



**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

10 ES	11 NUMERO	10 A I
21	465.406	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	23-12-1977	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
154.941/76	24-12-76	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	W7D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 5-FLUOROURACILO"

71 SOLICITANTE (S)

EISAI CO., LTD. FA-7731/RT-Eisai

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, Japón

72 INVENTOR (ES)

Shizumasa Kijima, Hiroshi Shionoya, Kimio Hamamura, Haruyoshi Arai y Nozomu Koyanagi

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.749)

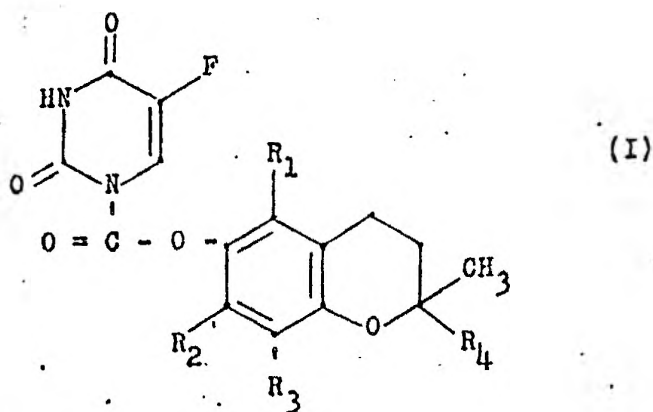
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

POOR QUALITY

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 5-fluorouracilo que tienen la fórmula general (I)



15 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan cada uno un átomo de nitrógeno o un grupo metilo, y  $R_4$  representa un grupo alcoholo lineal o ramificado, saturado o insaturado. Esta invención se refiere asimismo a preparaciones antitumorales que contienen dicho nuevo derivado.

20 Hasta ahora se han usado agentes de alcoholación tales como busulfán, clorambucil, melfalán y semejantes, y antimetabolitos tales como metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-mercaptopurina-ribonucleósido, 5-fluorouracilo y semejantes, como agentes quimioterápicos contra diversos tumores malignos tales como cáncer gástrico, hepatoma, cáncer de la vejiga, seminoma, leucemia, linfosarcoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer uterino y semejantes.

25 Entre estos agentes quimioterápicos el 5-fluorouracilo tiene utilidad clínica debido a las ventajas de que es eficaz sobre relativamente muchos tipos de tumores, su efecto aumenta por combinación con otro u otros medicamentos anti-

30

tumorales y el efecto de la radioterapia mejora usando 5-fluorouracilo. No obstante se necesita prestar una atención estrecha debido a que el 5-fluorouracilo muestra una toxicidad relativamente grande a la dosis eficaz.

5                   Bajo estas circunstancias, se llevaron a cabo muchas investigaciones para encontrar derivados de 5-fluorouracilo más útiles, que fueran menos tóxicos para el receptor y que mostraran mayor actividad frente a tumores. Como resultado de dichas investigaciones se descubrió el N<sub>1</sub>-(2'-tetrahidrofurfuril)-5-fluorouracilo (FT-207).

10                   El FT-207 muestra apreciablemente menos toxicidad, tanto como 1/7 a 1/5 de la del 5-fluorouracilo, per se y pone de manifiesto menos actividad antitumoral. 15 No obstante, en aplicación clínica, se requiere un periodo de tiempo considerablemente largo para obtener remisión mediante la administración del FT-207 solo. Se han descubierto nuevos derivados de 5-fluorouracilo que muestran menos toxicidad que el conocido 5-fluorouracilo, y el 20 FT-207 y mantienen una alta actividad antitumoral. Además, se ha encontrado que se alcanza el objeto deseado mediante los derivados (I) según esta invención.

25                   Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar nuevos derivados de 5-fluorouracilo que poseen la fórmula general (I) según se ha descrito anteriormente.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento de preparación de derivados de 5-fluorouracilo.

30                   Otro objeto de esta invención es proporcionar

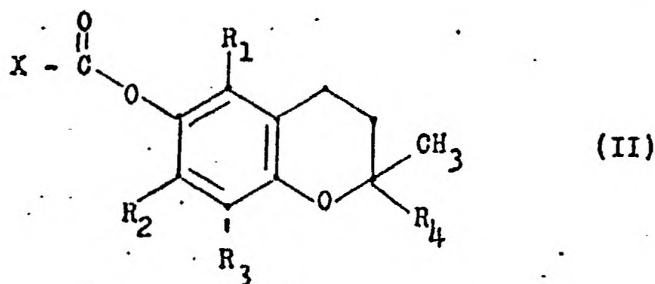
nuevas preparaciones antitumorales que contienen los derivados de 5-fluorouracilo.

