

247478

402398



Int. Cl.²: C07C/A61K

P.- 50.823

Nº 1427 E

SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C.
 CLASE _____
 SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 3-GLUCOSA-2-IL-3-
 -DESMETIL-TIOLCHICINA (O TIOLCHIGOSIDO) Y DE 2-GLUCOSA-
 -2-IL-2-DESMETIL-TIOLCHICINA"

(Clase Internacional C07d)

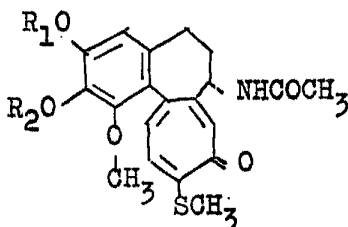
402398

3 JUN 1972



La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de glucósidos derivados de la tiocolchicina.

5 La invención tiene, más precisamente, por objeto un procedimiento de preparación de glucósidos de fórmula general I:



(I)

10

15 en la cual R_1 representa un radical metilo cuando R_2 representa un radical glucosilo o bien R_1 representa un radical glucosilo cuando R_2 representa un radical metilo, es decir de 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina y de 3-glucosa-2-il-3-desmetil-tiocolchicina (o tiocolchicósido).

20 Se conocían ya procedimientos de preparación del tiocolchicósido (compuesto de fórmula I con R_1 = glucosa-2-ilo y R_2 = metilo), principalmente por la patente francesa 1.113.761.

25 Sin embargo, estos procedimientos utilizan como materia prima el colehicósido, que es relativamente poco abundante en los alcaloides del cólchico.

402398

-8



Se ha encontrado ahora un nuevo procedimiento de preparación de los compuestos I, a partir de la tiocolchicina, que presenta la ventaja de emplear como materia de partida la tiocolchicina fácilmente obtenida a partir de la colchicina (véase, por ejemplo, la patente francesa 1.113.761), la cual es más abundante en los alcaloides del cólchico que el colchicósido (aproximadamente 2/3 de colchicina por 1/3 de colchicósido).

Este procedimiento, ilustrado por el esquema adjunto, se caracteriza esencialmente por el hecho de que se hace reaccionar sobre la tiocolchicina, II, el tribromuro de boro, para obtener una mezcla de 1,2-bis-desmetil-tiocolchicina y de 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina, III, que contiene una cantidad preponderante del isómero 2,3-bis-desmetilado, se somete la mezcla a la acción de la acetobromoglucosa en presencia de una base, se hace reaccionar la mezcla de 2-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-tiocolchicina, de 3-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-tiocolchicina y de 2-tetracetoglucosa-2-il-1,2-bis-desmetil-tiocolchicina resultante, IV, con diazometano, y después con una base para obtener una mezcla de 3-glucosa-2-il-3-desmetil-tiocolchicina y de 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina, V, cuyos constituyentes se separan por medios físicos conocidos.

La reacción del tribromuro de boro con la tiocolchicina se efectúa en el seno de un disolvente orgánico que no

402398



reacciona con el tribromuro de boro, principalmente en un disolvente clorado, tal como el cloruro de metileno.

La base, en presencia de la cual se efectúa la condensación de la acetobromoglucosa y de la mezcla de 1,2-bis-
5 -desmetil-tiocolchicina y de 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina, está constituida principalmente por una base terciaria tal como la piridina, trietilamina, una base mineral tal como carbonatos alcalinos o hidróxidos alcalinos.

La condensación de la acetobromoglucosa y de la
10 mezcla de 1,2-bis-desmetil-tiocolchicina y de 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina se lleva a cabo en medio acuoso, en presencia de un disolvente orgánico tal como el dioxano.

La condensación del diazometano con la mezcla de
15 glucósidos acetilados, se efectúa en el seno de un disolvente orgánico o de una mezcla de disolventes orgánicos tal como el metanol y el cloruro de metileno.

