula general I, especialmente aquellos que están sustituidos con radicales alcoholo en el núcleo bencénico, poseen un importante efecto antineoplástico o terapéutico en animales de ensayo con algunos tipos de tumores experimentales, siendo relativamente pequeña su toxicidad. También es importante el hecho de que el efecto te
15 rapéutico de los ácidos indicados se desarrolle también después de administración oral.

Así, por ejemplo, el ácido gamma,gamma-di-4-etilfenil-alfa,beta-dibromo-crotónico, administrado a ratones, (cepa H.) con tumor de asgitis de Ehrlich trasplantado, comenzando desde el tercer día contado a partir del trasplante del tumor, administrado en una dosis diaria de 100 mg/kg peroralmente, a lo largo de 12 días (excluidos los sábados y domingos) en comparación con un grupo de animales tes
20 tigo no tratados, produce la inhibición del crecimiento del tumor en un 30% y la supervivencia de los animales tratados en un 26%. En ratones (cepa H) con carcinoma de cáncer (tumor Kr 2) la administración del ácido citado, en una dosis diaria de 50 mg/kg peroralmente, bajo condiciones por
25 lo demás iguales, produce la inhibición del crecimiento del tumor en 36% y la prolongación de la supervivencia de los
30

385643



animales tratados en 28%.

5 A diferencia de esto, se mostró enteramente inactivo el ácido gamma,gamma-di-4-etilfenil-alfa,beta-dibromocrotónico en ratas con sarcoma de aszitas de Yoshida trasplantado en dosis de 50 y 100 mg/kg por día peroralmente, administrados a partir del segundo día después del trasplante del tumor, pero por lo demás bajo las mismas condiciones de ensayo ya indicadas. La toxicidad aguda (DL₅₀) en ratones, determinada después de administración oral, 10 asciende a aproximadamente 800 mg/kg.

15 Acerca del mecanismo de la actividad antineoplásica de los ácidos gamma,gamma-diaril-alfa,beta-dialogénocrotónicos de la fórmula general I no se puede ofrecer todavía ninguna conclusión definitiva, pero no obstante es digna de mención la comprobación de que estos ácidos, "in vitro", actúan inhibiendo la folatoreductasa y la formilasa de ácido tetrahidrofólico. Por ejemplo, el ácido gamma,gamma-di-4-etilfenil-alfa,beta-dibromocrotónico provoca, 20 en una concentración de 25 µg/1 ml en el medio de incubación, una inhibición de aproximadamente 73% de la primera enzima y en una concentración de 120 µg/1 ml, una inhibición de aproximadamente 50% de la segunda enzima.

Ejemplo.

25 1.- Acido gamma,gamma-di-4-metilfenil-alfa,beta-diclorocrotónico.

30 A una mezcla de 165 g de tolueno y 40 g de cloruro de aluminio (bajo exclusión de la humedad del aire) se añaden bajo agitación, a una temperatura de 20 hasta 25°C, durante aproximadamente 20 minutos, 33 g de ácido cloromúxico finamente triturado, y se continúa la agitación de la

385643 19312



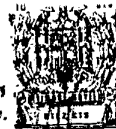
mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 hora más. Después de reposar durante 24 horas se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de 250 g de hielo desmenuzado y 75 ml de ácido clorhídrico concentrado y después de
5 adición de 200 ml de cloroformo, se agita a fondo la mezcla de manera intensa. Después de la sedimentación se separa la fase orgánica, y se la seca con sulfato de sodio anhidro. Las porciones volátiles se separan por destilación, al final en el vacío de la bomba de trompa de agua. Se deja cris-
10 talizar el residuo. El rendimiento de producto bruto asciende a 63 g. Por recristalización, primero en metanol acuoso, y después en ácido acético diluido, se obtiene el producto en forma pura. P. de f: 178-179,5°C.

15 2.- Acido gamma,gamma-di-4-etilfenil alfa,beta-dibromocrotónico.

A una mezcla de 40 g de etilbenceno y 8 g de cloruro de aluminio, bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, se añaden 10 g de ácido bromomúxico y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora. Por tratamiento de la
20 mezcla de reacción como en el Ejemplo 1, se obtienen 13,5 g de producto bruto, que se purifica por recristalización en cloroformo. p. de f. 137-138°C.

3.- Acido gamma,gamma-di-4-ciclohexilfenil-alfa,beta-diclorocrotónico.

