

4

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 4852/1+2.

278054



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

" Procedimiento para la obtención de nuevos éteres".

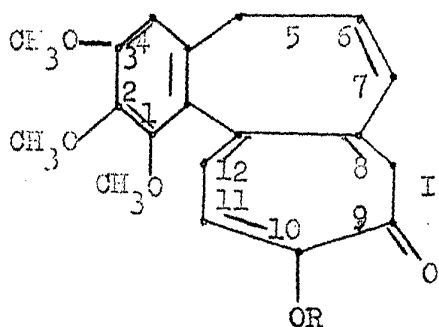
=====

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:
Basilea, Suiza.

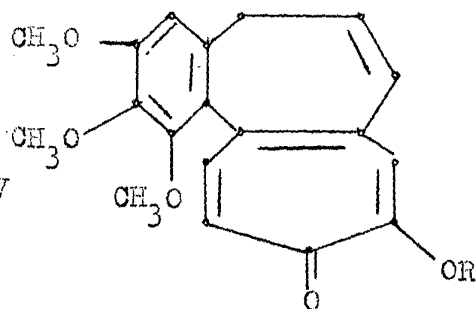
=====

El objeto de la invención es la obtención de éteres alquílicos de la Δ^6 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina. Los nuevos compuestos poseen las fórmulas

273054



(Serie normal)



(Serie iso)

- donde R significa un resto alquílico, tal como un resto de alquilo bajo, por ejemplo, un resto de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. Los nuevos compuestos poseen un efecto citostático y mitosorestrictor. Restringen la división de células evitando el desarrollo del husillo divisor (metafase) durante el proceso de la división del núcleo. Se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en el hombre y animal, por ejemplo, para el tratamiento de leucemias mieloicas, especialmente de las formas de curso subagudos y crónicos, y de otras clases de enfermedades cancerosas, ataques de gota y reuma o de precancerosos o cancerosos de la piel, por ejemplo, keratoma senile, epithelioma base o spino-cellulare, Morbus Bowen o recidivos después de radiaciones de rayos X de tumores de la piel. Los nuevos compues-
- 5.
- 10.
- 15.

278054



tos se pueden emplear también en el cultivo de plantas para obtener plantas poliploides.

5. Especialmente eficaces son los compuestos de la serie normal, que son mucho más eficaces que la colchicina o la desacetilmetilcolchicina.

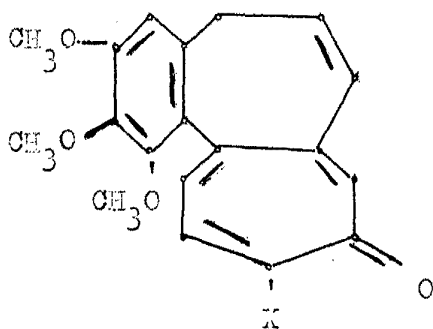
10. Los nuevos compuestos se obtienen alquilizando la Δ^6 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina en el grupo OH libre en forma en sí conocida y, si se desea, la mezcla así obtenida de éter alquílico isomero se separa en forma conocida. Así se puede efectuar la alquilización empleando diazoalcanos o ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula ROH,
15. por ejemplo, aquellos de los ácidos halogeno-hidrogénicos, tal como cloruros, bromuros o yoduros alquílicos o ácidos sulfúricos, tal como sulfatos dialquílicos o sulfitos dialquílicos, o ácidos orgánicos fuertes, tal como
20. ésteres alquílicos del ácido sulfónico, por ejemplo, ésteres alquílicos del ácido alcano-ó arilo-sulfónico, trabajándose ventajosamente al emplear sulfitos dialquílicos, en presencia de ácido en solución alcohólica,
25. al emplear otros ésteres, en presencia de medios de condensación alcalinos, tal como por ejemplo, carbonatos alcalinos o aminas orgánicas, tal como por ejemplo, amina trimetálica o piridina, y en presencia de un disolvente
30. y diluyente, tal como por ejemplo, acetona o



278054

agua.

- La alquilización se puede efectuar también reaccionando la Δ^6 -dehidro-des-(acetileno)-colchicina, con un alcohol de la fórmula ROH en presencia de un catalizador ácido, preferentemente de un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como ácido p-tolueno-sulfónico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que un
- 5.
- 10.
- compuesto de la fórmula



- donde X significa un grupo hidroxílico preaccionablemente esterificado, o el correspondiente compuesto iso, o una mezcla de ambos compuestos, se reacciona con un alcohol de la fórmula ROH, en caso dado en forma de una sal, tal como por ejemplo, un alcalialcoholato correspondiente, y, si se desea, se aisla el éter alquílico en forma pura. Un grupo hidroxílico reaccionablemente esterificado es especialmente
- 15.
- 20.
- un grupo hidroxílico esterificado con un ácido inorgánico u orgánico fuerte, tal como un



ítomo de halógeno, por ejemplo, cloro, o un grupo de arilosulfoniloxi, tal como el grupo de tetraacetilsulfoniloxi. Las reacciones mencionadas se efectúan en forma conocida en presencia o ausencia de disolventes y/o diluyentes y/o medios de condensación a temperatura más abajo, normal o más alta, en recipiente abierto o cerrado.

