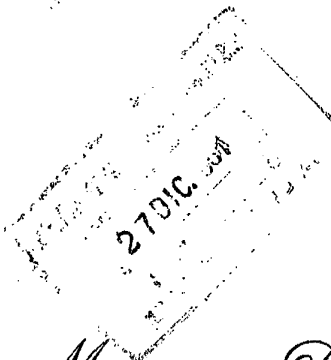


PATENTE DE INVENCION

Case 1474



273268

Memoria Descriptiva

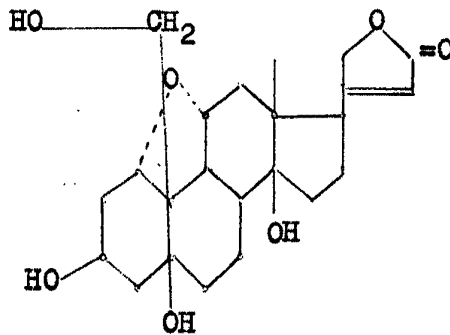
sobre:

" Procedimiento de obtención de monoanhidro-ouabagenina "

Solicitante: S A N D O Z, A. G. entidad suiza,
residente en BASILEA, Suiza

Este invento se refiere a un nuevo
epoxi-esteroide y a un procedimiento para su ob-
tención.

Este invento proporciona monoanhidro-
ouabagenina de fórmula I,



I

Los nombres variantes para el compuesto I son 1α , 11α -epoxi- 3β , 5,14,19-tetrahidroxi-carden-(20,22)-olida y 1α , 11α -epoxi-estrofantidol.

5. Este invento proporciona además un procedimiento para la obtención del compuesto I caracterizado por tratarse 1,19-isopropilideno-ouabagenina o ouabaina, con una solución alcohólica acuosa de ácido clorhídrico. El compuesto I puede obtenerse además de acuerdo con este invento, separando agua de la ouabagenina con una solución alcohólica acuosa de ácido clorhídrico.

10.

El procedimiento de acuerdo con este invento puede realizarse, por ejemplo, del modo siguiente: Se calienta a reflujo durante 30 a 60 minutos 1,19-isopropilideno-ouabagenina, en alcohol acuoso que contenga ácido clorhídrico 0,05 N. La solución se evapora a sequedad en vacío y luego se procede con ella de modo conocido.

15.

20.

El compuesto I puede obtenerse tam-



-3- 273268

bién separando agua de la ouabagenina calentando a reflujo durante 30 minutos a una hora con ácido clorhídrico de 0,05 a 1 N.

5. El compuesto I puede además obtenerse eliminando agua del glicóxido ouabaina, calentando a reflujo durante 30 minutos con ácido clorhídrico 0,05 N. Se ha comprobado anteriormente, que la separación de agua en el caso de ouabaina o 1,19-isopropilideno-ouabagenina en un medio ácido, se realizaba en la posición 5, de tal modo que no debía esperarse que los compuestos antes citados proporcionaran el compuesto I al tratarse con ácido clorhídrico diluido en alcohol acuoso.

10. Debe observarse que el compuesto I contiene un grupo epóxido en la posición 1,11 (característica nueva en los esteroides) y un grupo hidróxido en la posición 5; la presencia del grupo epóxido proporciona la posibilidad de obtener corticoesteroides con una función oxígeno en la posición 11, y un doble enlace en la posición 1, mientras que el grupo hidróxido hace posible la obtención de $\Delta^{1,4}$ -3-keto-esteroides.

15. El compuesto I puede usarse como compuesto intermediario para la síntesis de esteroides terapéuticamente activos, que se caracterizan por un radical hidroxilo en la posición 3,5 y 14, y un anillo insaturado 5-lactona, en la posición 17. El radical epoxi en la posición 1,11, diferencia el compuesto I del estrofantidol.

20. Por degradación con ozono, del com-

25.

30.



5. puesto I puede obtenerse un compuesto que contenga una cadena lateral ketónica, típica de los corticoesteroides. Por degradación con permanganato potásico del derivado diacetílico del compuesto I, puede introducirse el radical ácido etiánico presente en los corticoesteroides quimioterapéuticamente activos.

10. En los ejemplos no limitativos siguientes, todas las temperaturas se indican en grados C. Los puntos de fusión están corregidos.

