

P.- 46.549

Bossier No.  
745/70

386408

12 DIC 69



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C07 A61  
SUBCLASE D K

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años

a nombre de LABORATOIRES HOUDE

entidad / ~~de nacionalidad~~ francesa

con domicilio en 15, Rue Olivier Métra, París, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS DE CONDENSACION DE ESTERES DE ACIDO GLIOXILICO CON AMINOTIOLES"

Prioridad: Francia el 19 de Diciembre de 1.969 N° 6944143

386408

P - 46.549

72 Dic



El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de productos de condensación de ésteres de ácido glioxílico con aminotioles, que son utilizables especialmente para la prevención y el tratamiento de las lesiones debidas a las radiaciones ionizantes.

Se sabe que la cisteamina es un excelente radioprotector, pero tiene el inconveniente de poseer una toxicidad relativamente elevada, que perjudica su utilización.

El presente invento tiene como misión proporcionar un procedimiento de preparación de productos utilizables para la prevención y el tratamiento de las lesiones debidas a las radiaciones ionizantes, cuya eficacia sea del mismo orden, cuando no más elevado, que la de la cisteamina, al mismo tiempo que sean notablemente menos tóxicos que ésta.

El invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de compuestos que responden a las fórmulas



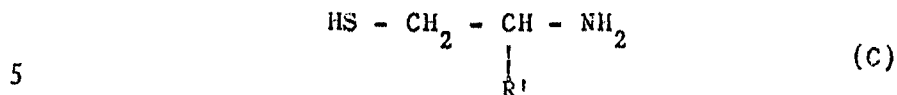
en las cuales R es un grupo alcoholo lineal o ramificado de 1 a 18 átomos de carbono y R' es hidrógeno, -COOH o -COOR", en el cual R" es un grupo alcoholo lineal o ramifi-

386408

10



cado de 1 a 18 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



con un glioxilato de alcoholo de fórmula  $\text{OCH-COOR}$  (D) o con un hemiacetal-éster de fórmula  $\text{RO}-\underset{\substack{| \\ \text{OH}}}{\text{CH}}-\text{COOR}$  (E) en presencia de un alcohol de fórmula  $\text{ROH}$ , siendo R y R' tal como se han definido anteriormente, y se recoge el producto de condensación formado.

10

El invento comprende igualmente la preparación de las sales por adición de los compuestos de fórmula (A) o (B) con ácidos, por ejemplo el clorhidrato o el exalato.

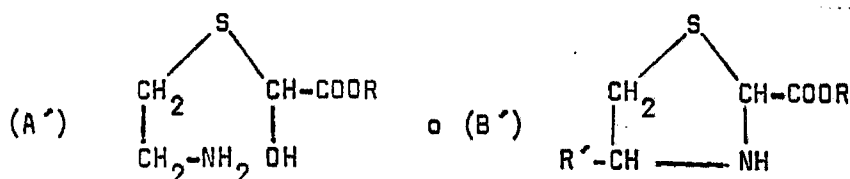
15

Todos los compuestos preparados por el procedimiento del invento son nuevos, con excepción de aquellos en los cuales, en la fórmula (B), se tiene simultáneamente  $\text{R} = \text{CH}_3$  o  $\text{C}_2\text{H}_5$  y  $\text{R}' = \text{H}$ . Los compuestos ya conocidos han sido preparados por Z. N. Pazenko (Ukrain. Khim. Zhur., 20 1958, 24, 632) por procedimientos enteramente diferentes, y jamás ha sido descrita una actividad terapéutica cualquiera de éstos.

Entre los compuestos de fórmula (A) ó (B), se citarán especialmente los que responden a una de las 25 fórmulas siguientes:

386408

12 DIC



5

en las cuales R es un grupo alcohilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono y R' es hidrógeno, -COOH o -COOR", en el cual R" es un grupo alcohilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono.

10 Se observará que los compuestos de fórmula (B) se derivan de los compuestos de fórmula (A) por pérdida de una molécula de agua. Las bases de fórmula (A) son generalmente muy inestables y se transforman en las bases correspondientes de fórmula (B). Por el contrario, las sales  
15 por adición (clorhidrato, oxalato, etc.) de las bases de fórmula (A) son estables, y son éstas las que se prefieren.