5 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un método para tratar diversos tumores malignos tales como cáncer gástrico, hepatoma, cancer de la vejiga, seminoma, leucemia, linfosarcoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer uterino, y semejantes.

Otros objetos de esta invención se comprenderán de las descripciones siguientes.

10 Existen diversos procedimientos de síntesis de dichos derivados (I) dependiendo de sus estructuras químicas. Uno de los procedimientos se explica del siguiente modo:

15 se hace reaccionar 5-fluorouracilo con un derivado de carbonato de 6-cromanol de fórmula general (II):



25 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los mismos significados anteriormente definidos, y X representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, para obtener los derivados deseados (I). En esta reacción, es preferible usar el material de partida, 5-fluorouracilo, en forma de una de  
30 sus sales de metal alcalino. La reacción puede llevarse a

cabo ventajosamente usando un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, y semejantes.

La reacción tiene lugar en estado equimolar y preferiblemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 50°C.

La Tabla 1 siguiente muestra los datos de las toxicidades agudas y de las actividades antitumorales del N<sub>1</sub>-d,l- $\alpha$ -tocoferil-carbonil-5-fluorouracilo según esta invención (denominado más adelante el Compuesto A de esta invención). El FT-207 y el 5-fluorouracilo (denominado abreviadamente 5-FU), se seleccionan como medicamentos tipo.

1. Toxicidad aguda

DL<sub>50</sub> (mg/kg) después de tres semanas de observación en ratones CDF<sub>1</sub> (hembras, 8 a 10 semanas de edad)

Tabla 1

Administra- ción intra- venosa	Administra- ción intra- peritoneal	Administra- ción subcu- tánea	Administra- ción oral
--------------------------------------	------------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------

Compuesto A	-	>4000	>4000	>4000
FT-207	750	800	830	930
5-FU	135	150	175	120

Según la Tabla 1, se encuentra que el Compuesto A tiene una toxicidad aguda más baja que la del FT-207 y el 5-FU.

Además, se obtubieron también resultados similares para la toxicidad aguda ( $DL_{50}$ ) en ratones ICR/JCL.

2. Actividad antitumoral contra el Sarcoma-180 (S-180)

5 (1) Efecto inhibidor sobre el crecimiento de forma de ascitis de S-180

(Administración intraperitoneal)

Implantación

10  $10^6$  células de S-180 fueron implantadas intraperitonealmente en ratones ICR/JCL (hembras, 8 a 10 semanas de edad).

Administración

A grupos de ensayo:

15 El Compuesto A se administró en forma de solución en aceite de soja y el 5-FU se administró en forma de solución salina, 24 horas después de la implantación.

A grupos testigo:

20 Se administró aceite de soja como testigo para el Compuesto A.

Se administró solución salina como testigo para el 5-FU.

Observación

25 Diez días después de la implantación de las células tumorales, se midió el volumen celular total empaquetado (VCTE). La medida del VCTE se llevó a cabo según Hoshi, A. y otros, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 17 (4), 848-850 (1969). Los resultados se muestran en la Tabla 2, en la que T/C,%, significa la proporción de la relación del VCTE de los grupos de ensayo respecto al del grupo testigo.

30

Tabla 2

Medicamentos administrados	Dosis (mg/kg)	Número de animales	Crecimiento tumoral (VCTE : T/G, %)
Aceite de soja (testigo)	-	16	100
Compuesto A	4000	8	0
	2000	8	0
	1000	8	0
	500	8	3,3
	250	8	30,4
	125	8	64,7
	62	8	77,5
Solucion salina (testigo)	-	16	100
5-FU	500	8	(murieron)
	250	8	(murieron)
	125	8	4,3
	68	8	26,4
	34	8	43,3

Puede comprenderse, según las Tablas 1 y 2, que la  $DE_{50}$  del Compuesto A de esta invención es aproximadamente de 170 mg/kg y que su índice de seguridad ( $DL_{50}/DE_{50}$ ) es mayor de 24, mientras que la  $DE_{50}$  del 5-FU es

30

11018

aproximadamente de 25 mg/kg y su índice de seguridad de aproximadamente 5. Estos resultados ponen de manifiesto que el Compuesto A es menos tóxico como agente antitumoral.