5. La separación de los dos éteres alquílicos isómeros de la mezcla obtenida según el presente procedimiento se efectúa según métodos en si ya conocidos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada y/o absorción, elución y cristalización. La absorción se realiza convenientemente como cromatografía, preferentemente en óxido de aluminio. Como medio de elución se emplea por ejemplo, éster acético-benzol o éster acético. De las fracciones obtenidas se obtienen los éteres por cristalización en forma pura. El contenido de las distintas fracciones en los éteres isómeros se puede seguir comodamente mediante cromatografía de capa delgada.
- 10.
- 15.
- 20.

Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos o como medios para el cultivo de plantas poliploides, que los contenga en mezcla con un material vehículo orgánico o inorgánico, sólido o líquido. Como materiales vehículo para las finalidades farmacéu-
- 25.
- 30.



054

ticas sean mencionados especialmente aquellos que no reaccionan con los nuevos compuestos y que son adecuados para la aplicación enteral, parenteral o topical, tales como por ejemplo, agua,

5. alcohólicas, gelatina, lactosa, almidón, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicol, propilénico, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, ungüentos, cremas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materias auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, favorecedores de la solución o sales para variar la presión osmótica o toques. También pueden contener
20. otros materiales terapéuticamente valiosos. Para su empleo en la medicina veterinaria se pueden mezclar los nuevos preparados también a los piensos de los animales.

25. Los preparados farmacéuticos para su empleo en el ser humano y en el animal contienen ventajosamente aproximadamente 0,001 - 0,5 mg, especialmente 0,01 - 0,1 mg de materia activa por unidad de dosificación.

30. La cantidad del material vehículo puede variar entre amplios márgenes y depen-

278054



de principalmente de la forma de administración.

La dosis diaria depende de la forma de aplicación y de las necesidades individuales del paciente. Puede ser determinado fácilmente por el médico.

5.

Los preparados para ser empleados para la obtención de plantas poliproides se pueden presentar por ejemplo en forma sólida o como soluciones, suspensiones o emulsiones.

10.

Como materiales vehículo entran en consideración por ejemplo, agua, agar, glicerina o lanolina. En caso dado los preparados contendrán otros materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o

15.

emulsión. También pueden contener otros medios adecuados para el cultivo de plantas. Los preparados en forma líquida se pueden emplear por ejemplo, para el rociado de las plantas. Los preparados en forma de ungüentos se pueden

20.

aplicar directamente sobre la planta. La planta se puede también, por ejemplo, tratar con un pincel que contenga el material activo o ser sumergida en una solución de éste. La dosificación y la duración durante la cual se deja

25.

reaccionar el preparado varía según la clase de la administración y de la planta. Como la toxicidad con relación a las plantas es, por lo general, considerablemente inferior que para el hombre y el animal, se pueden

30.

aplicar dosis correspondientemente mayores.

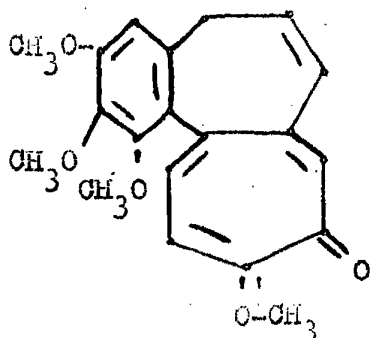


273054

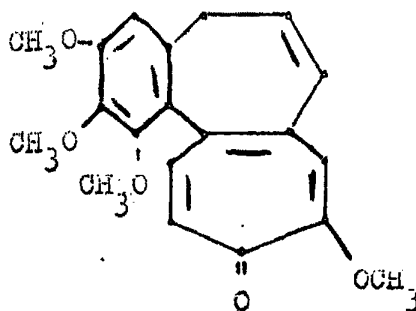
Los siguientes ejemplos explican la invención sin por ello limitarla.

Ejemplo - 1.

