

35538 113

PATENTE DE INVENCION

=====
Case 2701. 37/KU/MK.



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para preparar derivados
del ácido cassénico racémicos".

.==.==.==.==.==.

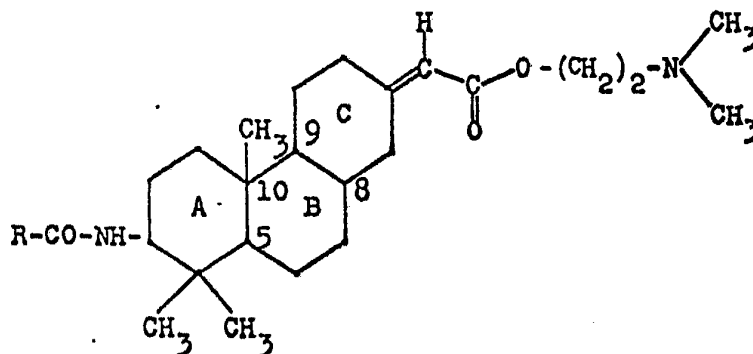
Solicitante: SANDOZ, A.G. entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

.==.==.==.==.==.

La presente invención se relaciona con un
procedimiento para preparar derivados del ácido ca-
ssénico racémicos.

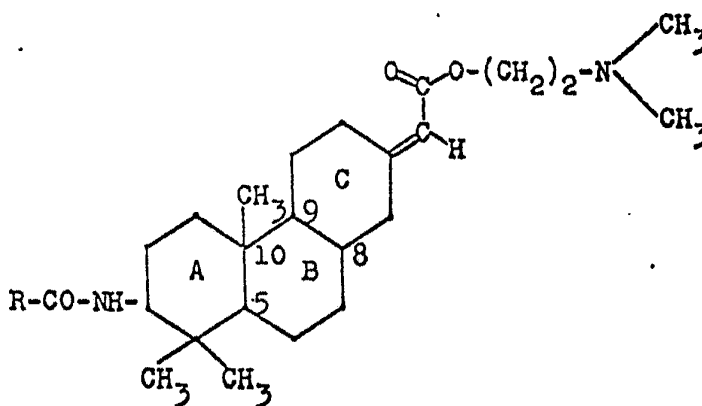
La presente invención proporciona compues-
5. tos de la fórmula Ia.

30



Ia

y los compuestos correspondientes de fórmula Ib,



Ib

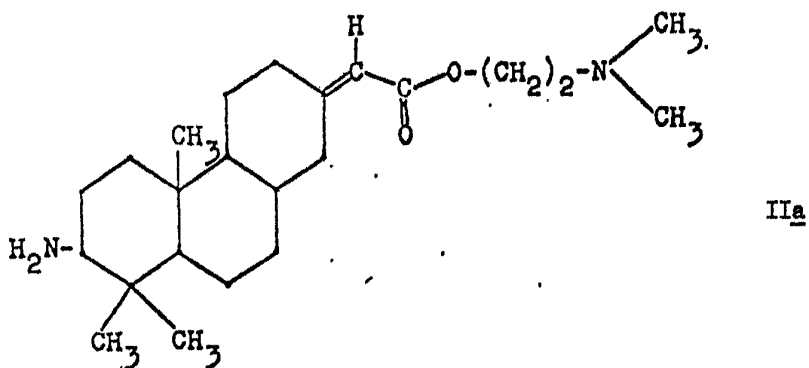
en cuyas fórmulas R significa un radical piperidino-metilo, piperidino-etilo o D-glucopentahidroxi-pentilo,

y sus sales de adición de ácido.

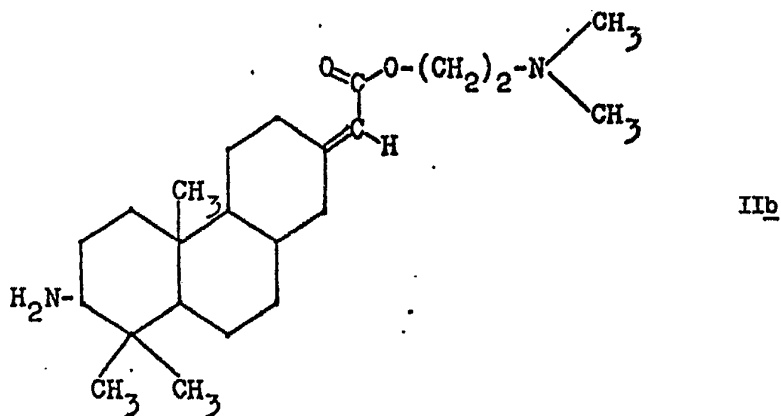
- 5 En las fórmulas Ia, Ib y en las fórmulas siguientes los anillos A, B y C están unidos entre sí por un enlace trans, es decir el radical metilo en la posición 10 está en una posición trans con relación al átomo de hidrógeno en la posición 5, y los dos átomos de hidrógeno en las posiciones 8 y 9 están en una posición trans el uno con relación al otro; el átomo de hidrógeno en la posición 9 también está en una posición trans con relación al radical metilo en la posición 10. Además, el substituyente en la posición 3 está en la posición ecuatorial.
- 10