5

(2) Efecto de supervivencia

Implantación

Se implantaron intraperitonealmente  $10^6$  células de S-180 en ratón ICR/JCL (hembras, 6-8 semanas de edad).

10

Administración

Al grupo de ensayo:

Se administró el Compuesto A en forma de solución en aceite de soja, 24 horas después de la implantación.

15

Al grupo testigo:

Se administró aceite de soja como testigo para el Compuesto A.

20

Observación

Después de la implantación se midieron los días de supervivencia. Se calculó el aumento en duración de la vida sobre los grupos testigo ( $ADV = T/C, \% - 100$ ). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

25

30

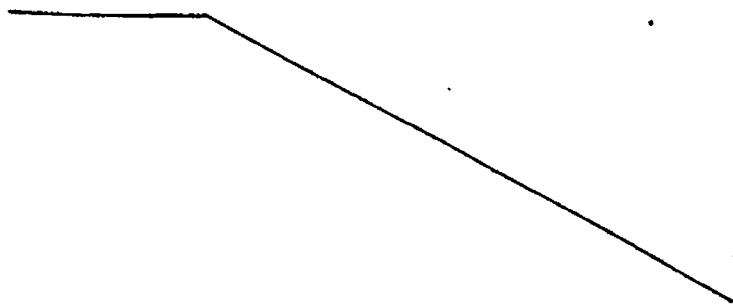


Tabla 3

Medicamento administrado	Dosis (mg/kg)	Número de animales	Días de supervivencia por término medio	ADV (%) sobre el testigo
Aceite de soja (testigo)	-	8	13,8	0
Compuesto A	4000	8	39,0	182,6
	2000	8	36,0	160,9
	1000	8	43,5	215,2
	500	8	33,0	139,1

15

Se confirma, según la Tabla 3, que el Compuesto A exhibe un efecto marcado por administración única de  $1/8$  de la  $DL_{50}$ .

20

(3) Efecto sobre el crecimiento de tumores sólidos por administración oral

Implantación

Se implantaron subcutáneamente  $1,8 \times 10^6$  células de S-180, en ratones ICR/JCL (hembras, 6 a 8 semanas de edad).

25

Administración

Al grupo de ensayo:

Cada uno de los medicamentos se administró oralmente en forma de solución en aceite de cártamo, tres horas después de la implantación.

30

11018

Al grupo testigo:

Se administró aceite de cártamo como testigo para cada uno de los medicamentos.

Observación

Veinte días después, se determinó el peso del tumor, y se calculó la proporción del peso del tumor con respecto al del grupo testigo (T/C, %). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Medicamentos administrados	Dosis (mg/kg)	Número de animales	Crecimiento tumoral (peso : T/C, %)
Aceite de cártamo (testigo)	-	8	100
Compuesto A	62	8	106
	125	8	87
	250	8	33
	500	8	47
	1000	8	38
	2000	8	36
FT-207	25	8	148
	50	8	269
	100	8	58
	200	8	43
	400	8	34
5-FU	10	8	156
	20	8	55
	40	8	52
	80	8	63

Según la Tabla 4, la dosis eficaz mínima del Compuesto A es aproximadamente de 250 mg/kg, la del FT-207 es de aproximadamente 100 mg/kg y la del 5-FU es aproximadamente de 20 mg/kg, respectivamente. En cuanto a las relaciones de dosis eficaz mínima respecto a dosis tóxica ( $DL_{50}$ ) en cada uno de los medicamentos, el Compuesto A da menos de 1/16; el FT-207 da aproximadamente 1/10; y el 5-FU da aproximadamente 1/6, respectivamente. Por consiguiente la disponibilidad del Compuesto A es superior a la de los otros dos medicamentos.

### 3. Actividad antitumoral sobre leucemia L-1210

#### 1) Efecto de supervivencia

##### Implantación

$10^5$  células de L-1210 fueron implantadas intraperitonealmente en ratones  $CDF_1$  (hembras, 8 a 10 semanas de edad).

##### Administración

A los grupos de ensayo:

El Compuesto A fue administrado intraperitonealmente en forma de solución en triglicérido de cadena media (TCM), 24 horas después de la implantación.