Después de la acción de la base, a continuación de la acción del diazometano, se separa de la tiocolchicina que no ha reaccionado y se aísla luego una mezcla de 3-glucosa-2-
20 il-3-desmetil-tiocolchicina y de 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina cuyos constituyentes se separan preferiblemente por cromatografía o cristalización en un disolvente o en una mezcla de disolventes convenientes.

La desmetilación de la tiocolchicina por el tribromuro de boro es una etapa del procedimiento que merece ser
25 señalada, debido a que presenta un carácter particularmente

402398



inesperado.

En efecto, era conocida la desmetilación de la tiocolchicina en posición 1 por el cloruro estánnico o bien en posición 2 por el cloruro de aluminio. Por el contrario, no se conocía ningún procedimiento para desmetilar la tiocolchicina en posición 3, sin afectar al metoxi existente en las posiciones 1 ó 2.

Se ha encontrado ahora que la acción del tribromuro de boro sobre la tiocolchicina proporciona una mayor parte de isómero 2,3-bis-desmetilado y todavía metoxilado en posición 1.

Una consecuencia del predominio del isómero 1 metoxilado, es que este metoxi situado en la posición 1 obstruye por su presencia la función fenol de la posición 2, lo cual hace, por consiguiente, que la glucosación sea relativamente más importante sobre el fenol situado en la posición 3.

El análisis cromatográfico permite, en efecto, constatar que se obtiene 1 parte de isómero glucosilado en posición 3 por cada 2 partes de isómero glucosilado en posición 2, mientras que en el caso en que las 3 funciones hidroxiladas están libres, la glucosación no da más que 20% de isómero glucosilado en posición 3 por frente a 80% de isómero glucosilado en posición 2.

El procedimiento de la presente invención tiene, por tanto, la ventaja de llegar a una mezcla de derivados glu-

402398

3 JUN 1972

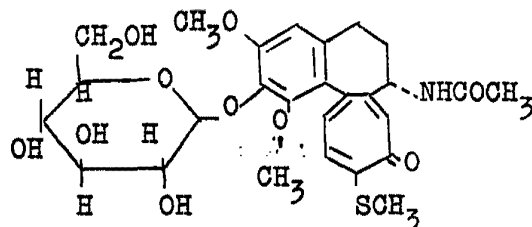


cosilados relativamente más rica en isómero glucosilado en posición 3, es decir en tiocolchicósido.

Además de ello, el procedimiento de la invención permite la desmetilación sin afectar al grupo acetamido.

5 El procedimiento de la invención permite preparar la 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina de fórmula desarrollada:

10



15

Este compuesto está dotado de una interesante actividad anticontractiva.

La 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina se puede presentar en forma de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de calambres, lumbagos, tortícolis, ciáticas, tirones musculares y en el tratamiento de las dismenorreas.

Estas composiciones se pueden utilizar por vía oral o transcutánea. Se pueden presentar en forma de soluciones inyectables, suspensiones inyectables, acondicionadas en am-

25

402398

F 3 JUN.



pollas, en frascos para tomas múltiples, de polvo estériles puestos en solución en el momento de su empleo, en un disolvente apropiado, comprimidos, comprimidos recubiertos, pomadas y cremas.

5 Las formas farmacéuticas tales como: comprimidos, soluciones o suspensiones inyectables, polvos estériles, pomadas y cremas, se preparan según los procedimientos usuales.

10 La 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina, obtenida por el procedimiento de la invención, posee igualmente una actividad antimitótica que permite su empleo en horticultura.

15 Se puede utilizar en agricultura para las modificaciones de la mitosis y la creación de poliploides, bien sea por esparcimiento de las soluciones acuosas ó de las suspensiones sobre los suelos cultivados, o bien sea por tratamiento previo de las semillas con los productos puros o diluídos en un disolvente o sobre un soporte.

20 La 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina, la 1,2-bis-desmetil-tiocolchicina, la 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina, la mezcla de 2-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-tiocolchicina, de 3-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-tiocolchicina y de 2-tetracetoglucosa-2-il-1,2-bis-desmetil-tiocolchicina, obtenidas por el procedimiento de la invención son nuevas.

