

18 JUN 1964

P.- 26.677.

Nº 851 E



3 01169

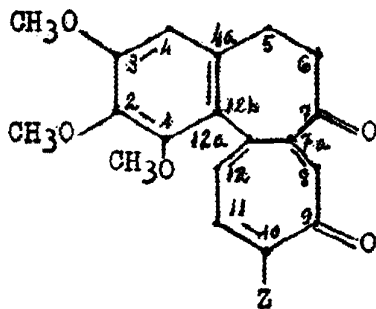
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, - Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS 7-OXO DESACETAMIDO COLCHICICOS".

La presente invención tiene por objeto derivados colchícicos, así como un procedimiento de preparación de estos compuestos.

La invención tiene por objeto, más en particular, los derivados 7-oxodesacetamido colchícicos, de la fórmula general I:



I

- 1 -

5

10



5 en la cual Z representa un resto alcoxilo, amino, alcoholamino o dialcoholamino, estando numerado - aquí el esqueleto fundamental de los derivados colchícicos según el sistema RRJ 3923 de Ring Index, - 2ª edición, 1.960.

Los compuestos preferidos de la nueva - clase de los colchícicos según la invención, son - los derivados siguientes:

- la 7-oxo desacetamido colchicina;
- 10 - la 7-oxo desacetamido colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-metil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-bencil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-etil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-propil colchiceinamida;
- 15 - la 7-oxo desacetamido N-isopropil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-butil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N,N-dimetil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-N-dietyl colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-metil N-etilcolchiceinami
- 20 da;
- la 7-oxo desacetamido N-metil N-bencil colchiceina
- mida;
- la 7-oxo desacetamido N-etil N-isopropil colchicein
- amida.

25 Los nuevos compuestos poseen propiedades - fisiológicas interesantes y pueden servir, además, - para la elaboración de otros derivados de propiedades fisiológicas preciosas. Estos productos y, especial- mente, la 7-oxo desacetamido colchicina, están dota-

30 dos de una acción antimitótica acentuada y, no tienen



do función nitrogenada en posición 7, son relativamente menos tóxicos que los derivados colchílicos ordinarios. Pueden ser utilizados industrialmente en la agricultura para las modificaciones -
5 de la mitosis y para la creación de poliploides, bien sea por esparcimiento de soluciones acuosas o de suspensiones de los productos sobre los suelos cultivados, o bien sea por tratamiento previo de las simientes con los productos puros o diluí-
10 dos en un disolvente o sobre un soporte.

El procedimiento de preparación de estos compuestos, objeto igualmente de la presente invención, se encuentra resumido en el esquema de reacción adjunta.

15 Dicho procedimiento está caracterizado, esencialmente, porque se transforma la N-desacetil colchiceína, II, en N-cloro N-desacetil colchiceína, III, con ayuda de un agente de cloración y, es
20 pecialmente, con ayuda de N-cloro succinimida, se hace reaccionar un agente alcalino sobre el derivado clorado obtenido, se somete la 7-imido desacetamido colchiceína resultante, IV, a una hidrólisis -
25 ácida, se hace reaccionar un diazoalcano y especialmente el, diazometano, sobre el producto hidrolizado, la 7-oxo desacetamido colchiceína V, se obtiene en -
este último caso una mezcla de 7-oxo desacetamido -
colchicina, I, con $Z \cdot OCH_3$, y de 7-oxo desacetamido iso-colchicina, IA, se separan los dos productos y se transforma, llegado el caso, la 7-oxo desaceta-
30 mido colchicina, I, con $Z \cdot OCH_3$, por la acción de

18 JUN 

amoníaco o de la amina elegida, en la 7-oxo desacetamido colchiceínamida deseada.

5 El procedimiento anterior está basado sobre todo en la comprobación inesperada efectuada por la sociedad solicitante como consecuencia de prolongadas investigaciones efectuadas en este terreno, y según la cual es posible transformar la desacetil - colchiceína, II, por cloración, en el derivado N-monoclorado, III, y aislar éste antes de que la reacción prosiga y dé un producto policlorado.