Cada uno de los compuestos 5-FU y FT-207 fue administrado también intraperitonealmente en forma de solución salina, 24 horas después de la implantación.

A los grupos testigo:

Se administró TCM como testigo para el Compuesto A.

Se administró solución salina como testigo para los compuestos 5-FU y FT-207.

Observación

Se determinó el tiempo de supervivencia por término medio después de la implantación, y se calculó el aumento de duración de vida (ADV) sobre los testigos. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Medicamentos administrados	Dosis (mg/kg)	Número de animales	Días de supervivencia por término medio	ADV, % sobre los testigos
TGM (testigo)	-	6	7,0	0
Compuesto A	125	6	7,0	0
	250	6	8,0	14
	500	6	9,8	40
	1000	6	12,1	73
	2000	6	12,5	79
	4000	6	13,5	93
Solución salina	-	27	7,0	0
5-FU (solución salina)	15	6	8,1	15
	30	6	8,8	25
	60	6	9,7	38
FT-207 (solución salina)	50	6	7,0	0
	200	6	7,1	1

Según la Tabla 5, no puede confirmarse que el FT-207 sea efectivo a una dosis aproximadamente de  $1/4$  de la  $DL_{50}$ . Por el contrario, puede confirmarse que el Compuesto A es efectivo incluso a una dosis de aproximadamente  $1/8$  de la  $DL_{50}$ .

Adicionalmente, comparando la dosis del Compuesto A con la del 5-FU, en donde la dosis muestra el correspondiente aumento en duración de la vida (ADV), la proporción de dicha dosis respecto a la  $DL_{50}$  en el Compuesto A es más pequeña que la del 5-FU. Por consiguiente, la disponibilidad del Compuesto A es superior a la del 5-FU.

## 2) Duración de la actividad antitumoral

### Administración

A los grupos de ensayo:

El Compuesto A se administró intraperitonealmente a ratones  $CD_{F_1}$  (hembras, 8 a 10 semanas de edad) en forma de solución de TCM, antes de la implantación, como se indica en la Tabla 6.

Cada uno de los compuestos FT-207 y 5-FU se administró intraperitonealmente en forma de solución salina, antes de la implantación, como se indica en la Tabla 6.

A los grupos testigo:

Se administró TCM como testigo para el Compuesto A.

Se administró solución salina como testigos para los compuestos FT-270 y 5-FU.

### Implantación

Se implantaron intraperitonealmente en ratones

$10^5$  células de leucemia L-1210.

Observación

Se determinó la supervivencia días después de la implantación. Los resultados se indican en la Tabla 6.

Tabla 6

Medicamentos administrados	Tiempo de administración de los medicamentos (número de días antes de la implantación del tumor)	Número de animales	Días de supervivencia por término medio
No administración	-	7	9,1
FCM (testigo)	0	4	9,0
	1	8	10,3
	2	7	10,1
	3	7	10,1
	4	7	9,9
	6	5	9,0
Compuesto A (Dosis: 1000 mg/kg)	0	8	11,6
	1	6	13,0
	2	8	16,4
	3	8	11,8
	4	7	11,2
	6	4	13,5
Solución salina	1	5	8,8
	2	5	9,0
	4	5	9,0

(continúa)

Tabla 6 (continuación)

Medicamentos administrados	Tiempo de administración de los medicamentos (número de días antes de la implantación del tumor)	Número de animales	Días de supervivencia por término medio
FT-207 (solución salina, Dosis: 200 mg/kg)	1	5	8,8
	2	5	9,0
	4	5	9,0
5-FU (solución salina, Dosis : 50 mg/kg)	1	5	9,0
	2	5	9,0
	4	5	8,8

20

En la Tabla 6 se pone de manifiesto que el Compuesto A exhibe efecto de supervivencia mediante administración bien el mismo día de la implantación de las células tumorales, ó 1 a 6 días antes de la implantación, y que el Compuesto A muestra efecto antitumoral durante 6 días.

- 25

Según se ha descrito anteriormente, los derivados de esta invención poseen una toxicidad muy baja y un intervalo más amplio entre la dosis tóxica y la dosis eficaz que el de los compuestos 5-FU y FT-207. La duración de los derivados de esta invención es más efectiva que la de los compuestos 5-FU y FT-207. Desde estos puntos de vista, los derivados de esta invención son agentes antitumorales excelentes.