En el procedimiento del invento, se emplea preferentemente el glioxilato de alcohilo o el hemiacetal-  
20 éster en un ligero exceso con relación a la cantidad estequiométrica, por ejemplo a razón de 1,1 moles por mol del compuesto de fórmula (C).

El compuesto de fórmula (C), que puede ser especialmente la cisteamina, la L-, la D- o la DL-cisteína,  
25 puede utilizarse tal como está o bajo la forma de su clorhidrato.

La reacción puede efectuarse en frío o en ebullición a reflujo; dura generalmente varias horas,. Se puede dejar cristalizar el producto de condensación por enfria-  
30 miento, filtrarlo y recrystalizarlo a continuación en un

386408

12 Dic 57



disolvente apropiado. También se puede eliminar el disolvente por destilación bajo vacío, recoger el residuo con un poco de agua, neutralizar con una solución de bicarbonato de metal alcalino y extraer la base con éter; a continuación el residuo de la evaporación del éter es destilado bajo vacío. La base así obtenida puede ser transformada en clorhidrato con ayuda de metanol o de etanol clorhídrico.

Los ésteres del ácido tiazolidino-carboxílico-2 de fórmula (B) en que  $R' = H$  pueden ser preparados igualmente por simple calentamiento de los (amino-2-etiltio)-2-glicolatos de alcohol de fórmula (A) en un alcohol de fórmula ROH, en que R es tal como se define precedentemente.

Los ejemplos, no limitativos siguientes ilustran el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmulas (A) y (B). (temperaturas = °C).

EJEMPLO 1 - Clorhidrato del (amino-2-etiltio)-2-glicolato de metilo (I) (Fórmula A; R = CH<sub>3</sub>)

Se añade una solución de 30 g (0,33 moles) de glicilato de metilo en 30 cm<sup>3</sup> de metanol a 34 g (0,3 moles) de clorhidrato de cisteamina disueltos en 150 cm<sup>3</sup> de metanol. Después de 3 a 5 horas de contacto, se elimina el metanol bajo vacío en un baño de agua a 40°C con la ayuda de un evaporador rotativo. Se recristaliza el residuo en 80 cm<sup>3</sup> de metanol. Se seca en el desecador bajo vacío fosfórico. Punto de fusión lento = 108-109°C (con descomposición). Rendimiento 73%.

Análisis: Calcular para C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>S = 201,68:

C=29,77 H=5,99 Cl=17,58 N=6,94 S=15,89

Encontrado %C=29,50 H=5,96 Cl=17,61 N=7,11 S=15,74

386408

12 DIC. 1970



EJEMPLO 2 - Oxalato de (amino-2-etiltio)-2-glicolato de metilo (II)

Se disuelven, por una parte, en 60 ml de etanol, 3 g (0,04 moles) de cisteamina recientemente destilada y, por otra parte, en 20 ml de etanol, 3,9 g (0,044 moles) de glioxilato de metilo y 2,52 g (0,02 moles) de ácido oxálico dihidratado. La primera solución es añadida góta a góta a la segunda con agitación magnética. El precipitado formado es recogido, es lavado con etanol y es secado. p. de f. = 105° (con descomposición).

Análisis: Calculado % para  $(C_5H_{11}NO_3S)_2 \cdot C_2H_2O_4$  :

C=34,27 H=5,75 N=6,66

Encontrado % C=34,06 H=5,80 N=7,24

EJEMPLO 3 - Oxalato de (amino-2-etiltio)-2-glicolato de etilo (III) (Fórmula A; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

Se le prepara como el compuesto (II), reemplazando el glioxilato de metilo por el glioxilato de etilo. P. de f. = 81-82°C (con descomposición).

EJEMPLO 4 - Oxalato de (amino-2-etiltio)-2-glicolato de propilo (IV) (Fórmula A; R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)

Se le prepara como el oxalato (III), reemplazando el glioxilato de etilo por el propoxi-2-glicolato de propilo (hemi-acetal-éster, fórmula E; R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). P. de f. = 98°C (con descomposición).

