

PATENTE DE INVENCION

Caso 1475. 37/MR

273269

27 DIC.



## Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de obtención de 11-acetoxi- $\Delta$ <sup>1,4</sup> -  
" -3-keton\*.

*Solicitante:* SANDOZ, A.G.  
entidad suiza, residente en:  
BASILEA, Suiza.

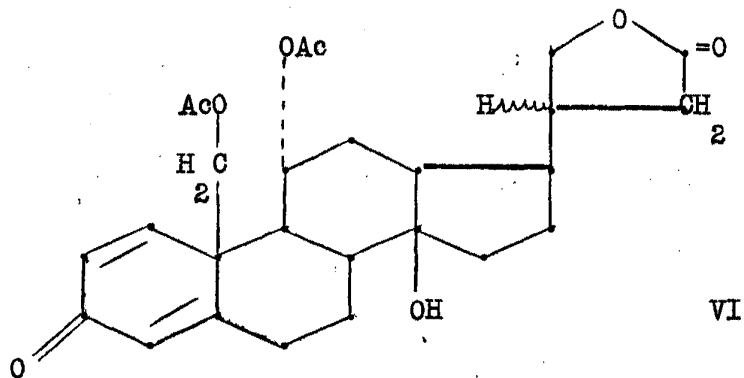
Este invento se refiere a un nuevoll-  
acetoxi- $\Delta$ <sup>1,4</sup> -3-keton de la serie corticoesteroi  
de y a un procedimiento para su obtención.

5. Este invento proporciona 3-oxo-14-hi-  
droxi-11  $\alpha$  ,19-diacetoxi-cardadien-(1,4)-olida de



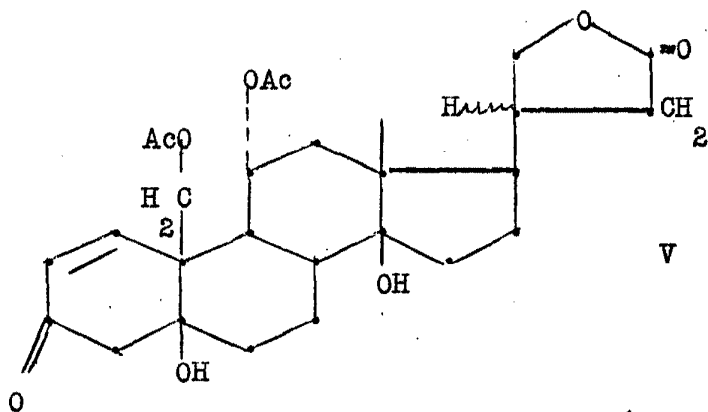
la fórmula VI.

273269



Este invento proporciona también un procedimiento para la obtención de compuesto VI, caracterizado porque el radical 5-hidroxi de 3-oxo-5,14-dihidroxi-11  $\alpha$ , 19-diacetoxi-carden-(1)-olida de fórmula V

5.

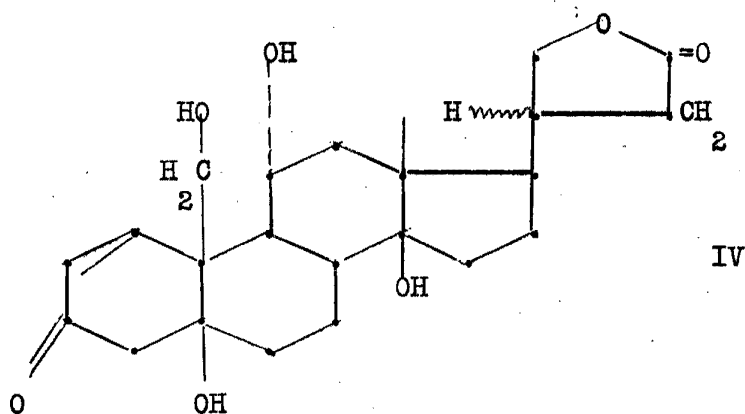


se excinde con ácido acético glacial.