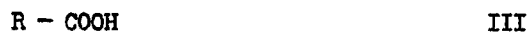
La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmulas generales Ia y Ib y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IIa,



5 o el compuesto correspondiente de fórmula general IIb,



con un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula general III,



en la que R tiene el significado arriba indicado.

Entre los derivados funcionales reactivos adecuados quedan incluidos los anhídridos y azidas de ácido, y el producto de la reacción del ácido con dicitlohexilcarbodiimida.



Según un método preferido del procedimiento se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IIa o IIb en un disolvente inerte con un anhídrido mixto de un ácido de fórmula general III' ,



5 en la que R' significa el radical piperidino-metilo o el radical piperidino-etilo, y ácido benzoico, con la adición de una solución diluida de sosa cáustica. A continuación se aísla y purifica el producto de la condensación mediante los métodos convencionales, por ejemplo mediante cristalización, reprecipitación o cromatografía.

10 Según otro método preferido del procedimiento, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IIa o IIb con lactona de ácido D-glucónico mientras se calienta y en ausencia de humedad. El producto de la reacción resultante se purifica a continuación, por ejemplo mediante métodos de distribución, preferentemente mediante cromatografía de distribución.

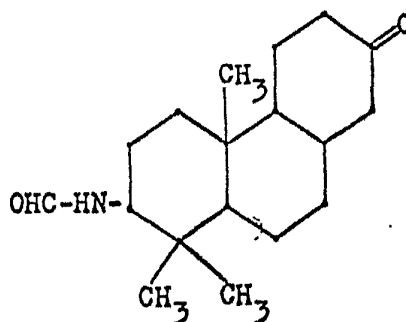
15 Los compuestos de fórmulas generales Ia y Ib , que se obtienen en la forma de sus racematos, pueden convertirse en sales de adición de ácido que son cristalinas a temperatura ambiente, haciendo reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Los ácidos 20 adecuados incluyen los ácidos orgánicos tal como el ácido fumárico, maleico, tartárico y metanosulfónico, o ácidos inorgánicos, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico.

La producción de los compuestos de fórmulas Ia y Ib de acuerdo con el invento implica el uso de los siguientes materiales iniciales 25 hasta ahora desconocidos:



30 1969!

7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahido-2(3H)-fenantrona de fórmula IX,



IX

éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico de fórmula IIa,

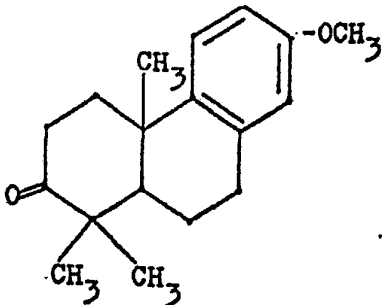
5 éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico de fórmula IIb,

y los halohidratos de los anhídridos mixtos de un ácido de fórmula general III', en la que R' tiene el significado arriba indicado, y del ácido benzoico.

10 Los compuestos arriba indicados y su preparación también forman parte de la presente invención. A continuación se exponen procedimientos para la preparación de los compuestos, dándose mayores detalles en los Ejemplos específicos.