EJEMPLO 5 - Oxalato de (amino-2-etiltio)-2-glicolato de butilo (V) (Fórmula A; R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)

Se le prepara como el compuesto (IV) partiendo del

386408

12.12.19



hemiacetal-éster butílico (E, R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>). P. de f. = 102°C  
(con descomposición). Rendimiento: 61%.

Análisis: Calculado % para (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> :

C=42,79 H=7,19 N = 5,55

5 Encontrado % C=43,19 H=7,36 N = 5,49

EJEMPLO 6 - Oxalato de (amino-2 étiltio)-2-glicolato de  
pentilo (VI). (Fórmula A; R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)

Se le prepara como el compuesto (IV) partiendo  
10 del hemiacetal-éster pentílico (E, R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>). P. de f.  
= 90-92°C (con descomposición).

EJEMPLO 7 - Oxalato de (amino-2-etiltio)-2-glicolato de  
isopentilo (VII). (Fórmula A; R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

15 Se le prepara como el compuesto (IV) partiendo del  
hemiacetal-éster-isopentílico (E, R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  
P. de f. = 97-98°C (con descomposición).

EJEMPLO 8 - Oxalato de (amino-2-etiltio)-2-glicolato de  
20 decilo (VIII). (Fórmula A; R = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>).

Se trabaja como para el compuesto (IV) partiendo  
del hemiacetal-éster decílico (E, R = decilo). P. de f.  
99-100°C (con descomposición).

25 EJEMPLO 9 - Clorhidrato de L-(amino-2-metoxicarbonil-2-etil  
tio)-2-glicolato de metilo (IX). (Fórmula

A; R = CH<sub>3</sub>, R' = COOCH<sub>3</sub>)

Se añade una solución de 5 g (0,055 moles) de glio-  
xilato de metilo en 5 cm<sup>3</sup> de metanol a 7,9 g (0,05 moles)  
30 de clorhidrato de L-cisteina disueltos en 25 cm<sup>3</sup> de metanol.

386408



12 DIC. 1970

Después de 24 horas de reposo, se elimina el metanol bajo vacío en un baño de agua a 30-35°C con ayuda de un evaporador rotatorio. El aceite residual cristaliza con rapidez.

P. de F. = 170°C (con descomposición).

5 Análisis: Calculado: % para  $C_7H_{14}ClNO_2S$  :

C=32,37 H=5,43 Cl=13,64 N=5,39 S=12,34

Encontrado % C=32,32 H=5,09 Cl=13,92 N=5,55 S=12,51

EJEMPLO 10 - Tiazolidino-carboxilato de metilo-2 (X). (Fórmula B; R = CH<sub>3</sub>, R' = H).

10

Método A - 11,3 g (0,1 moles) de clorhidrato de cisteamina o 7,7 g (0,1 moles) de cisteamina base son disueltos en 50 cm<sup>3</sup> de metanol y se les añaden 9,7 g (0,11 moles) de glicoxilato de metilo o 13,2 g (0,11 moles) de metoxi-2-glicolato

15 de metilo. Se calienta en ebullición a reflujo durante 4 horas. Se elimina el metanol bajo vacío, se recoge con un poco de agua, se neutraliza con una solución de bicarbonato de metal alcalino y se extrae rápidamente con éter. Se seca la solución etérea sobre sulfato de sodio anhidro  
20 y se destila el éter. La base es destilada bajo vacío. P. de eb. 18 = 115°. Rendimiento: 60%

El clorhidrato es preparado por disolución de la base en etanol clorhídrico y por precipitación con éter anhidro. P. de f. = 156-158°C.

25 Análisis: Calculado % para  $C_5H_{10}ClNO_2S$  :

C=32,69 H=5,48 Cl=19,30 N=7,62 S=17,46

Encontrado % C=32,55 H=5,57 Cl=19,58 N=7,73 S=17,64

Método B: 10,8 g (0,05 moles) de clorhidrato de (amino-2-etiltio)-2-glicolato de metilo (I) son calentados con 30 cm<sup>3</sup>  
30 de metanol durante 6 horas en ebullición a reflujo. Después

386408



de destilación del disolvente hasta sequedad, se recristaliza el clorhidrato de tiazolidino-carboxilato de metilo-2-obtenido.