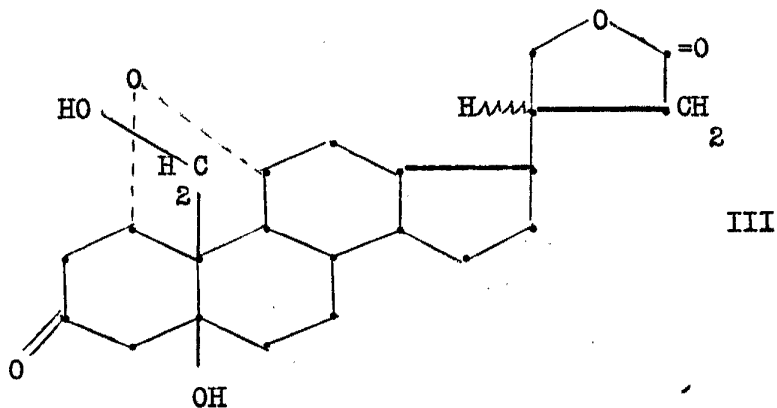


273269

El compuesto V puede obtenerse acetilando 3-oxo-5,11 $\alpha$ -14,19-tetrahidroxi-carden-(1)-olida de fórmula IV.



5. El compuesto V puede obtenerse también acetilando 3-oxo-1 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -epoxi-5,14,19-trihidroxi-cardanolida de la fórmula III.

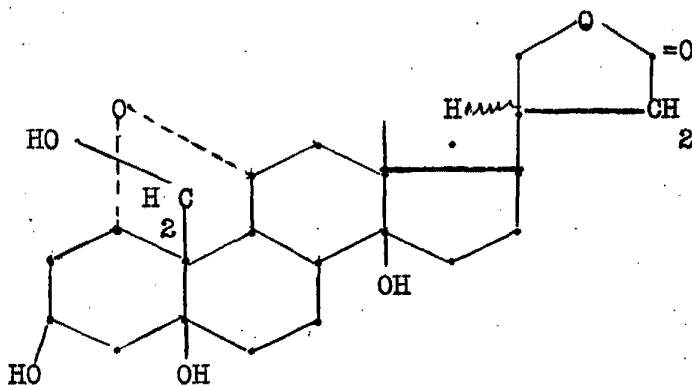




273269

La acetilación de una mezcla de compuestos III y IV proporcionará también, como es natural, el compuesto VI deseado, y este procedimiento también forma parte del presente invento.

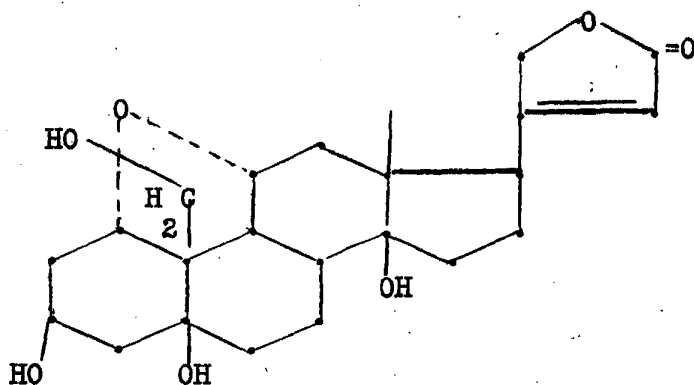
5. Los compuestos III y IV pueden obtenerse por deshidrogenación selectiva de 1  $\alpha$ , 11  $\alpha$  -epoxi-3  $\beta$ , 5, 14, 19-tetrahidroxi-cardanolida II.



10. El compuesto II puede obtenerse por hidrogenación catalítica de monoanhidro-ouabagenina (es decir 1  $\alpha$ , 11  $\alpha$  -epoxi-3  $\beta$ , 5, 14, 19-tetrahidroxi-carden-(20:22)-olida, o 1  $\alpha$ , 11  $\alpha$  -epoxi-estrofantidol) de la fórmula I.