25 El ejemplo siguiente ilustra la invención aunque sin limitarla.

402398

3 JUN.



Ejemplo: 3-glucosa-2-il-3-desmetil-tiocolchicina y 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina.

Etapa A: Mezcla de 1,2-bis-desmetil-tiocolchicina y de 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina:

5 Se disuelven 12,45 g de tiocolchicina en 125 cm³
de cloruro de metileno, se añade, a -5°C, en 25 minutos, una
solución de 8,7 cm³ de tribromuro de boro en 125 cm³ de clo-
ruro de metileno, se lleva a 25°C, se agita durante 3 horas
a esta temperatura, se añade una mezcla de agua y hielo, se
10 agita durante 10 minutos, se vierte en una solución acuosa
de cloruro sódico, se extrae la fase acuosa con cloruro de
metileno al 30% de etanol, se lavan los extractos orgánicos
con una solución acuosa de cloruro sódico, se secan, se con-
centran a sequedad por destilación a presión reducida y se
15 obtienen 13 g de una mezcla de 1,2-bis-desmetil-tiocolchici-
na y de 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina, que se utiliza como
tal para la etapa siguiente.

Se pueden separar los constituyentes de la mezcla
por cromatografía, obteniéndose aproximadamente 10% de 1,2-
20 bis-desmetil-tiocolchicina y 50% de 2,3-bis-desmetil-tiocol-
chicina.

Etapa B: Mezcla de 2-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-
tiocolchicina, de 3-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-
tiocolchicina y de 2-tetracetoglucosa-2-il-1,2-bis-desmetil-
25 tiocolchicina:



Se disuelven los 13 g de mezcla de 1,2-bis-desmetil-tiocolchicina y de 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina obtenidos en la etapa A en una mezcla de 250 cm³ de agua y 125 cm³ de dioxano, se enfría a +5°C, se añaden 56 cm³ de trietilamina, después, lentamente, 74 g de acetobromoglucosa en solución en 125 cm³ de dioxano, se agita durante 16 horas a 20°C en atmósfera de nitrógeno, se vierte en una solución acuosa de cloruro sódico, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos clorometilénicos con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se secan, se concentra a sequedad por destilación a presión reducida y se obtiene una mezcla de 2-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-tiocolchicina, de 3-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-tiocolchicina y de 2-tetracetoglucosa-2-il-1,2-bis-desmetil-tiocolchicina, que se utiliza como tal para la etapa siguiente.

Etapa C: 3-glucosa-2-il-3-desmetil-tiocolchicina y 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina:

Se disuelve la mezcla de 3-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-tiocolchicina, de 2-tetracetoglucosa-2-il-1,2-bis-desmetil-tiocolchicina y de 2-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-tiocolchicina obtenida en la etapa B en 150 cm³ de metanol, se enfría a +5°C, se añaden 300 cm³ de solución clorometilénica al 2% de diazometano, se agita a +5°C durante 30 minutos, se concentra a 150 cm³ por destilación a presión reducida, se añaden 150 cm³ de solución acuosa 2N de hidróxido sódico, se agita durante 30 minutos, se vierte en agua, se extrae

402398

3 JUN.



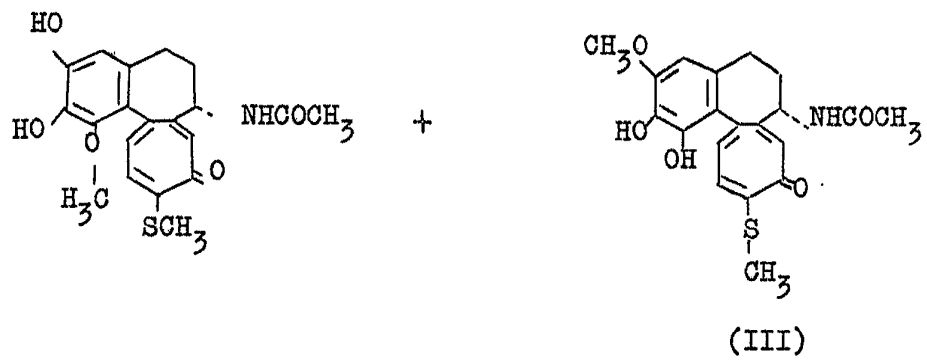
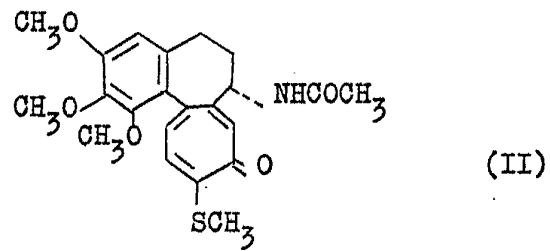
con cloruro de metileno, se lavan los extractos clorometilénicos con agua, se secan, se concentran a sequedad por destilación a presión reducida y se recogen 1,7 g de tiocolchicina procedente de productos que no han reaccionado.