5 EJEMPLO 11 - L-carboxi-4-tiazolidino-carboxilato de metilo-2  
(XI). (Fórmula B; R = CH<sub>3</sub>, R' = -COOH).

Se añade una solución de 19,5 g (0,22 moles) de glioxilato de metilo en 30 cm<sup>3</sup> de metanol a una suspensión de 24,2 g (0,2 moles de L-cisteína en 200 cm<sup>3</sup> de metanol hirviendo. La mezcla se hace homogénea, y después la solución transparente, ligeramente rosa, cristaliza por enfriamiento. Se recogen 17 g de producto prácticamente puro. P. de f. = 149-152°C. Rendimiento: 45%. Por concentración de las aguas madres, se obtienen además 10,7 g de producto que funde a 143-149°C. Rendimiento total: 72%. Los cristales reunidos son recristalizados en metanol. Después de desecación bajo vacío fosfórico a la temperatura del laboratorio, el L-carboxi-4-tiazolidino-carboxilato de metilo-2 puro funde a 151-152°C.

20 Análisis: Calculado % para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>S :

C=37,70 H=4,75 N=7,33 S=16,74

Encontrado % C=37,62 H=5,21 N=7,22 S=16,88

Los productos siguientes pueden ser preparados tal como se describe anteriormente para la preparación del tiazolidino-carboxilato de metilo-2 (X).

EJEMPLO 12 - Clorhidrato de L-tiazolidino-dicarboxilato de metilo-2,4 (XII). (Fórmula B; R = CH<sub>3</sub>, R' = COOCH<sub>3</sub>).

30 Se efectúa la condensación a partir del clorhidrato

386408

12 DIC



de L-cisteína y de glioxilato de metilo en solución en metanol, por contacto a la temperatura del laboratorio durante algunas horas. Se concentra bajo vacío y se añade éter anhidro para precipitar el clorhidrato. Rendimiento 70%.

5 Recristalizado en tres volúmenes de metanol y secado bajo vacío, fosfórico, funde a 182-183°C.

Análisis: Calculado % para  $C_7H_{12}ClNO_4S$  :

C=34,78 H=5,00 Cl=14,66 N=5,79 S=13,26

Encontrado % C=34,63 H=5,15 Cl=14,62 N=5,97 S=13,25

10

EJEMPLO 13 - Tiazolidino-carboxilato de etilo-2- y clorhidrato

(XIII). (Fórmula B; R =  $C_2H_5$ , R' = H)

Se efectúa la condensación a partir de cisteamina y de su clorhidrato y de glioxilato de etilo, calentados a  
15 reflujo en etanol.

Base: P. de eb<sub>25</sub> = 128-130°C - Clorhidrato: P. de f. = 97-101°C

Análisis: Calculado % para  $C_6H_{12}ClNO_2S$  :

C=36,45 H=6,17 N=7,08

20 Encontrado % C=36,27 H=6,07 N=7,36

EJEMPLO 14 - Tiazolidino-carboxilato de propilo-2 y clorhidrato (XIV). (Fórmula B; R =  $C_3H_7$ , R' = H)

Se efectúa la condensación a partir de cisteamina  
25 o de su clorhidrato y de glioxilato de propilo calentados en propanol.

Base : P. de eb<sub>25</sub> = 145°C - Clorhidrato : P. de f. 85-88°C

Análisis: Calculado % para  $C_7H_{14}ClNO_2S$  :

C = 39,71 H=6,66 Cl=16,75 N=6,62

30 Encontrado % C = 39,61 H=6,71 Cl=16,93 N=6,44



EJEMPLO 15 - Tiazolidino-carboxilato de isopropilo-2 (XV).