273269



I

- El compuesto VI contiene un radical que es característico de un gran número de corticosteroides terapéuticamente activos y, por sí mismo, acusa algunas propiedades minerales cortisoidales y glucocortisoidales. Por ejemplo la estructura  $\triangle^{1,4}$ -3-keton del anillo A es característica de la serie prednison. El compuesto VI ha de usarse también como compuesto intermedio en la producción de cortisoidas análogas, quimioterapéuticamente interesantes.
- 5.
10. La monoanhidro-ouabagenina I puede obtenerse tratando la ouabaina, es decir 1,19-isopropilideno-ouabagenina, con ácido clorhídrico diluido en alcohol acuoso, o excindiendo agua de la ouabagenina, en las mismas condiciones.
15. El compuesto VI puede obtenerse, por

273269



ejemplo, del modo siguiente: El compuesto I se hidrogena catalíticamente, por ejemplo con platino en ácido acético glacial, para formar el compuesto II que luego se deshidrogena selectivamente, por ejemplo

5. con 0 -Pt en acetona acuosa, obteniéndose una mezcla del producto principal IV y el subproducto III. La mezcla se convierte luego en compuesto V por acetilación, por ejemplo con anhídrido del ácido acético-piridina. Por ebullición con ácido acético glacial durante 30 minutos, el radical 5-hidroxi del compuesto V se excinde selectivamente, obteniéndose el compuesto VI deseado.

En los ejemplos no-limitativos siguientes, todas las temperaturas se indican en grados centígrados. Los puntos de fusión estan corregidos.

Ejemplo

(I) Dihidro-monoanhidro-ouabagenina  
de monoanhidro-ouabagenina.

Una solución de 600 mg de monoanhidro-ouabagenina de un punto de fusión de 306-316° en 30 cc de ácido acético glacial se hidrogena con 165 mg de PtO .H O a 22°. La absorción de hidrógeno (156 cc de H )  
2 2 2

20. cesa al cabo de una hora. La reacción de Kedee es negativa. Esta reacción se realiza como sigue: Una solución de 0,02-0,05 mg de compuesto en 0,01 cc de metanol se coloca a gotas sobre un papel de filtro y se rocía con una solución de 2 g de ácido 3;5-dinitrobenzoico en 100 cc de metanol y 5,6 g de hidróxido potásico en 100 cc de agua. En el caso de una reacción

25. positiva, la mancha se transforma en azul. Después de

30.

273269



- filtrar la solución para eliminar el catalizador de platino, y de evaporar el filtrado en vacío, el residuo se recoge en cloroformo/etanol (3:1); se lava con solución 2N de carbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto bruto (598 mg) proporciona 535 mg de cristales y funde de 223-231° de metanol/éter. Después de recristalización, prismas que tienen un doble punto de fusión de 230-234°/253-259°;  $(\alpha_D^{24}) = +31,5^\circ +2^\circ$  (c = 1,303 en metanol). Rf = 0,59 en cromatografía en papel utilizando el sistema agua/butanol (9 horas); las manchas se hicieron visibles por desarrollo o revelado con solución al 20% de cloruro de antimonio en cloroformo. El compuesto es transparente para los rayos ultravioletas. Espectro IR bandas (KBr) aproximadamente a 2,9  $\mu$  (OH) y 5,63  $\mu$  (C=O,  $\gamma$ -lactona).
- 5.
- 10.
- 15.

La monoanhidro-ouabagenina usada como material de partida se produce como se describe en la Solicitud de patente no.

20.


(II) Tratamiento de la dihidro-monoanhidro-ouabagenina con O Pt, luego con anhídrido acético-piridina.

Una solución de 585 mg de dihidro-monoanhidro-ouabagenina, de un punto de fusión de 230-234°, en 100 cc de acetona y 80 cc de agua redestilada, se sacude con platino que se ha preparado recientemente partiendo de 240 mg de PtO<sub>2</sub> .H<sub>2</sub>O por hidrogenación, y se agita durante 19 horas en atmósfera de oxígeno. La mezcla se filtra luego a

25.