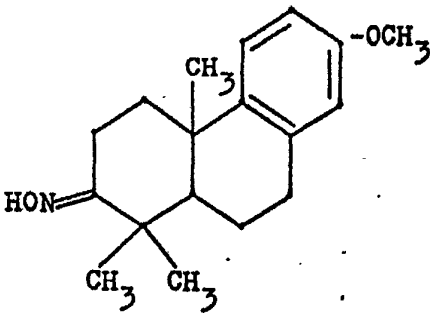
15 1. 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahido-2(3H)-fenantrona (fórmula IX)

a) Se hace reaccionar 7-metoxi-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-2(1H)-fenantrona de fórmula IV



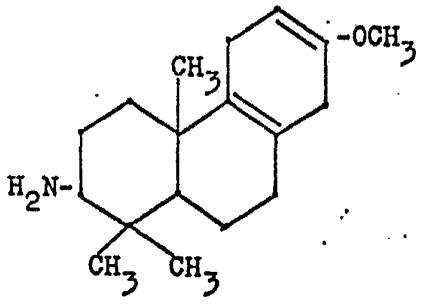
IV

con hidroxilamina para dar 7-metoxi-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-2(1H)-fenantrona-oxima de fórmula V,



V

5 ésta se reduce con litio y alcohol en amoníaco líquido, con lo cual se hidrogena parcialmente el anillo aromático y se reduce el radical oximino al radical amino, proporcionando 2-amino-7-metoxi-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidro-fenantreno de fórmula VI,

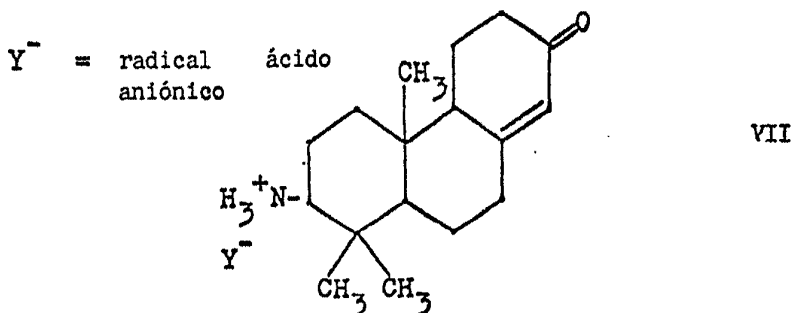


VI

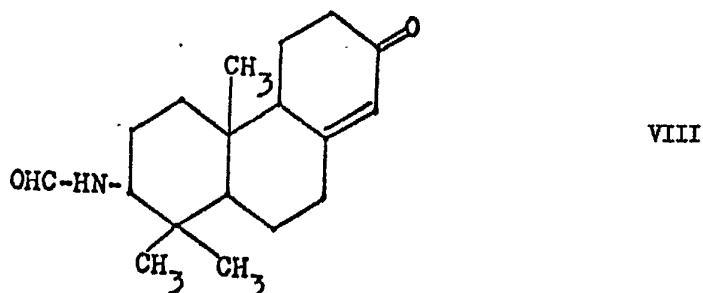
el que se separa convenientemente como acetato. El compuesto de fórmula VI, ventajosamente en forma de su acetato, se disuelve a temperatura ambiente en un ácido alcohólico-acuoso fuerte, conteniendo preferente-



mente 10 % de agua, con lo cual se disocia el radical de éter enólico y se obtiene la 7-amino-4b,8,8-trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-2(3H)-fenantrona de fórmula VII

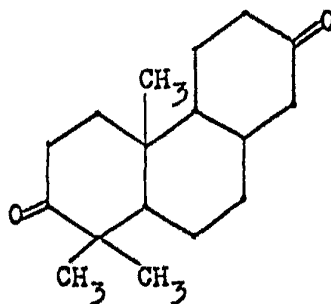


5 en la forma de su sal. Esta se formula en solución de piridina, preferentemente con la adición de una base terciaria, por ejemplo trietilamina, con el anhídrido mixto de ácido acético y ácido fórmico, para dar 7-formamido-4b,8,8-trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-2(3H)-fenantrona de fórmula VIII,



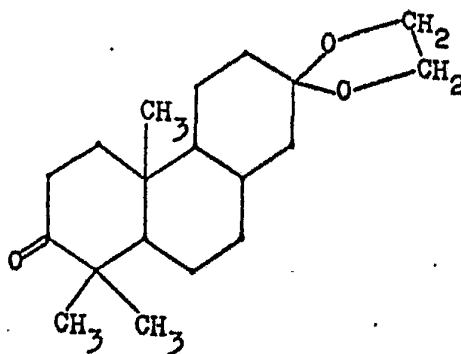
10 y ésta se hidrogena con litio en amoníaco líquido para dar 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona de fórmula IX.

b) Se trata 4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantreno-2,7-diona de fórmula X