30

11018

La dosis de los derivados de esta invención como agentes antitumorales asciende a aproximadamente 1 a 200 mg/kg por día, preferiblemente de 5 a 100 mg/kg, para el adulto.

5 Los derivados de esta invención pueden ser administrados tanto por vía oral como por vía parenteral. Como forma de administración pueden emplearse polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, líquidos inyectables, supositorios y pomadas.

10 Estas formulaciones pueden ser preparadas usando excipientes convencionales por medio de procedimientos convencionales.

15 Los ejemplos siguientes son ilustrativos de esta invención, y no han de ser interpretados como limitaciones de la misma. Las partes y los tantos por ciento son en peso a menos que se especifique de otro modo.

#### Ejemplo 1

#### Síntesis de N<sub>1</sub>-d,l- $\alpha$ -tocoferil-carbonil-5-fluorouracilo

20 Se preparó una suspensión añadiendo 10,3 g (0,13 moles) de hidruro de sodio oleoso al 55%, a 100 ml de dimetilformamida. La suspensión se enfrió a una temperatura por debajo de 5°C. Se añadieron 150 ml de solución de dimetilformamida que contenían 16,9 g (0,13 moles) de 25 5-fluorouracilo, lentamente y gota a gota, a la suspensión, mientras se agitaba durante 30 minutos, y la solución mezclada se mantuvo durante una hora más en las mismas condiciones. A la solución se añadieron lentamente, gota a gota, 30 durante 30 minutos, 100 ml de solución de dimetilformamida

que contenían 64,1 g (0,13 moles) de cloroformiato de  
 d,l - $\alpha$ -tocoferilo. La solución se calentó a 40°C y se  
 agitó durante una hora más. Después de la agitación, la  
 solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambien-  
 5 te, y se sometió a filtración. El filtrado se concentró  
 a presión reducida. El residuo resultante, en cantidad de  
 76 g, se extrajo dos veces con 300 ml de benceno, respec-  
 tivamente. El extracto bencénico se concentró a presión  
 reducida. El residuo resultante, en cantidad de 71 g, se  
 10 recristalizó en etanol obteniendo el material objeto del  
 ejemplo, en forma de un polvo cristalino blanco que tenía  
 un punto de fusión de 119 a 120°C.

Rendimiento: 64,7 g (85%)

El análisis elemental del compuesto, que te-  
 15 nía la fórmula presumible  $C_{34}H_{51}FN_2O_5$ , proporcionó los  
 resultados siguientes.

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%)	69,59	8,76	4,77
20 Encontrado (%)	69,44	8,70	4,79

Espectro de absorción infrarrojo: Método del (KBr)

Se observan tres bandas de absorción debidas  
 al grupo carbonilo en la zona de 1700 a 1770  $cm^{-1}$ .

Espectro de resonancia magnética nuclear: (CDCl<sub>3</sub>)

25  $\delta$  8,22 (d:1,  $J_{5-6} = 8,0H_z$ ,  $H_6$ )  
 2,60 (t:2  $J = 7 H_z$ )  
 2,09 - 2,04 (s : 9, grupo fenilmetilo)  
 1,80 (t:2,  $J = 7H_z$ )  
 30 1,60 - 1,18 (m : 18)  
 0,9 - 0,8 (d : 15)

Espectro de masa :  $M^+$  = 586.

Ejemplo 2

Síntesis de  $N_1$ -(2,2,5,7,8-pentametil-cromanil-6-carbonil)-  
-5-fluorouracilo

2,47 g (0,019 moles) de 5-fluorouracilo y 5,13 g (0,019 moles) de 2,2,5,7,8-pentametilcromanil-6-clorofor-  
miato fueron sometidos a la reacción y el tratamiento sub-  
siguiente según el procedimiento del Ejemplo 1. El mate-  
rial objeto fue obtenido de este modo en forma de polvo  
cristalino blanco que tenía un punto de fusión de 208-210°C.

Rendimiento: 4,9 g (68,5%)

El análisis elemental del compuesto, que tenía  
la fórmula presumible  $C_{19}H_{21}FN_2O_5$ , proporcionó los resul-  
tados siguientes.