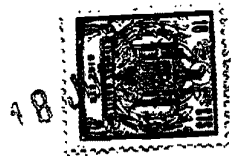
10 Esta monocloración, imprevisible de antemano, se realiza preferentemente por la acción de la N-cloro succinimida actuando en medio ácido, por ejemplo, en ácido acético acuoso. En estas condiciones, la N-cloro desacetil colchiceína, III, apenas formada, cristaliza y no puede sufrir más cloraciones parásitas suplementarias.

20 Para desclorhidratar el derivado clorado, III, se puede emplear una base fuerte, por ejemplo potasa o sosa. Se opera, ventajosamente, en medio alcohólico, por ejemplo en metanol o en etanol.

25 La imino desacetamido colchiceína, IV, - resultante de la desclorhidratación, es un producto relativamente estable; contrariamente a lo que se observa en general en las cetiminas, y puede - pues ser obtenida, a partir del derivado N-clorado con rendimientos satisfactorios.

30 La hidrólisis de la cetimina, IV, se realiza fácilmente con ayuda de un ácido orgánico, por ejemplo, con ácido acético acuoso.

301169



La reacción del producto de hidrólisis, V, con diazometano, se efectúa según los métodos conocidos, en cloruro de metileno y, de preferencia, en presencia de metanol.

5 La mezcla de 7-oxo desacetamido colchicina y de 7-oxo desacetamido iso-colchicina se separa por cristalización fraccionada, por ejemplo, en metanol.

10 La transformación ulterior del derivado - 7-oxo desacetamido colchícico en el derivado amidado, como por ejemplo la transformación de la 7-oxo desacetamido colchicina en la colchiceinamida correspondiente, se obtiene por reacción con amoníaco, con una amina primaria o con una amina secundaria. La -
15 reacción se lleva a cabo, de preferencia, en medio acuoso o metanólico, en los alrededores de los - 20° C.

Bien entendido que la invención comprende los compuestos intermediarios del procedimiento anterior, que considera a título de productos industriales nuevos, y que son:

- a) La N-cloro N-desacetil colchiceína, III;
- b) la 7-imino desacetamido colchiceína, IV;
- c) la 7-oxo desacetamido colchiceína, V.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo I: Preparación de la 7-oxo desacetamido colchicina, compuesto I, con $Z. OCH_3$:

Etapa A: N-cloro N-desacetil colchiceína, compuesto III:

30 301169



Se disuelven 20 g de N-desacetil colchiceína, compuesto II, en 10 cm³ de ácido acético y 200 cm³ de agua, agitando durante 5 minutos a la temperatura ambiente.

5 Seguidamente, se añade una solución de -
8,2 g de N-cloro succinimida en 82 cm³ de ácido -
acético a 60° C, y se agita la mezcla de reacción
durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se -
filtra con succión, se lava con agua, se seca bajo
10 vacío, y se obtienen 17,2 g de N-desacetil N-cloro
colchiceína, compuesto III, P.F. = 170-174°C, /al-
fa/ $\frac{20}{D} = -320^{\circ} + 10$ (c = 0,5%, en cloroformo), que
se utilizan tal cual para la etapa siguiente de la
síntesis.

15 El producto se presenta en forma de agu-
jas insolubles en agua, en ácidos diluidos acuosos,
en éter y en benceno, poco solubles en alcoholes y
solubles en acetona y en cloroformo.

20 Este compuesto no está descrito en la -
bibliografía.

Etapa B: 7-imino desacetamido colchiceí-
na, compuesto IV:

25 Se disuelven 17,2 g de N-cloro N-desace-
til colchiceína, compuesto III, en 85 cm³ de una -
solución de potasa metanólica 2 N y se deja reposar
durante 17 horas a la temperatura ambiente. Seguida-
mente, se añade agua y, después, ácido acético, gota
a gota, hasta pH = 6,5-6,7.

30 Se hiela, se filtra con succión el produc-
to formado, se lava con agua, se empasta con aceto-



na, se seca y se obtienen 12,45 g de 7-imino desacetamido de colchiceína, compuesto IV, P.F. = 130° C (solvato acuoso), que se utilizan tal cual para la continuación de la síntesis.