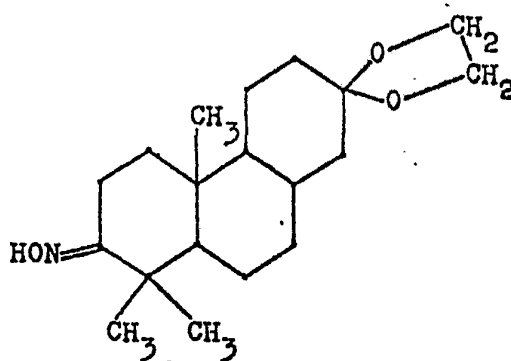
X

con glicol etilénico en un medio anhidro en presencia de un catalizador ácido para dar 2,2-etilenodioxo-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantrona-(7) de fórmula XI,



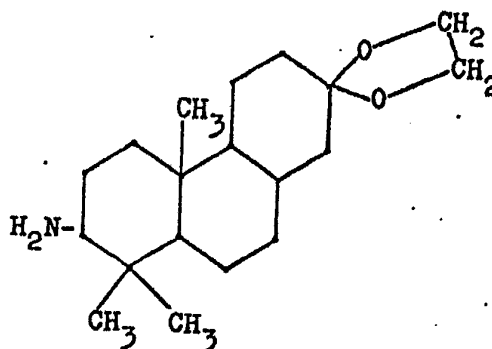
XI

5 ésta se reacciona con hidroxilamina a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, la 2,2-etilenodioxo-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantrona-(7)-oxima resultante de fórmula XII



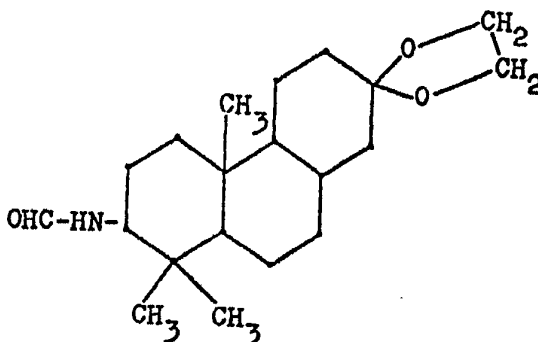
XII

se reduce con litio y etanol en amoníaco líquido, el 7-amino-2,2-etilenodioxo-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantreno resultante de fórmula XIII



XIII

se convierte seguidamente sin aislamiento, en solución de piridina, con el anhídrido mixto de ácido acético y ácido fórmico, en el 7-formamido-2,2-etilenodioxi-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantreno de fórmula XIV,



XIV

5 y éste se hace reaccionar seguidamente con un ácido mineral para dar 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona de fórmula IX.

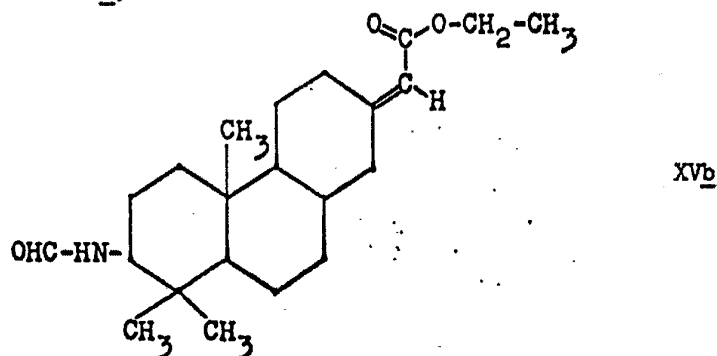
- 10 2. Ester β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico (fórmula IIa) y éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico (fórmula IIb)

Se hace reaccionar 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona con éster etílico del ácido 0,0-dialquil-fosfonoacético para dar una

