



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2990/1-3

209663

209663

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

" Procedimiento para la obtención de metilaminas "

SOLICITANTE: C I B A, Societé Anonyme entidad suiza, domiciliada en BASILEA, Suiza.

Es conocido el hecho de que, durante la extracción de tubérculos del cólquico (colchicum autumnale L.) con alcohol y tratamiento subsiguiente del extracto alcohólico, disuelto en agua, con cloroformo, se obtiene una mezcla de

5. cuerpos cristalizados de la que se puede aislar, mediante cromatografía, aparte de colquicina, también un compuesto que funde a 180-181° C., denominado "substancia F". Al hidrolizar con ácido clorhídrico al 0'2%, se obtiene de la substancia F un oxicompuento con caracter de ácido que funde a 133-134° C.;

10. $[\alpha]_D^{24} = +234^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (en cloroformo).

De acuerdo con los ensayos de la sociedad solicitante, la substancia F representa la N-metilo-desacetilocolquicina, de la fórmula I, y el producto de hidrólisis el

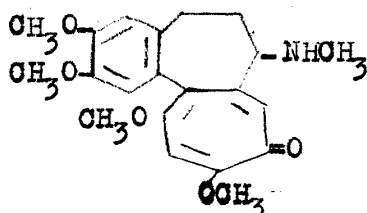


- 2 -
209663

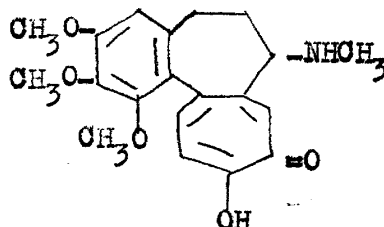
6 JUN 1963

ácido N-metilo-trimetilocolquicínico de la fórmula II

15.



I.



II.

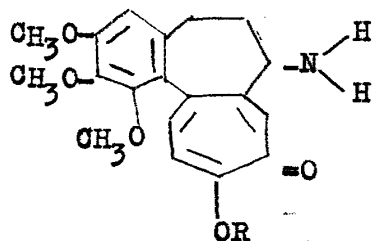
20.

Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención del ácido N-metilo-trimetilocolquicínico, así como de la N-metilo-desacetilo-colquicina, de su iso-compuesto y de sus sales.

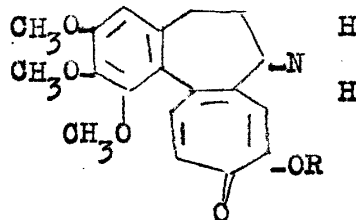
25.

Los citados compuestos poseen un efecto similar a la colquicina y pueden emplearse como medicamentos. Se obtiene así ácido trimetilocolquicínico, sus éteres metílicos, la desacetilo-colquicina o su iso-compuesto, que probablemente responden a las fórmulas

30.



resp.



y donde R significa hidrógeno o un radical metílico, se tratan con aldehidos, especialmente con benzaldehidos, haciendo reaccionar los compuestos metilnamínicos formados con un oxi-grupo

35.



libre y, caso de desearlo, con agentes que forman éter metílico haciendo reaccionar sobre los compuestos así obtenidos un éster reactivo del metanol, preferentemente un halogenuro metílico, de ser preciso descomponiendo compuestos metilamínicos cuaternarios formados y, si se desea, tratando tetrametoxi-compuestos así obtenidos con agentes hidrolizadores, especialmente con agentes ácidos.

Otra forma del procedimiento según la invención consiste en que ácido N-metilo-N-acilo-trimetilocolquicínico, o sus ésteres alquílicos, como éter metílico, o sus iso-compuestos, donde el radical acílico es de preferencia un radical de formilo o acetilo, se trata con agentes desaciladores. En este caso se emplean preferentemente agentes ácidos deaciladores.

Los compuestos que representan las materias primas empleadas en estas reacciones, pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud presentada con esta misma fecha por la sociedad solicitante (Caso 2992/M/E), o según métodos similares.

Naturalmente, en las citadas formas de realización del procedimiento se emplearán solamente aquellos agentes que no modifican el anillo tropolónico.

Según sea el método de trabajo, se obtienen los nuevos compuestos en forma de las bases libres, o de sus sales. De estas pueden obtenerse las bases libres de acuerdo con los métodos usuales, y de dichas bases libres pueden, por su parte prepararse, mediante reacción con ácidos aptos para la formación de sales terapéuticamente utilizables, sales como por ejemplo de



65. los ácidos halogenohídricos, del ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, rodánico, acético, propiónico, oxálico, malónico, succínico, málico, metano y etanosulfónico, oxietanosulfónico, benzol o toluolsulfónico o de ácidos terapéuticamente activos.

En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, indicándose las temperaturas en centígrados.

70. EJEMPLO 1.

1 gr. de ácido trimetilocolquicínico se seca durante 24 horas en el alto vacío. Una vez enfriado a la temperatura del ambiente, se agregan 350 mgrs. de benzaldehído recién destilado (exceso del 10%), precipitándose en seguida un compuesto sólido incoloro. A continuación se agregan 5 cm.cúb. de alcohol absoluto (destilado sobre $Mg(OOC_2H_5)_2$) y se calienta durante 3 horas al reflujo. Al cabo de este tiempo se deja enfriar y se separa por filtración la masa cristalina formada. Se obtiene 1 gr. de un producto amarillo pálido que cristaliza en agujitas planas. Disolviendo en cloroformo y adicionando pentano hasta que quede permanente enturbiado, se obtiene, en agujas largas, de brillo sedoso, el compuesto benzálico del ácido trimetilocolquicínico que funde a 202-203° C.;

80. $[\alpha]_D^{24} = -149^\circ$ (en cloroformo).

85. 850 grs. del compuesto benzálico arriba citado se calientan con 0'5 cm.cúb. de yoduro metílico en el tubo de reacción durante 7 horas a 95° C. Después de enfriar se absorbe el contenido en 10 cm.cúb. de alcohol al 96% y se calienta al reflujo durante 4 horas, evaporando a continuación

- 5 209663



90. el disolvente en el vacío. Al residuo se agrega cloroformo, se adiciona con cuidado sosa en presencia de hielo, y se extrae bien la base así liberada. Del extracto seco de cloroformo se obtiene, después de tratar con metanol caliente, el ácido N-metilo-trimetilocolquicínico en forma de largas lanzas amarillas, que funden a 133-134° C.; $[\alpha]_D^{24} = -234^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (en cloroformo).
- 95.

EJEMPLO 2.

- A 1 gr. de ácido trimetilocolquicínico se agregan 550 mgrs. de aldehído veratrúmico puro. Después de edición de 5 cm.cúb. de alcohol abs. se calienta durante 3 horas al reflujo hasta la ebullición. A continuación se concentra en el vacío hasta secar y se recristaliza el residuo en alcohol-éter.
- 100.

- De esta manera se obtiene el ácido N-(3,4-dimetoxibencilideno)-trimetilocolquicínico en forma de plaquitas débilmente amarillas que funden a 140-142° C.; $[\alpha]_D = -62^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (en cloroformo).
- 105.

- La descomposición de este compuesto benzálico se efectúa de un modo análogo con yoduro metílico, como en el ejemplo 1, obteniendo el ácido N-metilo-trimetilocolquicínico.
- 110.

EJEMPLO 3.

- 1 gr. de ácido trimetilocolquicínico seco se mezclan con 400 mgrs. de aldehído salicílico puro y, después de agregar 5 cm.cúb. de alcohol abs. se calienta durante 3 horas al reflujo. A continuación se concentra en el vacío hasta secarlo. El residuo permite su cristalización en
- 115.

209663



alcohol-éter, obteniéndose así el ácido N-(2-oxi-bencilideno)-
 trimetilo colquicínico en forma de plaquitas romboédricas que
 funden a 219-222° C.; $[\alpha]_D^{20} = -26^{\circ} \pm$ (en cloroformo).

120. Se realiza la descomposición de este compuesto / benzálico
 con yoduro metílico en forma análoga como en el ejemplo 1,
 obteniendo el ácido N-metilo-trimetilo colquicínico.

EJEMPLO 4.

A 1 gr. de ácido trimetilocolquicínico seco se
 125. agregan 640 mgrs. de acetato vanilínico. Después de adicionar
 5 cm.cúb. de alcohol abs. se calienta durante 3 horas al
 reflujo. A continuación se concentra en el vacío hasta
 secarlo. El residuo se cristaliza en alcohol-éter, obteniendo
 así el ácido N-(3-metoxi-4-acetoxi-bencilideno)-trimetilocolquici-
 130. nico en forma de plaquitas incoloras que funde a 122-125° C.;
 $[\alpha]_D^{20} = -78^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (en cloroformo).

De una manera análoga como en el ejemplo 1 se
 efectúa la descomposición de este compuesto benzálico con
 yoduro metílico, obteniendo el ácido N-metilo-trimetilocolquici-
 135. nico.

EJEMPLO 5.

2 grs. de N-metilo-N-formilo-desacetilo-colquici-
 na se hierven durante varias horas al reflujo con 20 cm.cúb.
 de HCl acuoso al 20%. Después se concentra algo en el vacío
 140. y se neutraliza con la cantidad calculada de sosa, extrayendo
 varias veces con cloroformo. Los extractos, lavados con ^{poca} agua y
 secados sobre sulfato sódico, dan al evaporar 1'8 grs. de

- 7 - 209663



residuo pardo amarillento. Introduciendo un núcleo de cristal, se consigue la cristalización del producto de la siguiente manera:

145. Primero se disuelve en poca agua, eliminándose los restos de cloroformo mediante evaporación en el vacío. A continuación se seca por medio de evaporación con metanol-toluol y se cristaliza en metanol o acetona-éter. Se obtiene de esta manera el ácido N-metilo-trimetilocolquicínico en forma de lanzas brillantes que funden a 133-134° C.; $[\alpha]_D^{25} = -234^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (en cloroformo).

La materia prima, o sea la N-metilo-N-formilo-desacetilo-colquicina, se prepara de la siguiente manera:

155. 1 gr. de formilo-desacetilo-colquicina seca, exenta de cloroformo (punto de fusión a 264° C; $[\alpha]_D^{25} = -171^{\circ}$ (cloroformo) se disuelve en 20 cm.cúb. de yoduro metílico, agregando 1 gr. de Ag₂O seco. Después de haber hervido al reflujo durante 3 horas, se adiciona nuevamente 1/2 gr. de Ag₂O, se hierve otra vez durante 3 horas al reflujo y se repite
160. dicha adición de Ag₂O y el subsiguiente calentamiento, otras cinco veces. Finalmente se regenera el exceso de yoduro metílico mediante destilación. Se hierve el residuo con cloroformo y se aspira la sal de plata. Se evapora el producto de filtración y se purifica el residuo mediante cromatografía, obteniendo la N-metilo-N-formilo-desacetilo-colquicina que
165. funde a 188° C.; $[\alpha]_D^{22} = -189^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 6.

3.96 grs. del compuesto benzílico del ácido trimetilocolquicínico, descrito en el ejemplo 1, se seca

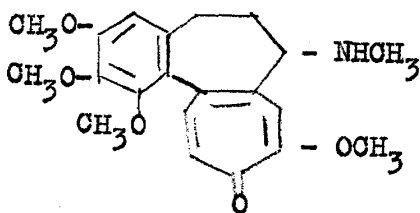
209663



170. durante 1 hora en el alto vacío. A continuación se disuelve la substancia en 15 cm.cúb. de cloroformo, adicionando a -15° C. 700 mgrs. de diazometano, disueltos en éter. Después se deja reposar durante 15 minutos a la temperatura del ambiente, concentrando a continuación en el vacío hasta secar. Una vez
175. absorbido el residuo en metanol y agregando éter hasta que se ponga turbio, cristaliza el compuesto benzílico de la desacetilo-iso-colquicina que funde a 191° C.; $[\alpha]_D^{20} = -128 \pm 2^{\circ}$ (en cloroformo).
- 0'2 grs. de dicho compuesto benzílico se disuelven
180. en 0'6 cm.cúb. de toluol y se agregan 0'031 cm.cúb. de yoduro metálico en 0'3 cm.cúb. de toluol. A continuación se calienta en el tubo cerrado durante 2 y 1/2 horas hasta 88° C. y se deja enfriar durante 16 horas, separándose un aceite pardo. La mezcla de reacción se evapora en el vacío hasta secarla, absorbiendo
185. el residuo en ácido clorhídrico 2 veces normal y extrayendo la solución con una mezcla (9:1) de éter cloroformo. La solución ácida acuosa se ajusta con cuidado alcalina mediante lejía de potasa cáustica al 50% y se extrae con cloroformo. Después de secada y evaporada la solución cloroformica, se cromatografía
190. el residuo así obtenido con óxido aluminio, eluyendo con benzol. Se obtiene así la N-metilo-desacetilo-iso-colquicina que, después de cristalizada en éster acético-éter formando pequeños aglomerados de agujas, funde a $142-143^{\circ}$ C.; $[\alpha]_D^{24} = -258^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (en cloroformo). Este compuesto es el
195. iso-compuesto de la substancia N' y tiene probablemente la fórmula :



209663



200.

EJEMPLO 7.

1 gr. de N-metilocolquicina se calienta en 10 cm.cúb. de ácido clorhídrico al 15% durante 3 horas en una retorta a 100° C. Una vez transcurrido este lapso de tiempo el contenido de la retorta tiene color naranja. Se deja enfriar y se neutraliza la solución con la cantidad calculada de amoníaco acuoso. A continuación se extrae con cloroformo, se seca la solución clorofórmica con sulfato sódico y se concentra. El residuo secado en el vacío retiene obstinadamente cloroformo. Se cristaliza en metanol. El ácido N-metilo-trimetilocolquicínico obtenido en forma de largas lanzas, funde a 133-134° C.; $[\alpha]_D^{20} = -233^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (en cloroformo). La N-metilo-colquicina utilizada como materia prima, puede prepararse de la siguiente manera.

205.

210.

215.

220.

Se disuelven 0'3 grs. de N-metilo-desacetilocolquicina en 1 cm.cúb. de piridina absoluta, agregando 1 cm.cúb. de anhídrido acético. A continuación se deja reposar durante 12 horas a la temperatura del ambiente. Se concentra la solución amarilla a la temperatura del ambiente en el vacío hasta secarla, se absorbe el residuo en una mezcla de cloroformo-éter (1:4) y se lava la solución, hasta que reaccione de una manera neutra, con ácido clorhídrico 2 veces normal y con agua.

209663

- 10 -



A continuación se seca la solución orgánica sobre sulfato
225. sódico, evaporándola hasta secarla, la última vez en el alto
vacío. El residuo se recrystaliza en cloroformo-éter, obteniendo
así la N-metilo-colquicina, que, recrystalizada en cloroformo-
éter, funde a 224-225° C.; $[\alpha]_D^{23} = -243^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 8.

230. 1 gr. de N-metilo-iso-colquicina se calienta en
10 cm.cúb. de ácido clorhídrico al 15% en una retorta durante 3
horas a 100° C. Al cabo de este tiempo el contenido se ha puesto
de color naranja. Se deja enfriar y se neutraliza la solución con la
cantidad calculada de amoniaco acuoso. Después se extrae con cloro-
255. formo, se seca la solución clorofórmica con sulfato sódico y se con-
centra. El residuo, secado en el vacío, retiene obstinadamente cloro-
formo. Se recrystaliza en metanol, obteniendo así en forma de
largas lanzas el ácido N-metilo-trimetilo-colquicínico que funde
a 133-134° C.; $[\alpha]_D^{20} = -233^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (en cloroformo).

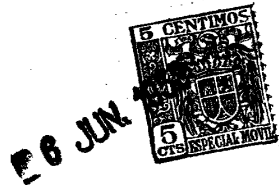
260. La N-metilo-iso-colquicina, empleada como
materia prima, puede prepararse de la manera indicada en el
ejemplo 7 para la N-metilo-colquicina, partiendo de N-metilo-
desacetilo-iso-colquicina. Funde a 182-184° C. después de recrís-
talizarla en cloroformo-éter. $[\alpha]_D^{24} = -281^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (en cloroformo)

N O T A

265. 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, siendo lo que constituye

209663

- 11 -



270. la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España : "Procedimiento para la obtención de metilaminas"; caracterizándose por lo siguiente:

1^o.- Procedimiento para la obtención de metilaminas, caracterizado porque se trata ácido trimetilocolquicínico, sus éteres metílicos o su iso-compuesto, con aldehidos, haciendo reaccionar los compuestos metilaminicos formados con un oxigrupo libre y, caso de deseárselo, con agentes que forman éter metílico, haciendo reaccionar sobre los compuestos así obtenidos un éster reactivo del metanol, preferentemente un halogenuro metílico, de ser preciso descomponiendo compuestos metilaminicos cuaternarios formados y, si se desea, tratando tetrametoxi-compuestos así obtenidos con agentes hidrolizadores, especialmente con agentes ácidos, o bien tratando ácido N-metilo-N-acilo-trimetilocolquicínico, o sus éteres alquílicos, como éter metílico, o sus iso-compuestos, con agentes desaciladores y, caso de deseárselo, transformando en sus sales las bases así obtenidas.

2^o.- Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizándose porque el tratamiento se realiza por medio de un benzaldehido.

3^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque sobre los compuestos metilaminicos formados se hace reaccionar un halogenuro metílico.

4^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 3^a caracterizado porque se trata ácido trimetilocolquicínico con

209663

- 12 -



6 JUN 1953

benzaldehido , haciendo reaccionar sobre el compuesto benzílico agentes capaces de formar éter metílico y tratando el éter así obtenido con yoduro metílico.

300.

5^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizándose porque se trata N-metilo-desaceto-colquicina, o su iso-compuesto, con agentes hidrolizadores.

305.

6^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque se trata ácido N-metilo-N-acetilo-trimetilocolquicínico, o su éter metílico, o bien su iso-compuesto, con agentes desaciladores.

310.

7^a.- Procedimiento para la obtención de metilaminas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

6 JUN. 1953

C I B A, Société Anonyme.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO v. MOFFT