5 Para el análisis se recristaliza el producto obtenido en metanol y se obtiene un solvato metanólico, punto de fusión 150° C, el cual recristalizado en acetato de etilo, proporciona una muestra que funde a 178° C. Este producto se presenta
10 en forma de agujas insolubles en agua, en éter y en benceno, poco solubles en acetona, solubles en ácidos y álcalis diluïdos acuosos, alcoholes y cloroformo.

15 Análisis: $C_{19}H_{19}O_5N$ = 341,35
Calculado: C% 66,85 H% 5,61 N% 4,10 O% 23,44
Encontrado: 66,8 5,7 3,8 23,7

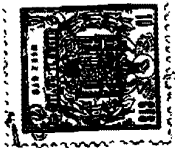
Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapa C: 7-oxo desacetamido colchiceína, compuesto V:

Se disuelven 12,45 g de 7-imino desacetamido colchiceína, compuesto IV, en 125 cm³ de ácido acético diluïdo al 50%, se calienta durante 30
25 minutos a 50° C y se añaden, lentamente, 125 cm³ de agua.

Después de raspar, la 7-oxo desacetamido colchiceína, cristaliza en el medio. Se hiela, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se
30 obtienen 8,7 g de 7-oxo desacetamido colchiceína,

301169



P.F. = 154°C, compuesto V, utilizable sin ninguna otra purificación para la continuación de la síntesis.

El producto obtenido, recristalizado en la mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo, funde a 157°C y se presenta en forma de bastoncillos insolubles en agua, en ácidos y en álcalis diluidos acuosos, en éter y en benceno, poco solubles en acetona, y solubles en alcoholes y en cloroformo.

Análisis:	$C_{19}H_{18}O_6$	=	342,33
Calculado:	C% 66,66	H% 5,30	
Encontrado:	66,6	5,4	

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa D: 7-oxo desacetamido colchicina, -
compuesto I:

Se disuelven 9,2 g de 7-oxo desacetamido colchiceína en 90 cm³ de mezcla de cloruro de metileno y metanol al 50%, se enfría la solución hasta 0°C, y se añaden, en el espacio de 10 minutos, 180 cm³ de una solución al 1% de diazometano en cloruro de metileno.

Se agita durante 1 hora a 0°C, se añaden seguidamente algunas gotas de ácido acético, y se destila hasta sequedad bajo vacío.

Se recoge el producto obtenido en 60 cm³ de una mezcla de cloruro de metileno y metanol (1:3), se destila el cloruro de metileno, se deja reposar 10 minutos, se filtra con succión, se seca



5 y se obtiene una primera tanda de 3,78 g de producto, que se recristaliza en mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo, lo que proporciona 2,93 g de 7-oxo desacetamido colchicina, -
P.F. = 230°C, compuesto I, con Z = OCH₃.

10 El producto se presenta en forma de bastoncillos rectangulares, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluídos acuosos, en éter y en benceno, poco solubles en los alcoholes, solubles en acetona y en cloroformo.

Análisis: C H O = 356,36
 20 20 6
Calculado: C% 67,4 H% 5,66
Encontrado: 67,1 5,7

15 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

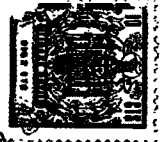
Por cristalización fraccionada de las aguas madres, se aísla en metanol la 7-oxo desacetamido iso-colchicina, P.F. = 190°C, compuesto IA.

20 El producto se presenta en forma de prismas insolubles en agua, en ácidos y en álcalis diluídos acuosos, en éter y en benceno, poco solubles en alcoholes y en acetona, y solubles en cloroformo.

25 Análisis: C₂₀H₂₀O₆ = 356,36
Calculado: C% 67,40 H% 5,66
Encontrado: 67,6 5,7

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

30 Ejemplo II: Preparación de la 7-oxo desa-



5 cetamido colchiceínamida, compuesto I, con $Z = \text{NH}_2$
 100 mg de 7-oxo desacetamido colchicina,
 I, con $Z = \text{OCH}_3$, son tratados bajo agitación en
 5 cm^3 de metanol con 2 cm^3 de amoníaco concentrado
 acuoso, a la temperatura ambiente durante 24 horas.
 Se recogen en cloroformo, se lavan con agua, se se-
 can y se destilan hasta sequedad. El residuo así -
 obtenido está constituido por la 7-oxo desacetami-
 do colchiceinamida, I, con $Z = \text{NH}_2$.