(Fórmula B;  $R = \text{CH}/\text{CH}_3)_2$ ;  $R' = \text{H}$ )

Se efectúa la condensación a partir de cisteamina (o de su clorhidrato) y de glioxilato de isopropilo en iso-  
5 propanol. P. de eb.<sub>23</sub> = 134°C.

Análisis: Calculado % para  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$  :

C = 47,92 H = 7,48 N = 7,99 S = 18,30

Encontrado % C = 47,84 H = 7,41 N = 7,95 S = 18,08

10 EJEMPLO 16 - Tiazolidino-carboxilato de butilo-2 (XVI).

(Fórmula B;  $R = \text{C}_4\text{H}_9$ ,  $R' = \text{H}$ ).

Se efectúa la condensación a partir de cisteamina (o de su clorhidrato) y de glioxilato de butilo en butanol.  
P. de eb.<sub>2</sub> = 128-130°C.

15 Análisis: Calculado % para  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  :

C=50,76 H=7,99 N=7,40 S=16,95

Encontrado % C=50,76 H=7,95 N=7,24 S=16,98

En los ejemplos siguientes, las condensaciones se efectúan igual que para los compuestos (XIII) a (XVI), a  
20 partir de la cisteamina o de su clorhidrato y del glioxilato de alcohol o del hemiacetal-éster apropiado calentados en el alcohol correspondiente.

EJEMPLO 17 - Tiazolidino-carboxilato de isobutilo-2 (XVII).

25 (Fórmula B;  $R = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R' = \text{H}$ ). P. de eb.<sub>17</sub> = 139°C.

Análisis: Calculado % para  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  :

C=50,76 H=7,99 N=7,40 S=16,95

Encontrado % C=50,78 H=8,20 N=7,33 S=16,55

386408

12 Dic.



EJEMPLO 18 - Tiazolidino-carboxilato de sec-butilo-2 (XVIII).

(Fórmula B; R =  $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , R' = H). P. de eb.<sub>12</sub> = 130°C. F = 39°C

Análisis: Calculado % para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S :

5 C=50,76 H=7,99 N=7,40 S=16,95

Encontrado % C=50,91 H=8,17 N=7,04 S=17,10

Clorhidrato: P. de f. 120°C

Análisis: Calculado % para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S :

C=42,56 H=7,14 Cl=15,71 C=6,20 S=14,21

10 Encontrado % C=42,35 H=7,16 Cl=15,71 N=6,02 S=14,27

EJEMPLO 19 - Tiazolidino-carboxilato de pentilo-2 (XIX).

(Fórmula B; R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, R' = H) P. de eb.<sub>13</sub> = 151°C.

15 Análisis: Calculado % para C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S :

C=53,33 H=8,43 N=6,89 S=15,77

Encontrado % C=53,30 H=8,60 N=6,80 S=15,81

EJEMPLO 20 - Tiazolidino-carboxilato de isopentilo-2 (XX).

20 (Fórmula B; R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R' = H) P de eb.<sub>13</sub> = 148°C.

Análisis: Calculado % para C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S :

C=53,33 H=8,43 N=6,89 S=15,77

Encontrado % C=53,52 H=8,59 N=6,70 S=15,40

25

EJEMPLO 21 - Tiazolidino-carboxilato de hexilo-2 (XXI).

(Fórmula B; R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, R' = H) P. de eb.<sub>12</sub> = 164°C.

Análisis: Calculado % para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S :

C=55,27<sup>10</sup> H=8,81 N=6,44 S=14,75

Encontrado % C=55,42 H=9,10 N=6,23 S=14,28



EJEMPLO 22 - Oxalato de tiazolidino-carboxilato de decilo-2  
(XXII). (Fórmula B; R = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, R' = H). P. de  
f. = 118-120°C (con descomposición).

Análisis: Calculado % para C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> :

5 C=52,87 H=8,04 N=3,85

Encontrado % C=52,74 H=7,75 N=3,82

Los resultados de ensayos toxicológicos, farmacológicos y biológicos dados a continuación muestran la actividad de los compuestos preparados por el procedimiento del invento.

1 - Toxicidad aguda.