30.

273269 27 DIC. 1961



- través de una capa de tierra de diatomeas (Celite No. 535) y se evapora. El producto bruto (646) mg acusa por lo menos 4 manchas en la cromatografía en capa delgada (sistema cloroformo + 2% de metanol). Se
5. deja reposar junto con 8,5 cc de piridina que contengan 6,5 cc de anhídrido acético, durante horas a 35°. El tratamiento corriente con cloroformo proporciona 686 mg de producto bruto coloreado en marrón que muestra las tres manchas marcadas A, B y C, en la
10. cromatografía en capa delgada (sistema cloroformo + 12% de metanol). Se cromatografía en 30 g de gel de sílice. Para los fines de lavado se utilizan 60 cc de disolvente por fracción.

- Las fracciones 1-10 (eluidas con cloroformo y cloroformo/metanol (99:1)) proporcionan solamente trazas de material amorfo, y la mancha A que no puede identificarse.
- 15.

- Las fracciones 11 y 12 (eluidas con cloroformo/metanol (98:2)) proporcionan 53 mg de mezcla amorfa. La fracción 13 (48 mg eluida con cloroformo/metanol (98:2)) contiene la mancha B (valor Rf 0,56) de acuerdo con la cromatografía en capa delgada, y proporciona 35 mg de un subproducto, di-O-acetil-dihidro-monoanhidro-ouabegenina, en
20. agujas que funden a 219-228°, de metanol/éter. El punto de fusión mezclado, la cromatografía en capa delgada, el espectro ultravioleta (transparente) y el espectro IR, confirman la estructura del material.
- 25.

30. Las fracciones 14-21 (eluidas con cloro-

27 DIC 1954  
273269

formo/metanol (98:2)] proporcionan 139 mg de mezcla amarga que todavia contiene la mancha B.

Las fracciones 22-30 [323 mg eluidas con cloroformo/metanol (97:3)] contienen la mancha C

5. (valor Rf 0,28) de acuerdo con la cromatografía en capa delgada. El hecho de que la mancha C es la  $\Delta^1$ -3-ketona V se confirma por el espectro ultravioleta:

$\lambda_{max} = 232 \text{ m}\mu$ ;  $\log \zeta = 3,95$  y  $\lambda_{max} = 316 \text{ m}\mu$ ;  $\log \zeta = -1,60$  (etanol). Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) bandas a 2,78  $\mu$  y 2,88

10.  $\mu$  (OH); 5,65  $\mu$  (C=O, lactona); 5,77  $\mu$  (C=O, acetileno); 5,96  $\mu$  (C=O,  $\Delta^1$ -3-ketona); 6,21  $\mu$  (C=C,  $\Delta^1$ -3-ketona) y 8,13  $\mu$  (C-O-C, acetato).

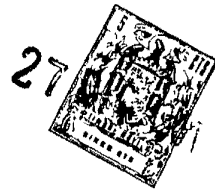
El tratamiento de la dihidro-monoanhidro-ouabagenina con 0 Pt en acetona/agua se repitió

15. con objeto de determinar en que etapa se eliminaba el grupo epóxido. Una solución de 26 mg de dihidro-monoanhidro-ouabagenina en 8 cc de acetona que contiene 6 cc de agua redestilada se sacude en atmósfera de oxígeno durante 24 horas con Pt, que se ha pre-

20. parado recientemente partiendo de 15 mg de PtO<sub>2</sub> por hidrogenación. La mezcla se filtra a continuación a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite no.535) y se evapora. Al desarrollar la cro-

25. matografía en capa delgada del producto bruto, se obtienen dos manchas: Bandas de espectro IR (KBr) a 2,91  $\mu$  (OH); 5,68  $\mu$  C=O, lactona); 5,84  $\mu$  (C=O, ketona de seis anillos) 5,99  $\mu$  (C=O,  $\Delta^1$ -3-ketona) y 6,21  $\mu$  (C=C,  $\Delta^1$ -3-ketona, débil). Espectro ultravioleta:  $\lambda_{max} = 238 \text{ m}\mu$ ;  $\log \zeta = 3,69$  y resalto a