10 Este compuesto no está descrito en la bi-
 bliografía.

Ejemplo III: Preparación de la 7-oxo desa-
 cetamido N-metil colchiceinamida, compuesto I, con -
 $Z = \text{NHCH}_3$.

15 850 mg de 7-oxo desacetamido colchicina,
 I, con $Z = \text{OCH}_3$, disueltos en 25 cm^3 de metanol, -
 son tratados con 25 cm^3 de una solución acuosa de
 monometilamina al 36%.

20 Se dejan bajo agitación durante 18 horas
 a 20°C, se extraen con cloruro de metileno, se la-
 van los extractos con agua y se destilan hasta se-
 quedad. El residuo cristaliza en una mezcla de ace-
 tato de etilo y éter (2:3), se obtiene 490 mg (o
 sea: 57%, P.F. = 213° C. Por recristalización en
 25 mezcla de cloruro de metileno y metanol, se obtie-
 nen 400 mg de producto que funde a 215° C.

Análisis: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N} = 355,38$

30 Calculado: C% 67,59 H% 5,96 N% 3,94
 Encontrado: 67,6 6,0 4,2



El producto se presenta bien en bastoncillos o bien en prismas exagonales de color amarillo, insolubles en agua, en benceno y en éter, poco solubles en etanol y solubles en cloroformo y acetona.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo IV: Preparación de la 7-oxo de acetamido N-bencil colchiceinamida, compuesto I, con $Z = \text{NHCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

Se tratan 120 mg de 7-oxo desacetamido - colchicina, I, con $Z = \text{OCH}_3$, en solución en 5 cm^3 de metanol, con 1 cm^3 de bencilamina. Se deja en reposo durante 48 horas a la temperatura ambiente, se recogen en cloroformo, se lavan con agua, con ácido clorhídrico 0,1 N y con agua, se secan y se destilan hasta sequedad.

El residuo está constituido por la 7-oxo desacetamido N-bencil colchiceinamida:

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

De una manera análoga, empleando otras aminas, como por ejemplo la etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, dimetilamina, dietilamina, metiletilamina, metilbencilamina, etilisopropilamina, se obtienen las 7-oxo desacetamido colchiceinamidas correspondientes, a saber:

- 7-oxo desacetamido N-etil colchiceinamida

- 7-oxo desacetamido N-propil colchiceina

301169



mida.

- 7-oxo desacetamido N-isopropil colchiceinamida;
- 7-oxo desacetamido N-butil colchiceinamida;
- 7-oxo desacetamido N,N-dimetil colchiceinamida;
- 5 - 7-oxo desacetamido N,N-dietil colchiceinamida;
- 7-oxo desacetamido N-metil N-etil colchiceina-
mida;
- 7-oxo desacetamido N-metil N-bencil colchiceina
mida;
- 10 - 7-oxo desacetamido N-etil N-isopropil colchi-
ceinamida.

Esta solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Francia, el día 19 de Junio de 1.963, -
bajo el núm. P.V. 938.630, se acoge a los benefi-
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre -
15 Propiedad Industrial.

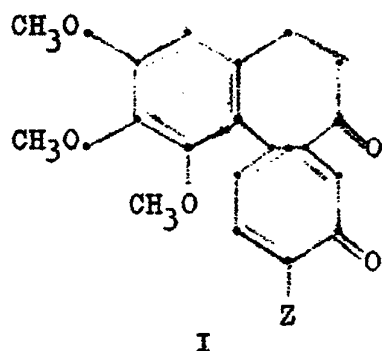
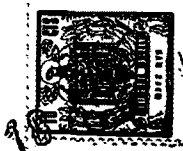
- N O T A -

20 Los puntos de invención propia y nueva -
que se presentan para que sean objeto de esta soli-
citud de Patente de Invención en España, por VEINTE
años, son los siguientes:

25 1.- Un procedimiento de preparación de -
los derivados 7-oxo desacetamido colchícicos, de -
la fórmula general I:

30

301169



5

10

en la cual Z representa un resto alcoxilo y, especialmente metoxilo, un resto amino, alcohilamino o dialcohilamino, y entre estos compuestos, - más en particular:

15

- la 7-oxo desacetamido colchicina;
- la 7-oxo desacetamido colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-metil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-bencil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-etil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-propil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-isopropil colchiceinamida;

20

- la 7-oxo desacetamido N-butil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N,N-dimetil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N,N-dietyl colchiceinamida;

25

- la 7-oxo desacetamido N-metil N-etil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-metil N-bencil colchiceinamida;
- la 7-oxo desacetamido N-etil N-isopropil colchiceinamida;

30

301169



caracterizado principalmente porque se transforma la N-desacetil colchiceína en N-cloro N-desacetil colchiceína con ayuda de un agente de cloración y, especialmente con ayuda de N-cloro succinimida, se hace reaccionar sobre el derivado clorado, obtenido un agente alcalino, se somete la 7-imino desacetamido colchiceína resultante a una hidrólisis ácida, se hace reaccionar un diazoalcano y especialmente el diazometano sobre el producto hidrolizado, la 7-oxo desacetamido colchiceína, se obtiene en este último caso una mezcla de 7-oxo desacetamido colchicina y de 7-oxo desacetamido isocolchicina, se separan los dos productos y se transforma, llegado el caso, la 7-oxo desacetamido colchicina por acción de amoníaco o de la amina elegida en la 7-oxo 7-desacetamido colchiceinamida deseada.

2.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar la N-cloro succinimida sobre la N-desacetil colchiceína en medio ácido, de preferencia en ácido acético acuoso.

3.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1 y 2, caracterizado porque el agente empleado para desclorhidratar la N-cloro desacetil colchiceína es una base alcalina en solución alcohólica.

4.- Procedimiento de acuerdo con el punto 3, caracterizado porque el agente empleado es la potasa metanólica.

5.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1-4, caracterizado porque la hidrólisis de la -

301169



7-imino desacetamido colchiceína se efectúa por la acción del ácido acético acuoso.

5 6.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1-5, caracterizado porque se separa la 7-oxo - desacetamido colchicina de la 7-oxo desacetamido - isocolchicina por cristalización fraccionada en metanol.

7.- Procedimiento de preparación de los derivados 7-oxo desacetamido colchícicos.

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

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

15

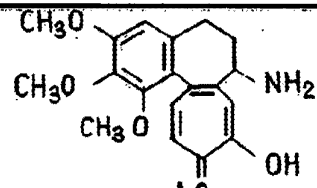
Madrid,

18 JUN 1964

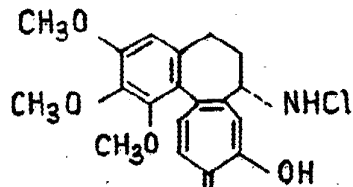
P. A.

Antonio de Eizaguirre
Por Eizaguirre

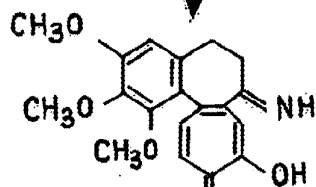
301169



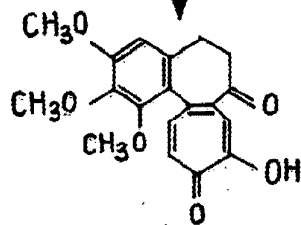
II



III

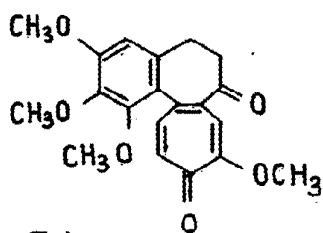


IV

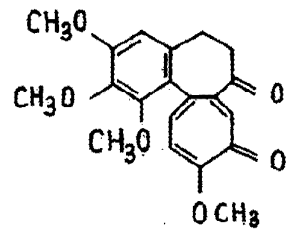


V

301169



IA



I Z = OCH₃

Carls