5 Se reúnen las fases acuosas, se saturan con cloruro sódico, se extraen con cloroformo al 40% de etanol, se lavan los extractos orgánicos con una solución acuosa de cloruro sódico, se secan, se tratan con carbón activo, se concentran a sequedad por destilación a presión reducida, se añaden 10 etanol, se elimina por destilación y se obtienen 9,7 g de mezcla de 3-glucosa-2-il-3-desmetil-tiocolchicina y de 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina.

A los 9,7 g de la mezcla anteriormente obtenida, se añade una mezcla de 50 cm³ de etanol y 20 cm³ de cloruro de metileno, se elimina por filtración la materia insoluble, se concentra el filtrado a aproximadamente 20 cm³, se deja 15 reposar, se aísla el precipitado por filtración con succión, se lava con etanol, se seca y se obtienen 3,17 g de 3-glucosa-2-il-3-desmetil-tiocolchicina (o tiocolchicósido) idéntica 20 al compuesto descrito en la patente francesa 1.113.761.

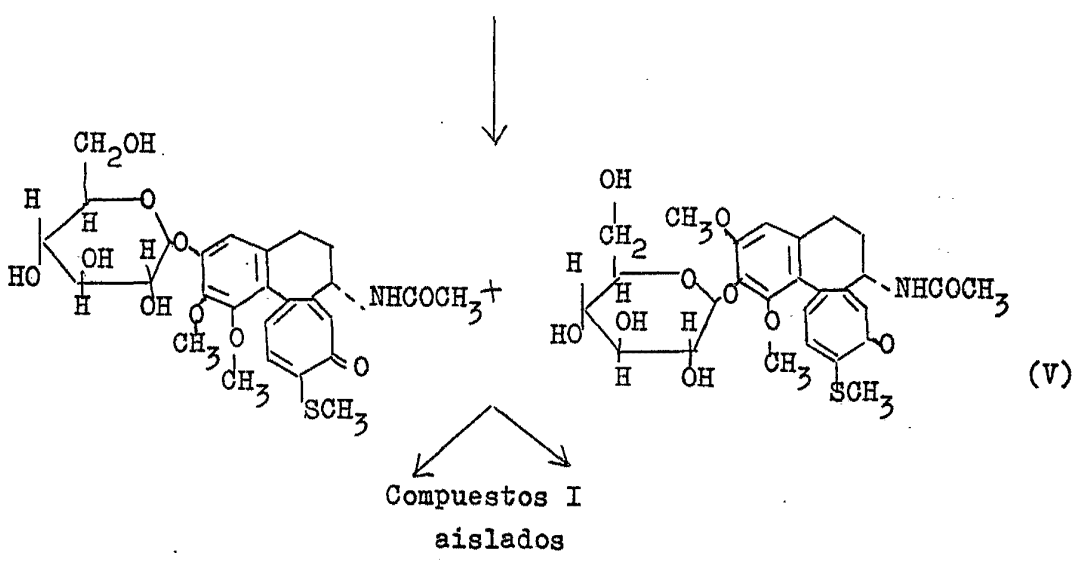
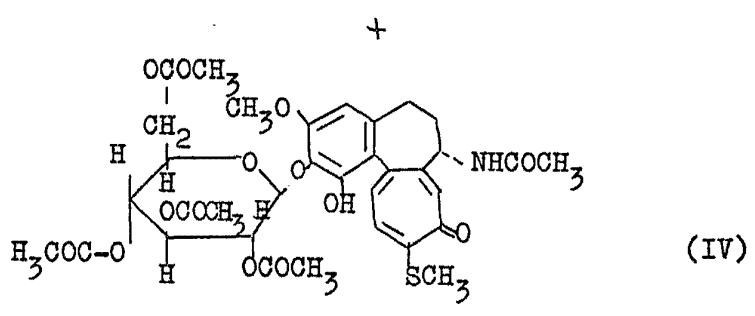
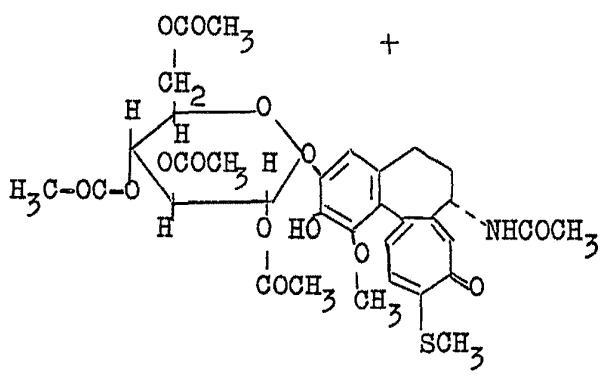
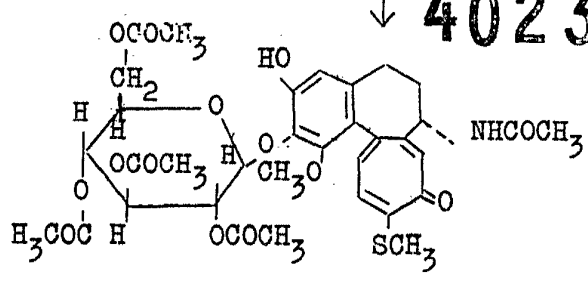
Se concentran a sequedad las aguas madres de la cristalización. Por cromatografía del residuo obtenido, se aísla la 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina.

402398



3 JUN 1968

402398





REIVINDICACIONES

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

- 5 1.- Procedimiento de preparación de 3-glucosa-
-2-il-3-desmetil-tiocolchicina (o tiocolchicósido) y de