Las DL<sub>50</sub> aproximadas en el ratón, en administración intra-venosa, intra-peritoneal o per-oral, son las siguientes:

Productos	I	X	XI	XII	XIII	XIV	XVI
DL <sub>50</sub> (mg/kg) i.v.:	575	>600			270	320	150
i.p.	1000	400	>1000	200	>600	>600	>600
per os:	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

2 - Efectos radio-protectores.

A - En una primera serie de ensayos, cada uno de los productos I, XI y XII de los ejemplos precedentes ha sido experimentado de manera siguiente:

(a) Un primer lote de seis ratones ha sido sometido a una irradiación por rayos X suficiente para que todos los animales mueran en 30 días, estando muertos el 50% de los animales el décimo día, (850 roentgens, en diez minutos aproximadamente). Este primer lote ha recibido por vía

386408<sup>2</sup> UIC.1



intra-peritoneal 10 ml/kg de disolvente del producto. En los cuatro casos, el tiempo de supervivencia del 50% de los animales (TS 50) ha sido de 10 días y ningún ratón sobrevivió al treintaavo día.

5 (b) Un segundo lote de 5 ratones machos no ha sido irradiado, pero ha recibido por vía intraperitoneal la dosis máxima tolerada (DMT) del producto a ensayar, disuelta en 10 ml/kg de disolvente. En los cuatro casos, los cinco ratones sobrevivieron al treintaavo día.

10 (c) Un tercer lote de 14 ratones (7 machos y 7 hembras) ha sido irradiado por la misma dosis de rayos X que el primer lote y ha sido tratado por vía intra-peritoneal, tal como el segundo lote, por la dosis máxima tolerada (DMT) disuelta en 10 ml/kg de disolvente. Se ha anotado el número total de muertes, el tiempo de supervivencia de 50% (TS 50), la variación de este tiempo de supervivencia de 50% con relación al de (a los diez días) de los ratones irradiados no tratados y el número de ratones que sobreviven al treintaavo día. Los resultados son los si-

20 guientes:

		<u>TABLA I</u>			
		<u>I</u>	<u>X</u>	<u>XI</u>	<u>XII</u>
<u>Disolvente</u>		<u>agua destilada</u>	<u>agua destilada</u>	<u>Miglyol</u>	<u>agua destilada</u>
25	DMT	250 mg/kg	200 mg/kg	500 mg/kg	100 mg/kg
	Número total de muertos	0/14	5/14	8/14	11/14
	TS 50	>30 días	>30 días	13 días	10 días
	Variación del TS 50	>30 días	>30 días	+ 5 días	0
30	Supervivencia en el treintaavo día	14/14	9/14	6/14	3/14

386408



El Miglyol es una marca registrada para una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos de  $C_8$  a  $C_{12}$  (Witten).

En otra serie de ensayos, el compuesto (XVI) ha sido ensayado en condiciones análogas (disolvente = Miglyol).

5 La tabla II siguiente resume los resultados de estos ensayos.

TABLA II

10	Número de animales por lote	Irradiación Dosis	Dura- ción	Dosis de (XVI) (mg/kg) i.p. (10 minutos antes de irradiación)	Volumen inyectado (ml)	Super viven cia al día 30 <sup>a</sup>	Tiempo medio de supervivencia (días)	TS 50 (10 Días)
	10 hembras	1000 R	18 min	500	0,25	5/10	21,6	30
15	10 hembras	1000 R	18 min	250	0,12	2/10	15,5	12
	10 hembras	1000 R	18 min	-	-	0/10	9	10
	5 hembras	-	-	500	0,25	5/5	-	-

20 B - Los ensayos complementarios siguientes se han efectuado sobre el producto (I) cuya notable eficacia ha sido demostrada anteriormente.

1 - La  $DL_{50}$  por vía intra-peritoneal en el ratón ha sido determinada de una manera más precisa por el método "arriba y abajo" (A, W. Kinbal y otros, Radiation Research, 25 1957, 7, 1), y se encuentra comprendida entre 850 y 965 mg/kg, o sea 900 mg/kg aproximadamente. La dosis máxima tolerada, utilizada en los ensayos, ha sido fijada por lo tanto en 450 mg/kg.