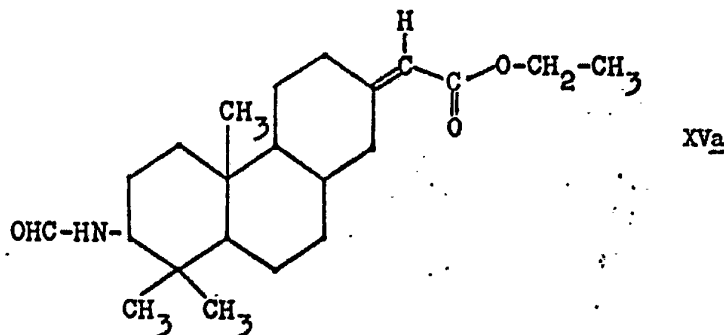


JUL. 1965

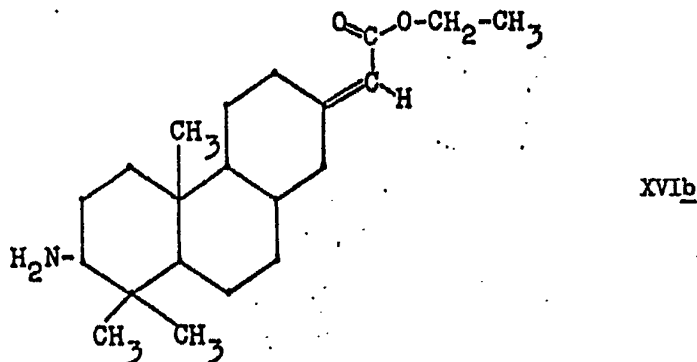
mezcla de éster etílico del ácido 3-formamido-14-desmetil-cassénico racémico de fórmula XVb,



y éster etílico del ácido 3-formamido-14-desmetil-isocassénico racémico de fórmula XVa.

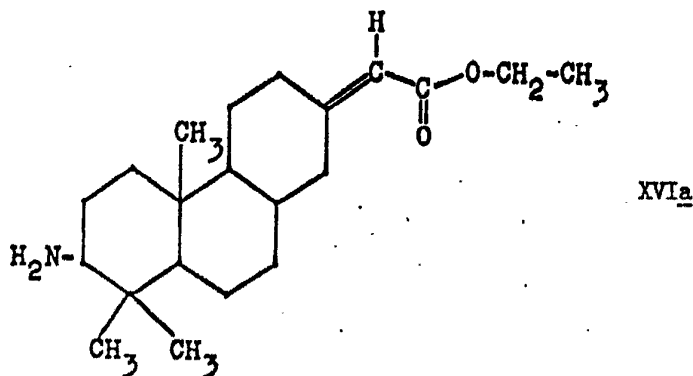


- 5 Se disocia el radical formilo de éste mediante calentamiento, por ejemplo hirviendo durante 7 horas, en una mezcla de un ácido mineral y un alcohol secundario inferior o etanol, con lo cual se forman el éster etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico de fórmula XVIb,





y el éster etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico de fórmula XVIa.



Estos se convierten con 2-(dimetilamino)-etanol en presencia de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de potasio) en el éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico de fórmula IIb y el éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico de fórmula IIa, y esta mezcla se separa a continuación en la forma *seqcis* y *seqtrans*, es decir en los dos derivados arriba indicados de ácido isocassénico y cassénico, mediante cromatografía o cristalización fraccionada de sus sales.

3. Anhídridos mixtos

El procedimiento para la producción de los anhídricos mixtos a partir de ácidos de fórmula general III', en la que R' significa el radical piperidino-metilo o el radical piperidino-etilo, y ácido benzoico, en la forma de sus halohidratos, consiste en hacer reaccionar un ácido de fórmula general III', en la que R' tiene el significado arriba indicado, en un disolvente inerte adecuado, preferentemente acetonitrilo, con un haluro benzoílico, preferentemente cloruro benzoílico, y separar el halohidrato del anhídrido que cristaliza.



MAY 1969

Los compuestos de fórmulas generales Ia y Ib ejercen un fuerte efecto cardíaco, es decir tienen un fuerte efecto inotrópico positivo sobre el corazón de gatos aislado e inundado, que ha sido hecho insuficiente. Los efectos cardíacos secundarios de los compuestos son
5 bajos en comparación con su efecto promovedor de contracciones. Por lo tanto su uso está indicado en la terapia en el tratamiento de varias formas de debilidad cardíaca.

Una dosificación adecuada de los nuevos compuestos del invento fluctúa entre aprox. 0,005 y 0,1 mg/kg por día.

10 Los nuevos compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o
15 inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco, ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido, glucosa;
- 20 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos, ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución,
25 substancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.



En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son corregidos.

5 A menos que se den otras indicaciones, los espectros ultravioleta se tomaron en etanol, los espectros infrarrojos en nujol, los espectros de resonancia magnética nuclear con CDCl_3 como disolvente. La posición de las señales se indica en δ (ppm), usándose como sustancia de referencia tetrametilsilano ($\delta_{\text{TMS}} = 0$). Los números de átomos de hidrógeno indicados en los datos de los espectros de
10 resonancia magnética nuclear se determinaron mediante integración electrónica.