30. 295-320  $\text{m}\mu$ ;  $\log \zeta_{max} = 1,74$  (etanol). Del valor  $\zeta$  del



273269

máximo de 236 mμ, puede verse que el producto bruto consiste aproximadamente en 45% de α, 11 η -epoxi-3-ketona III saturada y aproximadamente 55% de 11 η -hidroxi-  $\triangle^1$  -3-ketona IV.

5. (III) 1-acetoxi-  $\triangle^{1,4}$  -3-ketona de 11 η hidroxi-  $\triangle^1$  -3-ketona.

230 mg de  $\triangle^1$  -3-ketona amorfa (mancha C)

se calientan a reflujo con 10 cc de ácido acético glacial durante 30 minutos. La mezcla se evapora a continuación y el residuo se recoge en cloroformo y se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite no. 535) y se evapora. El producto bruto (239 mg) proporciona 178 mg de cristales y funde de 202-216° de acetona/éter. Después de recristalización en acetona/éter, se obtienen prismas del compuesto VI de un punto de fusión de 201-215°; (α)<sub>D</sub><sup>21</sup> = +22° ± 1,5° (c = 1,765 en cloroformo). Espectro ultravioleta, λ<sub>max</sub> = 243 mμ; log ε = 4,18 y 330 mμ; log ε = 1,67 (etanol). En el espectro infrarrojo (CH Cl)

10. bandas a 2,73 μ (OH); 5,65 μ (C=O, lactona); 5,76 μ (C=O, acetilo); 6,01 μ (C=O,  $\triangle^{1,4}$  -3-ketona; 6,15 μ y 6,23 μ (C=C,  $\triangle^{1,4}$  -3-ketona) y 8,08 μ (C-O-C, acetato).

15. N O T A

20. 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 este invento

25. 30.

273269



- se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza, de fecha 29 de diciembre de 1960, bajo el número 14533/60, 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 OBTENCIÓN DE 11-ACETOXI- $\Delta^{1,4}$ -3-KETON"; caracterizándose por lo siguiente.
- 5.
10. 1ª.- Procedimiento de obtención de 11-acetoxi- $\Delta^{1,4}$ -3-ke-ton, caracterizado porque el radical 5-hidroxi de 3-oxo-5,14-dihidroxi-11 $\alpha$  19-diacetoxi-carden-(1)-olida se excinde con ácido acético glacial.
15. 2ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque 3-oxo-5,14-dihidroxi-11 $\alpha$  ,19-diacetoxi-carden-(1)-olida se obtiene acetilando 3-oxo-5,11 $\alpha$  ,14,19-tetrahidroxi-carden-(1)-olida.
20. 3ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque 3-oxo-5,11 $\alpha$  ,14,19-tetrahidroxi-carden(1)-olida se obtiene acetilando 3-oxo-1 $\alpha$  ,11 $\alpha$  -epoxi-5,14,19-trihidroxi-cardanolida.
25. 4ª.- Procedimiento según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 2. y 3. caracterizado porque 3-oxo-5, 11 $\alpha$  14,19-tetrahidroxi-carden-(1)-olida o 3-oxo-1 $\alpha$  ,11 $\alpha$  -epoxi-5,14,19-trihidroxi-cardanolida se obtienen por
30. deshidrogenación selectiva de 1 $\alpha$  ,11 $\alpha$  -epoxi-



5. 5ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 4ª, caracterizado porque 1 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ ,5,14,19-tetrahidroxi-cardanolida se prepara hidrogenando catalíticamente 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ ,5,14,19-tetrahidroxi-carden-(20:22)-olida.

6ª.- Procedimiento de obtención de 11-acetoxi  $\triangle$ <sup>1,4</sup>-3-eton; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria

Madrid,

S A N D O Z, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODER

27 DIC. 1951

