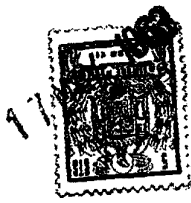


17 MAY 1951 28811

P.- 24.403

Nº 731 E



288110

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años.

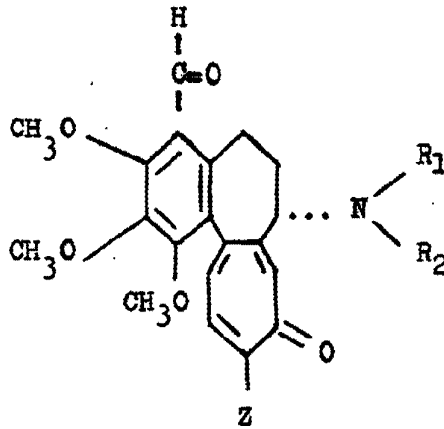
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, es-  
tablecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia,  
por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS l-FORMILADOS  
DE COLCHICINAS Y TIICOLCHICINAS"

La presente invención tiene por objeto un procedi-  
miento de preparación de derivados colchílicos y tiicol-  
chílicos y, más en particular, de derivados l-formilados  
de colchicinas y de tiicolchicinas, de la fórmula general  
siguiente:

5

288110



5

10

en la cual  $R_1$  representa hidrógeno o un alcoholo inferior,  $R_2$  un acilo y Z es un -O-alcoholo, un -S-alcoholo o un -S-alcoholo.



15

Los productos obtenidos por el procedimiento según la invención, poseen una actividad biológica interesante; algunos de entre ellos, de los cuales especialmente la l-formil colchicina y la l-formil tiocolchicina ejercen una acción antimitótica acentuada y pueden ser utilizados, por otra parte, industrialmente en la agricultura para las modificaciones de la mitosis y la creación de poliploides bien sea esparciendo soluciones acuosas o suspensiones de los productos sobre los suelos cultivados, o bien por tratamiento previo de las semillas con los productos puros o diluidos en un disolvente o sobre un soporte.

20

25

El procedimiento de preparación de estos compuestos está fundado sobre la comprobación inesperada de que la acción del 1,1-dicloroéter metílico sobre las colchicinas y tiocolchicinas, en presencia de un catalizador apropiado, conduce a una formilación selectiva de la posición 1 del compuesto colchícico, sin provocar ninguna degrada-

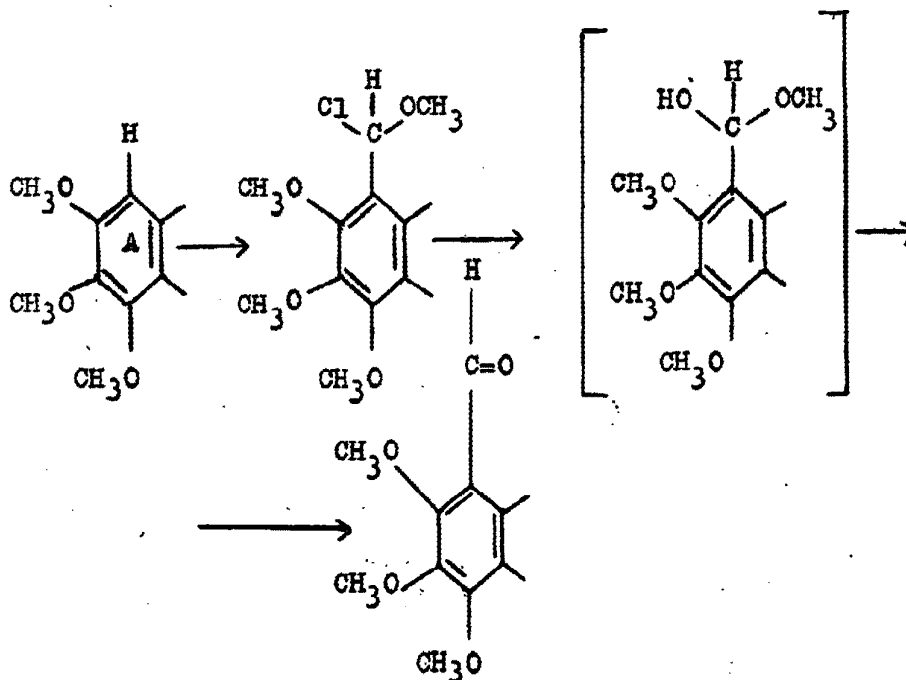
30

288110



ción de su estructura compleja aunque se opera en medio ácido, ni una sustitución parásita sobre el núcleo C.