2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina, caracterizado por
el hecho de que se hace reaccionar sobre la tiocolchicina
tribromuro de boro, para obtener una mezcla de 1,2-bis-des-
10 metil-tiocolchicina y de 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina que
contiene una cantidad preponderante de isómero 2,3-bis-des-
metilado, se somete esta mezcla a la acción de acetobromo-
glucosa en presencia de una base, se hace reaccionar
la mezcla de 2-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil
15 tiocolchicina, de 3-tetracetoglucosa-2-il-2,3-bis-desmetil-
tiocolchicina y de 2-tetracetoglucosa-2-il-1,2-bis-desmetil-
-tiocolchicina resultante con diazometano, y seguidamente
con una base para obtener una mezcla de 3-glucosa-2-il-3-
-desmetil-tiocolchicina y de 2-glucosa-2-il-2-desmetil-tio-
20 colchicina, de la cual se separan los constituyentes.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado por el hecho de que se hace reaccionar sobre la tiocolchi-
cina tribromuro de boro para obtener una mezcla de 1,2-bis-desme-
til-tiocolchicina y de 2,3-bis-desmetil-tiocolchicina que contiene

402398

3 JUN



cantidad preponderante de isómero 2,3-bis-desmetilado.

3.- Procedimiento de preparación de 3-glucosa-
-2-il-3-desmetil-tiocolchicina (o tiocolchicósido) y de
2-glucosa-2-il-2-desmetil-tiocolchicina.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas
por una sola de sus caras.

Madrid, 3 JUN. 1972

P.A.
Alberto de Lizasoain
Por Poderes