2 - Estudio del poder radio-protector.

30 Ocho lotes de diez ratones cada uno han recibido

386408



por vía intra-peritoneal el producto en la dosis máxima tolerada, o sea 450 mg/kg y han sido irradiados respectivamente en las dosis siguientes:

5 850 r (= DL de irradiación 50%) - 1000 r (= DL de irradiación 90%) 1150 r - 1300 r - 1450 r - 1600 r - 1750 r - y 1900 r.

En el mismo tiempo, animales testigo han recibido por vía intraperitoneal la misma cantidad de disolvente por kg de peso y han sido irradiados.

10 Los resultados están dados a continuación en las tablas III y IV.

TABLA III

Grado de supervivencia al cabo de 30 días (TS 30) expresado en porcentaje.

15

Dosis (r)	Testigos	Animales que han recibido el producto
700	100	-
850	60	100
1000	20	90
20 1150	0	40
1300	0	0
1450	0	0
1600	0	0
1750	0	0
25 1900	0	0

386408



720

TABLA IV

Tiempo medio de supervivencia en 30 días (TMS 30) expresado en días

	Dosis	Testigos	Animales que han recibido el producto
5	850	22,9	30
	1000	10,2	28,2
	1150	9,7	17,9
	1300	-	9,5
10	1450	-	8,6
	1600	-	9,4
	1750	-	6,5
	1900	-	3,6

Se observa que en los animales protegidos, hay un neto aumento del tiempo medio de supervivencia con relación a los testigos.

TABLA V

Tiempo de supervivencia de 50% (TS 50) (expresado en días)

20	850	> 30	> 30
	1000	10	> 30
	1150	9,5	12
	1300	-	9
	1450	-	8
25	1600	-	9
	1750	-	6
	1900	-	5

Se observa que el TS 50% ha aumentado igualmente en los animales protegidos.

3 - Determinación de la  $DL_{50}$  de irradiación de

12 DIC. 1970



386408

de los animales protegidos

Ha sido determinada por el método de KARBBER. Se ha obtenido  $DL_{50} = 1120$  r.

4 - Cálculo del factor de reducción de dosis.

5 Siendo de 857 r la  $DL_{50}$  de irradiación de los animales no protegidos, se obtiene el resultado siguiente:

10 
$$FRD = \frac{1120}{857} = 1,30$$

En conclusión, el producto (I) es un radio-protector al menos tan eficaz como la cisteamina, siendo al mismo tiempo notablemente menos tóxico que ésta.

15 Los compuestos preparados según el invento pueden ser utilizados a título preventivo o curativo contra las perturbaciones y las lesiones provocadas por las radiaciones ionizantes, en particular en el curso de los tratamientos radio-terápicos de los tumores o de las leucemias, permitiendo en este caso al organismo enfermo soportar do-

20 sis más fuertes y por consiguiente más eficaces de radiaciones.

Son administrables por vía parenteral, rectal, bucal o local en dosis que varían de 100 mg a 1 g de principio activo por día.

25 Para la administración parenteral, rectal o bucal, estos se presentan especialmente bajo forma de dosis unitarias en las cuales el compuesto está asociado con un vehículo o excipiente apropiado.

30 A título de ejemplos de tales dosis unitarias, se citarán comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina con 100

386408



a 500 mg de principio activo, ampollas de 1 a 5 ml de soluto inyectable al 10% en peso de principio activo en agua destilada, y supositorios con 100 a 500 mg de principio activo.

5

Para la administración local, se pueden formular los compuestos bajo forma de pomada, crema o locción con 1 a 5% en peso de principio activo con un excipiente apropiado.