Actualmente, se cree, sin desear comprometerse por otra parte en consideraciones teóricas, que la reacción procede según el esquema parcial indicado a continuación:



El procedimiento según la invención se caracteriza, esencialmente, porque se hace reaccionar el 1,1-dicloroéter metílico sobre una colchicina o tiocolchicina, operando en un disolvente apropiado y en presencia de un catalizador elegido en el grupo constituido por el cloruro estánnico y el cloruro de aluminio, se añade después agua y se aísla el producto formado según los procedimientos conocidos.

La reacción puede ser conducida a la temperatura ambiente o en las proximidades de la temperatura ambiente.

2881107



El mejor catalizador parece ser el cloruro estánni-  
co. Sin embargo, el cloruro de aluminio permite obtener  
también rendimientos no despreciables.

5 Como disolventes, se emplean ventajosamente disol-  
vente clorados, preferentemente cloruro de metileno o clo-  
roformo.

10 La reacción dura generalmente entre 1 y 18 horas,  
después de lo cual se descompone con agua el complejo de  
la reacción, y se aísla el derivado formilado por los pro-  
cedimientos usuales, especialmente por extracción con un  
disolvente, como por ejemplo cloruro de metileno, seguida  
por destilación a vacío del disolvente.

15 En el caso de productos difícilmente cristaliza-  
bles, se puede recurrir para su aislamiento a la formación  
de derivados insolubles, tales como semi-carbazona u oxima,  
que se descomponen después por hidrólisis pirúvica, clorhí-  
drica, etc.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pe-  
ro sin limitarla.

20 Ejemplo 1: 1-formil colchicina

Se disuelven 1,02 g de colchicina en 10 cm<sup>3</sup> de  
cloruro de metileno y se añaden 0,8 cm<sup>3</sup> de cloruro estánni-  
co. Se observa la formación de un abundante precipitado  
amarillo y la temperatura se eleva hasta 50° C.

25 Se enfría a la temperatura ambiente y se añaden  
2,5 cm<sup>3</sup> de 1,1-dicloro metiléter. El precipitado cambia  
de color y se vuelve rojo.

30 Se deja en reposo durante 2 horas a la temperatu-  
ra ambiente y, después, se añade agua y cloruro de metile-  
no, se tritura para descomponer el complejo y se extrae



288110

con cloruro de metileno. Se lava con agua y se evapora a vacío hasta sequedad.

5 Se obtienen 1,10 g de l-formil colchicina bruta, que se cristaliza en acetato de etilo (rendimiento: 70 - 80 %), P. F. instantáneo = 250° C.

El producto se presenta en forma de cristales incoloros solubles en cloroformo, poco solubles en acetato de etilo e insolubles en agua y éter.

10 La estructura de la l-formil colchicina ha sido comprobada por el espectro N M R.

Por comparación con numerosos derivados colchínicos, se localizan las funciones  $-N-C \begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$ ,  $OCH_3$  y, sobre todo, los protones en  $C_1$ ,  $C_9$ ,  $C_{12}$  y  $C_{13}$ ,  $C_{16}$ . Con relación a estos productos conocidos, se encuentra en la l-formil colchicina la presencia de dos protones complejos  $C_{12} + C_{13}$  y los protones característicos  $C_9$  y  $C_{16}$ . Por el contrario, ha desaparecido el protón en  $C_1$  que está localizado a 370Hz. Por otra parte, se comprueba un nuevo protón aldehídico a 592 Hz

20	Análisis	: $C_{23}H_{25}O_7N = 427,44$		
	Calculado	: C % 64,62	H % 5,90	N % 3,28
	Encontrado	: 64,4	5,0	3,2

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25

Preparación de la oxima de la l-formil colchicina

Se introducen a la temperatura ambiente, en una solución de 650 mg de sosa en 6 cm<sup>3</sup> de agua:

30	1,1 g de clorhidrato de hidroxilamina
	14,5 cm <sup>3</sup> de etanol



288110

5 g de l-formil colchicina

y la solución amarilla obtenida se deja en reposo durante cuatro horas a la temperatura ambiente. Seguidamente, se vierte en agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se destila a vacío hasta sequedad.

Se redissuelve el residuo en acetato de etilo, se añade éter, se deja en reposo a 0° C durante una hora, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo-éter y se seca.

Se obtienen 4,11 g de oxima de la l-formil colchicina, o sea un rendimiento de 81 %.

El producto se presenta en forma de cristales amarillos solubles en cloroformo, acetona, etanol, ácidos y álcalis diluidos acuosos, muy poco solubles en éter, benceno y agua. P. F. = 190 - 200° C,

$$/d \ /_D^{20} = + 246 \pm 2 \quad (c = 0,5 \%, \text{ en cloroformo})$$

Análisis :  $C_{23}H_{26}O_7N_2 = 442,45$

Calculado : C 62,23      H % 5,92      N % 6,33

Encontrado :      62,4                      6,1                      6,1

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: l-formil tiocolchicina.