EJEMPLO 1 - Monoanhidro-ouabagenina; o sea (1 α , 11 α -epoxi-3 β , 5,14,19-tetrahidroxicarden-(20,22)-olida); 1 α , 11 α -epoxiestrofantidol, de 1,19-isopropilideno-ouabagenina.

15. Se hierven con reflujo 6 g de 1,19-isopropilideno-ouabagenina, de un punto de fusión de 282-288°, con 600 cc de etanol al 96%, que contengan 3,5 cc de ácido clorhídrico (= ácido clorhídrico 0,05 N) durante una hora, la mezcla se evapora a continuación a sequedad en vacío y el residuo se cristaliza en metanol/éter. Se obtienen 1,90 g de monoanhidro-ouabagenina cristalina con un punto de fusión de 262-275°. Después de recristalización en metanol/éter se obtienen agujas de un punto de fusión de 274-275°, (descomposición) ó 306-316° (descomposición) (bloqueo Kofler);

25. $(\alpha)_D^{22} = +46^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,467 en metanol). Una solución en metanol/cloroformo no proporciona color amarillo con tetranitrometano. El espectro infra-

30.



rojo (KBr), bandas aproximadamente a 2,93 μ (OH), 5,54 μ y 5,76 μ (C=O, anillo butenolida), 6,20 μ (C=C, anillo butenolida).

5. La cromatografía del líquido madre (2,3 g) en 69 g de Al₂O₃ proporciona otros 396 mg de monoanhidro-ouabagenina cristalina.

EJEMPLO 2 - Monoanhidro-ouabagenina de la ouabagenina.

10. Se hacen hervir con reflujo durante 30 minutos, 104 mg de ouabagenina de un punto de fusión de 240-250° (pura por cromatografía en papel) con 5 cc de etanol al 96% que contengan 0,03 cc de ácido clorhídrico concentrado. El residuo que queda después de la evaporación en vacío proporciona 44 mg de monoanhidro-ouabagenina cristalina, de un punto de fusión de 270-276° (descomposición) en metanol/éter. Por el punto de fusión mezclado y la cromatografía en papel se observa que este compuesto es idéntico al del ejemplo 1.

20. EJEMPLO 3 - Monoanhidro-ouabagenina de la ouabaina.

25. Se someten a reflujo 1,0 g de ouabaina (punto de fusión 184-187° pura por cromatografía en papel) con 50 ml de solución en etanol al 96%, de 0,3 cc de ácido clorhídrico concentrado, durante 30 minutos. Después de evaporación a sequedad y ulterior secado del residuo por evaporación con benceno, se obtienen 0,95 g de producto bruto. La cromatografía en papel acusa la presencia de monoanhidro-ouabagenina idéntica a la de los Ejemplos 1 y 2.
- 30.

27 DIC



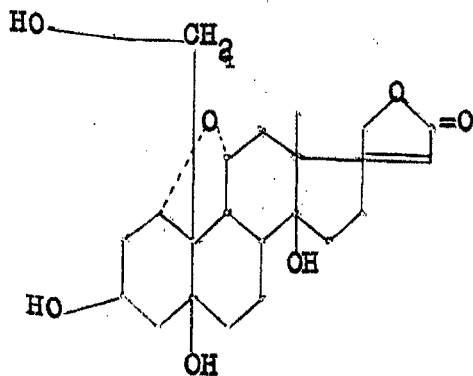
-6- 273268

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

5. modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 29 de Diciembre de
10. 1.960, nº 14.532 acogiéndose, 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 DE OBTENCION DE MONOANHIDRO-OUABAGENINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

20. 1ª - Procedimiento de obtención de monoanhidro-ouabagenina, caracterizado por ajustarse ésta a la fórmula I y por tratarse ouabaina con una solución alcohólica acuosa de ácido clorhídrico.



I

273268

-7-



5. 2ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado por ajustarse el producto a la fórmula I, y por tratarse 1,19-isopropilideno-ouabagenina con una solución alcohólica acuosa de ácido clorhídrico.

10. 3ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado por ajustarse el producto a la fórmula I y porque se elimina agua de la ouabagenina con una solución alcohólica acuosa de ácido clorhídrico.

4ª - Procedimiento de obtención de monoanhidro-ouabagenina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

916 1961

S. A. N. D. O. Z. A. G.
GÓMEZ ACEBO Y MODET