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%)	60,63	5,60	7,40
Encontrado (%)	60,75	5,58	7,41

Espectro de absorción infrarrojo: (Método del KBr)

Se observaron tres bandas de absorción debidas  
al grupo carbonilo en la zona de 1700 - 1770  $cm^{-1}$ .

Espectro de resonancia magnética nuclear : (deuteropiridina)

$\delta$  8,24 ( $a = 1 J_{5-6} = 8, OH_z, H_6$ )

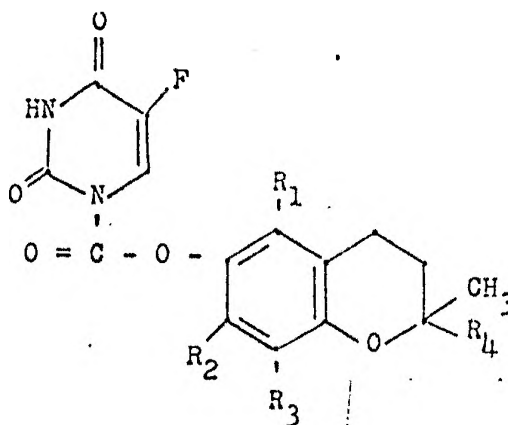
2,62 ( $t = 2 J = 7H_z$ )

2,08 - 2,04 ( $s = 9$ , grupo fenilmetilo)

1,82 ( $t = 2, J = 7H_z$ )

1,32 ( $s = 6$ , grupo metilo).

En la Tabla que figura a continuación se muestran como ejemplos los compuestos según esta invención.



Ejemplo No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Fórmula Molecular	Punto de fusión (°C)
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	198 - 200
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	177 - 179
5	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>33</sub> H <sub>49</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	102 - 103
6	H	H	CH <sub>3</sub>		C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	89 - 90
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>34</sub> H <sub>51</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	132 - 133
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>34</sub> H <sub>51</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	147 - 149

(1)

## Análisis elemental (%)

<u>Calculado</u>				<u>Observaciones</u>
<u>Encontrado</u>				
<u>64,55</u>	<u>6,70</u>	<u>6,28</u>	<u>4,26</u>	Forma d, f
<u>64,71</u>	<u>6,72</u>	<u>6,24</u>	<u>4,18</u>	
<u>67,41<sup>s</sup></u>	<u>8,00</u>	<u>5,42</u>	<u>3,68</u>	Forma d, l
<u>67,29</u>	<u>8,05</u>	<u>5,37</u>	<u>3,49</u>	
<u>69,20</u>	<u>8,62</u>	<u>4,89</u>	<u>3,32</u>	Forma d
<u>69,35</u>	<u>8,58</u>	<u>4,94</u>	<u>3,20</u>	
<u>68,79</u>	<u>8,48</u>	<u>5,02</u>	<u>3,40</u>	Forma d
<u>68,87</u>	<u>8,51</u>	<u>5,10</u>	<u>3,28</u>	
<u>69,59</u>	<u>8,76</u>	<u>4,77</u>	<u>3,24</u>	Forma d
<u>69,71</u>	<u>8,71</u>	<u>4,82</u>	<u>3,34</u>	
<u>70,32</u>	<u>7,81</u>	<u>4,83</u>	<u>3,27</u>	Forma d, l
<u>70,35</u>	<u>7,78</u>	<u>4,90</u>	<u>3,22</u>	

Ejemplo 9Cápsula

5	$N_1$ -d, $\beta$ - $\alpha$ -tocoferil-carbonil-5-fluorouracilo	80 g
	Celulosa microcristalizada	40 g
	Almidón de maíz	15 g
	Lactosa	12 g
	Polivinilpirrolidona	3 g
10	Total	150 g

15 Según la formulación anterior, se mezclaron conjuntamente el  $N_1$ -d,  $\beta$ - $\alpha$ -tocoferil-carbonil-5-fluorouracilo, la celulosa microcristalizada, el almidón de maíz y la lactosa. Se añadió a esta mezcla, como aglutinante, una solución acuosa de la polivinilpirrolidona, y el total se granuló mediante un procedimiento convencional. Estos gránulos fueron llenados en cápsulas duras de gelatina, para formar las cápsulas.