Se disuelven 1,19 g de tiocolchicina en 8 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y se añaden 0,8 cm<sup>3</sup> de cloruro estánnico. Se produce una coagulación en masa de la mezcla de reacción, que se vuelve roja, y la temperatura se eleva hasta 50° C. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se añaden 2,5 cm<sup>3</sup> de 1,1-dicloro-metiléter. Se deja reaccio-



283110

nar durante tres horas y se observa un desprendimiento de ácido clorhídrico. Se vierte entonces sobre hielo, se tritura con agua y con cloruro de metilano, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua y con bicarbonato sódico, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad.

Se obtienen 1,21 g de l-formil tiocolchicina, que se purifica por formación de la oxima o de la semicarbazona.

La l-formil tiocolchicina no está descrita en la bibliografía.

a) Oxima de la l-formil tiocolchicina.

Se calientan 2 g de diacetato de sodio anhidro en 30 cm<sup>3</sup> de etanol a reflujo. Se añade 1 g de clorhidrato de hidroxilamina y, después, 500 mg de l-formil tiocolchicina bruta, obtenida precedentemente, y se mantiene a reflujo durante una hora y media.

Se enfría hasta la temperatura ambiente, se añade agua y se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, se filtra y se destila a vacío hasta sequedad.

El residuo obtenido se disuelve en cloruro de metileno, se reduce a pequeño volumen y se añade acetato de etilo.

Se obtienen 400 mg de oxima de l-formil tiocolchicina, P. F. >> 210° C con descomposición, cuyas constantes no varían por cristalización.

El producto se presenta en forma de cristales amarillos, solubles en clorofomo, poco solubles en acetato de etilo e insolubles en agua y éter.



Análisis :  $C_{23}H_{26}O_6N_2S = 458,53$

288110

Calculado : C % 60,24 H % 5,72 N % 6,11 S % 6,99

Encontrado : 60,5 5,9 5,9 6,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

b) Semicarbazona de l-formil tiocolchicina.

Se calientan 400 mg de acetato sódico anhidro en 10 cm<sup>3</sup> de etanol a reflujo, se añaden 200 mg de clorhidrato de semicarbacida y, después, 110 mg de l-formil tiocolchicina bruta, obtenida precedentemente, y se mantiene el reflujo durante una hora y media.

Se hiela, se añade agua, se extrae con cloruro de metileno y se concentra a pequeño volumen. Se filtra con succión la semicarbazona de l-formil tiocolchicina (rendimiento: 80 %) P. F. > 210° C con descomposición.

El producto se presenta en forma de cristales amarillos, poco solubles en cloroformo e insolubles en agua y éter.

Análisis :  $C_{24}H_{28}O_6N_4S = 500,56$

Calculado : C % 57,58 H % 5,63 N % 11,20 S % 6,40

Encontrado : 57,3 5,8 11,2 6,5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 18 de Mayo de 1.962 con el número 898.044, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



288110

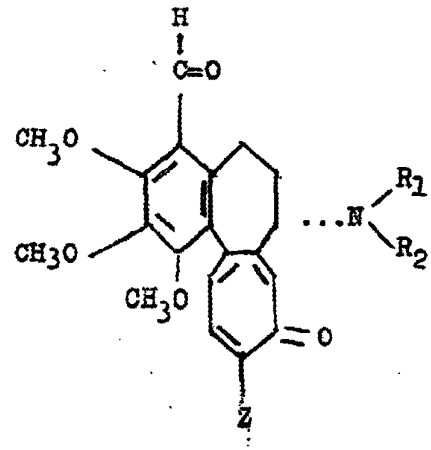
N O T A

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 siguientes:

1º.- Procedimiento de preparación de derivados l-formilados de colchicinas y de tiocolchicinas de la fórmula general:

10



15

20

en la cual  $R_1$  representa hidrógeno o un alcoholo inferior,  $R_2$  un acilo y  $Z$  es un -O-alcoholo, un -S-alcoholo o un -S-alcoholo, caracterizado por que se hace reaccionar el

↓  
O

1,1-dicloro éter metílico sobre una colchicina o tiocolchicina correspondiente, operando en un disolvente apropiado y en presencia de un catalizador elegido en el grupo constituido por el cloruro estánnico y el cloruro de aluminio, y, después, se añade agua y se aísla el derivado l-formilado obtenido.

25

30

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el disolvente empleado es un disolvente



288110

clorado y, especialmente, el cloruro de metileno o cloro-  
fomo.

5 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y  
2, caracterizado por que siendo el producto de partida la  
colchicina, se obtiene la l-formil colchicina.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y  
2, caracterizado por que siendo el producto de partida la  
tiocolchicina, se obtiene la l-formil tiocolchicina.

10 5.- Procedimiento de preparación de derivados  
l-formilados de colchicinas y tiocolchicinas.

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

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid, 17 MAY. 1963

P. A.

Asesor de Embajada  
España