5. 5,0 g de Δ^6 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina se disuelven en 100 cm³ de cloruro metilénico y 100 cm³ de metanol. A la solución así obtenida se le agregan goteando y enfriando en un baño de hielo, a 0°, 250 cm³ de solución de diazometano etérica aproximadamente 0,6-n
10. y se deja reposar la mezcla a 0° aún durante 1/2 hora. Seguidamente se retiran los disolventes al vacío de chorro de agua: El residuo se recibe en cloruro metilénico, se lava dos veces con sosa caústica 2-n y tres veces con solución de sal común. La solución cloruro metilénico se seca y el disolvente se evapora al vacío de chorro de agua. El residuo así obtenido se compone
15. de una mezcla de Δ^5 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina (I) y Δ^6 -dehidro-des-(acetilamino)-isocolchicina (II) de las fórmulas
- 20.



(I)



(II)



273054

La separación de los dos isómeros se puede efectuar como sigue:

La mezcla de isómeros se recristaliza de acetona + éter (1:1) y da, de esta manera, las siguientes tres fracciones:

- 1ª fracción P.F. 103-107º: II puro
- 2ª fracción P.F. 150-158º: I + II
- 3ª fracción P.F. 151-154º: I + poco II

- Para la limpieza se vierten las fracciones 2 y 3 y la lejía madre en una columna de óxido de aluminio (aproximadamente 20 veces la cantidad de óxido de aluminio, columna 4 x 25 cm, actividad II) y se revela con éster acético + bencol (2:1). Se obtienen cada vez fracciones de unos 50 cm³. Las primeras 7 fracciones contienen una mezcla de los dos isómeros (I+II) que cristaliza, cada vez al agregar cloruro metilónico y éter. Las demás fracciones contienen la Δ^5 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina (I) del P.F. 173-174º (de cloruro metilónico+éter). El contenido de las distintas fracciones en los éteres isómeros se puede seguir mediante cromatografía de capa delgada con óxido de aluminio. El cromatograma se revela con éster acético. Las manchas de sustancia son visibles bajo la lámpara fluorescente de ultravioleta. Aquí se traslada el compuesto iso (II) con más rapidez que la Δ^5 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina (I).



Ejemplo - 2.

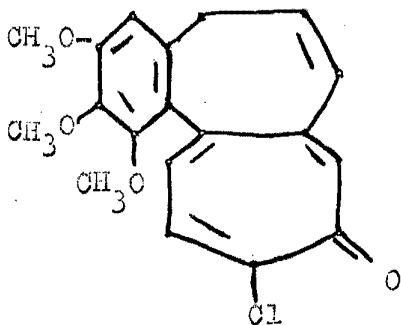
278054

200 mg de Δ^6 -dehidro-des-(acetilamino)

9. colchicina se disuelven en 15 cm³ de acetona, se mezcla con 3 cm³ de yoduro metílico y 2 g de carbonato potásico anhidro pulverizado, y se agita durante 16 horas a temperatura de ambiente. Se filtra de los componentes sólidos, el disolvente se retira en vacío, el residuo se recibe en éter-cloruro metilénico, se lava dos veces
10. con sosa cáustica 2-n y 3 veces con agua, se seca y el disolvente se evapora. El residuo así obtenido contiene una mezcla de Δ^5 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina y Δ^5 -dehidro-des-(acetilamino)-isocolchicina. La mezcla se puede
15. separar como descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo - 3.

25 mg de la clorotropona de la fórmula



se calientan en un tubo de bomba a 80-85° durante 4 horas con 2 cm³ de una solución de metilato sódico metenólica saturada. La mezcla de reac-

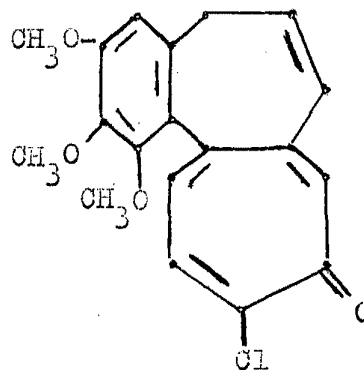


278054

ción alcalina se vierte sobre hielo y se extrae con cloroformo. La solución cloroformica lavada neutro y secada, da, al evaporar, 6 mg de partes neutras, que según el espectro infrarojo contienen la Δ^5 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina.

El material de partida se puede obtener como sigue:

10. A una solución de 1,6 g de Δ^5 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina en 30 cm³ de benzol absoluto, se agregan 0,714 cm³ de cloruro tiónílico (puro) y se hierve durante 3 horas al reflujo. La solución de reacción se evapora hasta secar en el evaporador de rotación y el residuo se cromatografía en óxido de aluminio (actividad II). Con benzol, benzol-cloruro metilénico 3:1 y 1:1 se eluyen 0,500 g de clorotropona de la fórmula
- 13.