20

Ejemplo 10Tableta

25	$N_1$ -d, $\beta$ - $\alpha$ -tocoferil-carbonil-5-fluorouracilo	100 g
	Celulosa microcristalizada	40 g
	Almidón de maíz	14 g
	Lactosa	20 g
	Carboximetilcelulosa cálcica	10 g
30	Polivinilpirrolidona	6 g
	Talco	10 g
	Total	200 g

Según la formulación anterior, se mezclaron conjuntamente el  $N_1$ -d,  $\ell$ - $\alpha$ -tocoferil-carbonil-5-fluorouracilo, la celulosa microcristalizada, el almidón de maíz, la lactosa y la carboximetilcelulosa cálcica. Se añadió solución acuosa de polivinilpirrolidona como aglutinante para dicha mezcla, y el total se granuló mediante un procedimiento convencional. Los gránulos fueron mezclados con el talco para formar tabletas de 200 mg por tableta.

10 Ejemplo 11

Líquido inyectable

15	$N_1$ -d- $\gamma$ -tocoferil-carbonil-5-fluorouracilo	10 g
	Nikko H30-60 (Marca Registrada, Nikko Chemical Company, Japón)	40 g
	Propilenglicol	80 g
	Sorbita	20 g
20	Agua destilada, cantidad suficiente para hacer un total de 1 litro.	

Según la formulación anterior, se preparó un líquido inyectable mediante un método convencional.

25 Ejemplo 12

Supositorio

Se disolvieron cuarenta gramos de  $N_1$ -d,  $\ell$ - $\alpha$ -tocoferil-carbonil-5-fluorouracilo en un litro de O.D.O. (triglicérido de cadena media producido y vendido por Nisshin Oil Co., Ltd, Japón). Esta solución se puso en una película de cápsula blanda de gelatina para obtener un supositorio.

1

REIVINDICACIONES

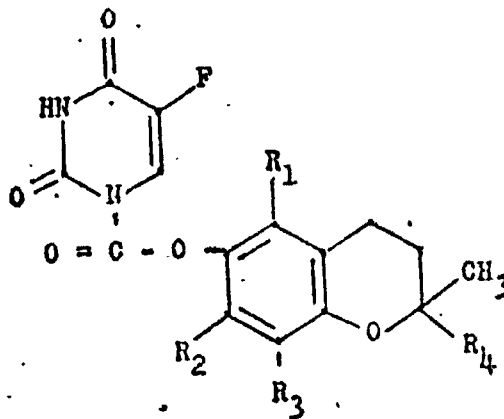
5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 5-fluorouracilo representado mediante la fórmula general

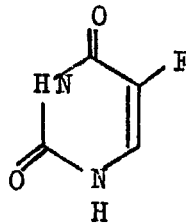
15



20

en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y  $R_4$  representa un grupo alcohol saturado o no saturado, lineal o ramificado, que comprende hacer reaccionar 5-fluorouracilo representado por la fórmula:

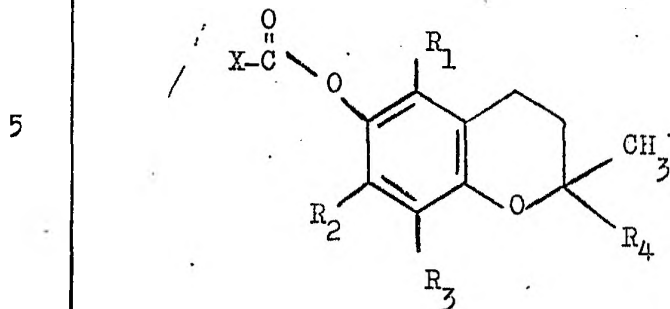
25



30

19048

1 -con un carbonato de derivado de 6-cromanol que tiene la  
fórmula general:



10 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y X representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior.

15 2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que se emplea 5-fluoroacilo en una forma de una de sus sales de metal alcalino.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en donde se emplea dimetilformamida o dimetilacetamida en calidad de disolvente.

20 4ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en donde se emplean 5-fluoroacilo y derivado de 6-cromanol en una cantidad equimolar.

25 5ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en donde la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 50°C.

6ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 5-FLUOROURACILO".

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

1

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

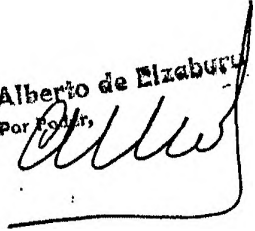
5

Madrid, 03.MAY.1978

P.A.

10

Alberto de Elizaburu  
Por Poder,



15

20

25

30

~~19048~~

JL/