25 A una mezcla de 58 g de ciclohexilbenceno, 8,0 g de cloruro de aluminio y 50 ml de 1,2-dicloroetano se añaden, bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, 6,6 g de ácido cloromúxico y se calienta la mezcla de reacción bajo agitación durante 2,5 horas a 70 hasta 75°C. Por tra-
30 tamiento como en el Ejemplo 1, sólo con la diferencia de



que en lugar de cloroformo se utiliza dicloroetano, se obtiene el producto bruto con un rendimiento de 88%. Se puede purificar éste por recristalización en ácido acético. p. de f. : 163-165°C.

5 De la misma manera que en los ejemplos precedentes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Acido gamma,gamma-di-4-etilfenil-alfa,beta-diclorocrotónico, p. de f. 133,5-135°C (en ácido acético acuoso)

10 Acido gamma,gamma-di-3,4-dimetilfenil-alfa,beta-diclorocrotónico, p. de f. 168-170°C (en ácido acético acuoso),

Acido gamma,gamma-di-2,4-dimetilfenil-alfa,beta-diclorocrotónico, p. de f. 174,5-176°C (en ácido acético acuoso).

15 Acido gamma,gamma-di-2,5-dimetilfenil-alfa,beta-diclorocrotónico, p. de f. 192-193,5°C (en ácido acético).

Acido gamma,gamma-di-4-fluorofenil-alfa,beta-diclorocrotónico, p. de f. 166-168°C. (en ácido acético).

20 Acido gamma,gamma-di-4-bromofenil-alfa,beta-diclorocrotónico, p. de f. 182-183,5°C (en ácido acético).

Acido gamma,gamma-di-4-metilfenil-alfa,beta-dibromocrotónico, p. de f. 167-169°C (en ácido acético acuoso).

25 Acido gamma,gamma-di-3,4-dimetilfenil-alfa,beta-dibromocrotónico, p. de f. 191-193°C (en ácido acético).

Acido gamma, gamma-di-2,4-dimetilfenil-alfa,beta-dibromocrotónico, p. de f. 206-208°C (en ácido acético acuoso).

30 Acido gamma,gamma-di-4-fluorofenil-alfa,beta-dibromocrotónico, p. de f. 149-151°C (en ácido acético).

385643



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Checoeslovaquia, el 18 de Noviembre de 1.969, bajo el Nº PV 7603-69, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

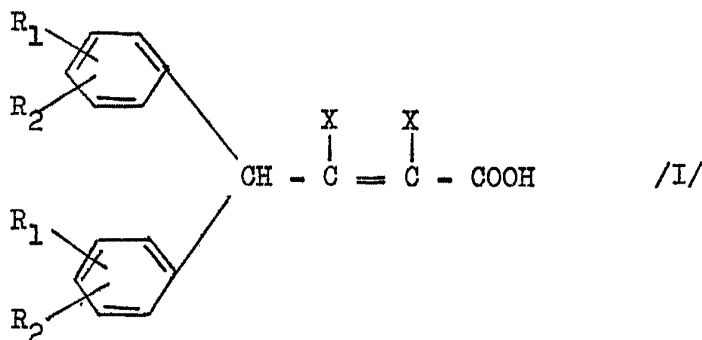
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos gamma,gamma-diaril-alfa,beta-dihalogenocrotónico de la fórmula general I

15

20



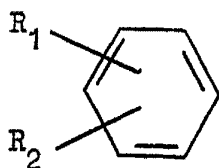
25

en que X significa un átomo de cloro o de bromo, R₁ significa un átomo de flúor o bromo, el radical metilo o etilo o un radical cicloalcohilo con 5 a 6 átomos de carbono y R₂ significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, caracterizado porque se hace reaccionar ácido cloromúxico o ácido bromomúxico con un benceno sustituido de la fórmula general II

30

385643

12



/II/

5 en que R_1 y R_2 significan lo mismo que en la fórmula la I en una cantidad de al menos 2 equivalentes molares, en presencia de cloruro de aluminio anhidro, a temperaturas desde 10°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en el benceno sustituido de la fórmula general II que sirve como medio de reacción.

15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte, especialmente un hidrocarburo halogenado, preferiblemente dicloroetano.

20 4. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos gamma, gamma-diaril-alfa, beta-dihalo genocrotónicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

12 MAR. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Euzaburu
Per Fouché

6.3.1973
VGT/