- Esta se puede limpiar mediante cristalización en cloruro metilénico-éter.
- 20.

278054



Ejemplo - 4.

En forma usual se pueden preparar tabletas con Δ^6 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina como ingrediente activo:

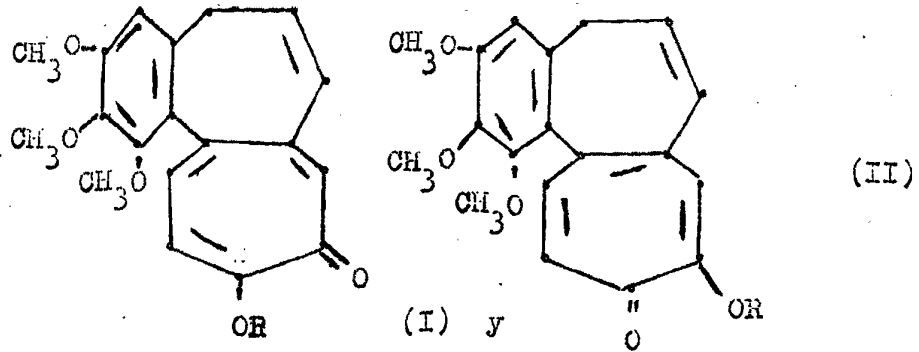
5.	Δ^6 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina	0,1 mg
	Lactosa	70,9 mg
	Gelatina	1,5 mg
	Fécula de trigo	35 mg
	Fécula de mananta	12 mg
10.	Estearato de magnesio	0,2 mg
	Talco	5,3 mg
		<hr/> 125,0 mg

N O T A

- 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. También se hace constar que el invento se refiere a dos solicitudes de patente presentadas en Suiza con fechas y números respectivos 8 de junio de 1961 y 10 de abril de 1962, 5673/61 y 4365/62, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS FARMACOS"; caracterizándose por lo siguiente:

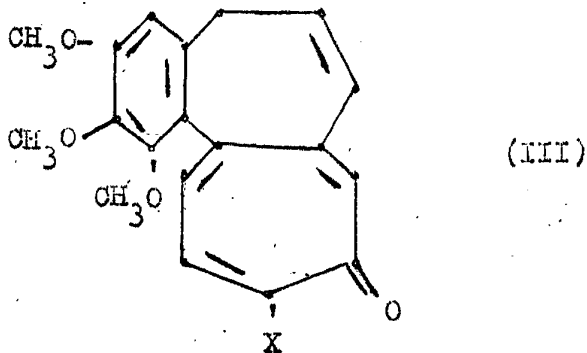


1a.- Procedimiento para la obtención de nuevos éteres de las fórmulas



donde R representa un resto alquílico, caracterizado, porque se alquiliza una Δ^6 -dehidro-des-(acetilamino)-colchicina o un compuesto de la fórmula

5.



donde X significa un grupo hidroxílico reaccionablemente esterizado, o el correspondiente compuesto iso, o una mezcla de ambos compuestos, se reacciona con un alcohol de la fórmula RCH, en caso dado en forma de una sal, tal como por ejemplo de un alcoholato alcalino correspondiente y,

10.

278054



278054

si se desea, se separa la mezcla de éteres isómeros obtenida en caso dado.

5. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la alquilización se efectúa con un diazoalcano.
10. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la alquilización se efectúa con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula ROH.
15. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la alquilización se efectúa con diazometano.
20. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la alquilización se efectúa mediante reacción con un alcohol de la fórmula ROH en presencia de un catalizador ácido.
25. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque como material de partida se emplea un compuesto de la fórmula III donde X está por un átomo de halógeno, especialmente cloro.
30. 7ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3, 5 y 6, caracterizado porque se obtienen compuestos de las fórmulas I y II mencionadas en la reivindicación 1, donde R está por un resto de alquilo

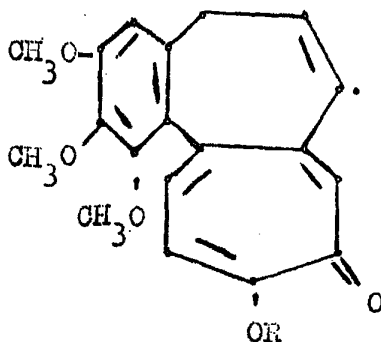


278054

bajo.

8a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3, 5 y 6 caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula

5.



donde R está por un resto de alquilo bajo.

9a.- Procedimiento para la obtención de nuevos éteres; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

1962

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY