

PATENTE DE INVENCION

Case 1353

268058



Memoria Descriptiva

sobre:

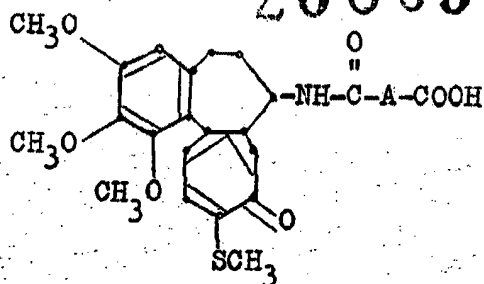
"Procedimiento de obtención de nuevos derivados
de tiocolchicina".

=====
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

=====
Este invento se refiere a nuevos derivados de
tiocolchicina, y a un procedimiento para su obtención.

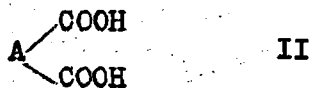
Este invento proporciona compuestos de la
fórmula general I,

268058



en la que A representa un grupo alqueno que contenga hasta 4 átomos de carbono, un grupo alkenileno, que contenga hasta 4 átomos de carbono, o un grupo arileno que contenga 1 o 2 anillos.

5. Este invento proporciona además un procedimiento para la obtención de los compuestos I anteriores, caracterizado por hacerse reaccionar desacetiltiocolchicina con un anhídrido o un haluro de ácido, de un ácido orgánico, cuyo ácido libre tenga la fórmula II,
- 10.



en la que A tiene el significado anterior, o con una mezcla del anhídrido y del haluro de ácido citados. El haluro de ácido preferido, para usarse en el procedimiento de este invento, es un cloruro de ácido.

15. Las sales de metales alcalinos de los compuestos I anteriores, están también comprendidas en el alcance de este invento. De acuerdo con este invento, estas sales se obtienen haciendo reaccionar un compuesto I anterior, con un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino.
- 20.

Un método para aplicar este invento a la

203058



- práctica, es el siguiente: La desacetil-tiocolchicina disuelta en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo piridina, benceno o cloruro de metileno, se deja reposar con uno de los antes citados anhídridos de ácido y/o haluros de ácido (con preferencia se usa un anhídrido de ácido), y se deja permanecer en la oscuridad a la temperatura ambiente durante 1 a 4 días. El aislamiento o separación y la purificación del compuesto preciso I se realiza por un método en esencia conocido.
5. Cuando se precisa producir una sal de metal alcalino del compuesto I, el ácido libre I anterior se hace reaccionar con la cantidad calculada de base de metal alcalino citado, por ejemplo disolviendo dicho ácido en una solución acuosa de la base citada.
10. Los compuestos I anteriores, tienen una rotación óptica específica, característica, y una absorción infra-roja. Pueden ensayarse, en cuanto a la pureza, por medio de la cromatografía en papel.
15. Los compuestos I indicados en los ejemplos, tienen propiedades análogas a las de la colchicina, pero acusan una baja toxicidad y efectos secundarios menos molestos que la colchicina. Los compuestos I pueden usarse en el campo clásico de uso de la colchicina. Los compuestos de este invento tienen por tanto efecto farmacéutico y/o pueden utilizarse como intermediarios para la preparación de productos farmacéuticos. Además, los compuestos I pueden usarse para la producción de poliploides, bien por rociado de soluciones o suspensiones acuosas sobre suelos cultivados, o por tratamiento previo de las semillas en estado puro o diluido con un
- 20.
- 25.
- 30.

208058



disolvente o soporte.

Los ejemplos siguientes aclaran este invento, sin limitarlo desde luego. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

5. EJEMPLO 1. N-(Succinil)-desacetil-tiocolchicina

Se disuelven en 50 c.c. de piridina 4,5 g. de desacetil-tiocolchicina y 5 g. de anhídrido de ácido succínico, y se dejan permanecer en la oscuridad, a 20°, durante 3 días. La solución de reacción se diluye luego con 100 c.c. de benceno y se extrae con una solución fría N/5 de hidrato sódico. Los extractos básicos se lavan con éter, se ajustan para un pH de valor 2, con solución acuosa fría al 20% de ácido sulfúrico, y se extraen con cloruro de metileno. Después de repetir a precipitación del cloruro de metileno, con éter, se obtienen 5,27 g. del derivado amorfo puro, en forma de polvo amarillo, punto de fusión alrededor de 150°, $(\alpha)_{D}^{22} = -196,52$ (c = 0,83 en cloroformo). El espectro infra-rojo tiene bandas características en la región de la oscilación C = O.

La sal sódica se prepara disolviendo la substancia en la cantidad calculada de una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido por liofilización. El polvo amarillo es fácilmente soluble en agua.

25. EJEMPLO 2. N-(Glutaril)-desacetil-tiocolchicina

En 50 c.c. de benceno y 50 c.c. de cloruro de metileno, se disuelven 4,5 g. de desacetil-tiocolchicina y 5 g. de anhídrido de ácido glutárico, y se deja permanecer la disolución en la oscuridad a 20° durante 45 horas. La solución de reacción se concen-

268058



tra ligeramente en un vacío y luego se vierte gota a gota en pentano. Después de repetir a precipitación del cloruro de metileno, con pentano, la substancia puede hacerse cristalizar. Del benceno/éter se obtienen pris-

5. mas amarillos de punto de fusión 222-223,5°,
(λ) $\frac{22}{D} = -229,5^\circ$ (c = 0,87 en cloroformo). El espectro infra-rojo tiene bandas características en la región de la oscilación C = O.

10. La sal sódica se prepara disolviendo la substancia en la cantidad calculada de una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido por liofilización. El polvo amarillo es fácilmente soluble en agua.

EJEMPLO 3. N-(Maleinil)-desacetil-tiocolchicina

15. Igual que en el ejemplo 2, el derivado antes citado se prepara con anhídrido de ácido maleico. El producto amarillo amorfo funde a unos 185°,
(λ) $\frac{22}{D} = -248,5^\circ$ (c = 0,815 en cloroformo). El espectro infra-rojo tiene bandas características en la
20. región de la oscilación C = O.

25. La sal sódica se prepara disolviendo la substancia en la cantidad calculada de una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido por liofilización. El polvo amarillo es fácilmente soluble en agua.

EJEMPLO 4. N-(ftalil)-desacetil-tiocolchicina

30. En 50 c.c. de benceno y 50 c.c. de cloruro de metileno, se disuelven 4,5 g. de desacetil-tiocolchicina y 5 g. de anhídrido de ácido ftálico, y la disolución se deja reposar durante 45 horas, a 20°,



268.58

- en la oscuridad. La solución de reacción se concentra un poco en un vacío y luego se vierte gota a gota en pentano. Después de precipitar repetidamente del cloruro de metileno, con pentano, la substancia puede hacerse
5. cristalizar. Del cloruro de metileno/éter se obtienen cristales amarillos de punto de fusión 184-186°, (α) $\frac{22}{D} = -262^\circ$ ($c = 1,07$ en cloroformo). El espectro infra-rojo tiene bandas características en la región de la oscilación $C = O$. La sal sódica se prepara disol-
10. viendo la substancia en la cantidad calculada de una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido por liofilización. El polvo amarillo es fácilmente soluble en agua.

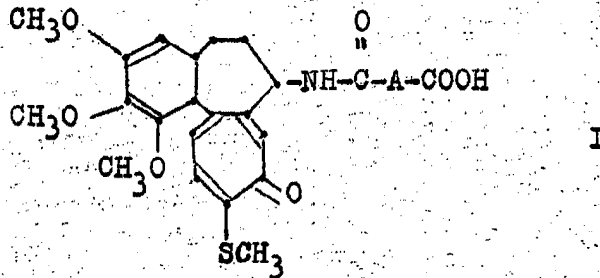
N O T A

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.
20. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de Patente presentadas en Suiza, núms. 6647/60 de 10 de junio de 1960 y 3678/61 de 28 de marzo de 1961, acogiendo por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor
25. siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de nuevos derivados de tiocolchicina"; caracterizándose por lo siguiente:
30. 1º.- Procedimiento de obtención de nuevos

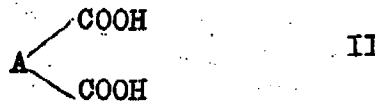
268058



derivados de tiocolchicina, caracterizado por ser éstos de la fórmula general I,



5. en la que A representa un grupo alquileno que contenga hasta 4 átomos de carbono, un grupo alkenileno que contenga hasta 4 átomos de carbono, o un grupo arileno que contenga uno o dos anillos- y porque se hace reaccionar desacetil-tiocolchicina con un anhídrido o un haluro de ácido, de un ácido orgánico, cuyo ácido libre tiene la fórmula II



10. en la que A tiene el significado anterior, o con una mezcla de dicho anhídrido de ácido y del haluro de ácido citado, y cuando se desea obtener una sal de metal alcalino, el compuesto I resultante se hace reaccionar con un hidróxido, bicarbonato o carbonato de metal alcalino.

15. 2º.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de tiocolchicina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

S. A. N. D. O. Z. A. G. O. S.