7.4.73

- 18 -

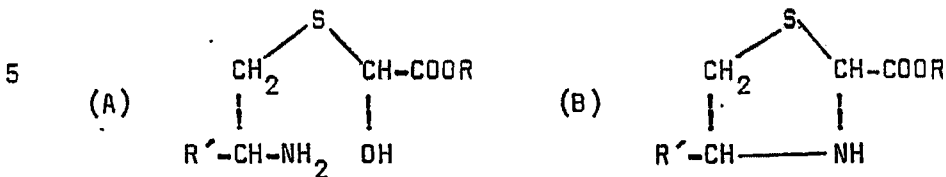
386408

12 D



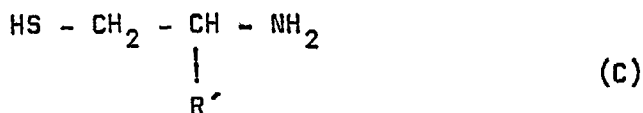
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de compuestos de fórmulas



10 en las cuales R es un grupo alcoholo lineal o ramificado de 1 a 18 átomos de carbono y R' es hidrógeno, -COOH o -COOR" en el cual R" es un grupo alcoholo lineal o ramificado de 1 a 18 átomos de carbono, y sus sales por adición con ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula

15



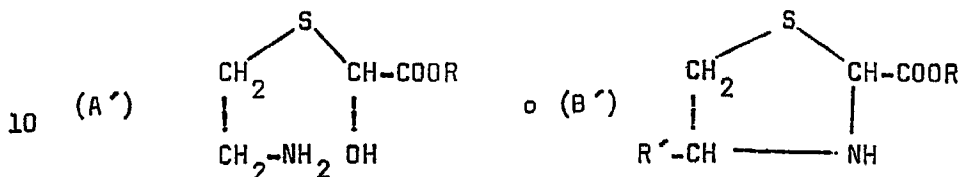
20 con un glioxilato de alcoholo de fórmula OCH-COOR (D) o con un hemiacetal-éster de fórmula RO-CH-COOR (E) en presencia de un alcohol de fórmula ROH, siendo R y R' tal como se definen anteriormente, y se recoge el producto de condensación formado.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (C) en el cual R' es hidrógeno, -COOH o -COOR", siendo

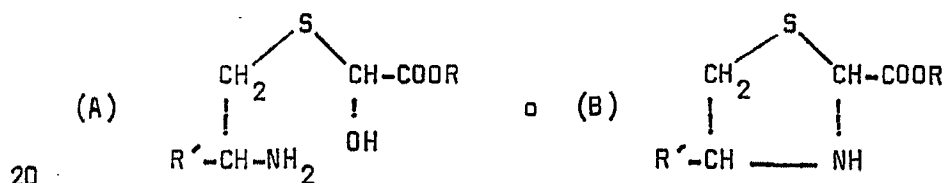


R" un grupo alcoholo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, con un glioxilato de alcoholo de fórmula (D) o un hemiacetal-éster de fórmula (E) en presencia de un alcohol de fórmula ROOH, en los cuales R es un grupo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, y se obtiene un compuesto de fórmulas:



en las cuales R, R' y R" son tal como se definen anteriormente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmulas



en las cuales R es un grupo alcoholo lineal o ramificado de 1 a 18 átomos de carbono y R' es hidrógeno, -COOH o -COOR", en el cual R" es un grupo alcoholo lineal o ramificado de 1 a 18 átomos de carbono, a reserva de que, en la fórmula (D), R' no sea hidrógeno cuando R es un grupo metilo o etilo.

4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se utiliza el glioxilato de alcoholo o el hemiacetal-éster en exceso con relación a la cantidad estequiométrica.

386408



12 DIC. 1970

5.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de fórmula (C) es cisteamina, L-cisteína, D-cisteína o DL-cisteína.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se hace reaccionar clorhidrato de cisteamina con glioxilato de metilo en presencia de metanol y se obtiene el clorhidrato de (amino-2-etiltio)-2-glicolato de metilo.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un (amino-2-etiltio)-2-glicolato de alcohol de fórmula (A) en el cual R' es hidrógeno en un alcohol de fórmula ROH en la cual R es tal como se define en la reivindicación 1, y se obtiene un compuesto de fórmula (B) en la cual R' es hidrógeno.

8.- Procedimiento de preparación de productos de condensación de ésteres de ácido glioxílico con aminotioles.

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

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

Madrid,

12 DIC. 1970

P.A.

6.12.70

BPD/.