La cromatografía de capa delgada se efectuó sobre capa de gel de sílice G. Se usó cloroformo/metanol como eluyente. Las manchas se hicieron visible vaporizando con yodo y/o rociando con solución de
15 KMnO_4 , o, en el caso de los compuestos básicos, con el reactivo de Dragendorff.



EJEMPLO 1: Ester β -dimetilamino-etílico del ácido 3-(N-piperidino-acetilamino)-14-desmetil-cassénico racémico.

470 mg de dimetanosulfonato de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico (forma seqtrans) se añaden a 20 cc de una solución 0,4 normal de sosa cáustica, se añaden 25 cc de éter libre de peróxido y 454 mg de clorhidrato del anhídrido mixto de ácido N-piperidino-acético y ácido benzoico, y a continuación se sacude la mezcla durante 30 minutos mientras se enfría internamente y externamente con hielo. A continuación se separa la solución de éter, se seca y se concentra mediante evaporación. Se recrystaliza el residuo de hexano, con lo cual precipita el éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-(N-piperidino-acetilamino)-14-desmetil-cassénico racémico (forma seqtrans). P.F. 83-85°.

La conversión en el dimetanosulfonato se efectúa disolviendo 204 mg de la base en 2 cc de isopropanol y añadiendo un poco más que la cantidad calculada de ácido metanosulfónico disuelto en isopropanol. La sal cristalina comienza a precipitarse a -10°; su precipitación se completa mediante la adición de tetrahidrofurano. Después de filtrar con succión y de secar en un alto vacío el compuesto tiene un punto de fusión indefinido de 165°.

EJEMPLO 2: Ester β -dimetilamino-etílico del ácido 3-(N-piperidino-acetilamino)-14-desmetil-isocassénico racémico.

569 mg de dimetanosulfonato de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico (forma seqcis) en 25 cc de una solución de sosa cáustica 0,4 normal y 30 cc de éter libre de peróxido se tratan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 con 567 mg del clorhidrato del anhídrido mixto de ácido



N-piperidino-acético y ácido benzoico. Después de recrystalizar de hexano el producto bruto (residuo de éter) proporciona éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-(N-piperidino-acetilamino)-14-desmetil-isocassénico racémico (forma seqcis) con un P.F. de 117,5-118,5°; una segunda fracción tiene un P.F. de 114-115,5°.

El dimetanosulfonato cristaliza lentamente a -10° de las soluciones de los componentes en isopropanol (7 cc). P.F. 192,5-198° (después de secar en un alto vacío).

EJEMPLO 3: Ester β -dimetilamino-etílico del ácido 3-(β -N-piperidino-propionilamino)-14-desmetil-isocassénico racémico.

580 mg de dimetanosulfonato de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico (forma seqcis) en 25 cc de una solución 0,4 normal de sosa cáustica y 30 cc de éter libre de peróxido se tratan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2 con 600 mg de clorhidrato del anhídrido mixto de ácido β -N-piperidino-propiónico y ácido benzoico (una vez finalizada la reacción se añade cloruro metilénico para una mejor separación de las fases). El producto bruto (residuo de la evaporación de la solución de éter/cloruro metilénico) se recrystaliza de éter isopropílico, con lo cual se obtiene el éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-(β -N-piperidino-propionilamino)-14-desmetil-isocassénico racémico (forma seqcis) con un P.F. de 149,5-150,5°.

El dimetanosulfonato cristaliza de la solución de los componentes en isopropanol después de la adición de tetrahidrofurano. P.F. 192,5-194,5°.



EJEMPLO 4: Ester β -dimetilamino-etílico del ácido 3-(β -N-piperidino-propionilamino)-14-desmetil-cassénico racémico.

El éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-(β -N-piperidino-propionilamino)-14-desmetil-cassénico racémico (forma seqtrans) con un P.F. de 123-124°, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 después de recristalizar el producto bruto de éter isopropílico.

El dimetanosulfonato cristaliza de la solución de los componentes en isopropanol después de la adición de dioxano. P.F. 176-177,5°.

EJEMPLO 5: Ester β -dimetilamino-etílico del ácido 3-D-gluconilamino-14-desmetil-cassénico racémico.

428 mg de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico (forma seqtrans) se agitan hasta formar una pasta con 253 mg de lactona del ácido D-glucónico, después de lo cual se calienta esta pasta hasta 125° (temperatura del baño) durante 50 minutos en un vacío y en ausencia de humedad. La mezcla de la reacción se cromatografía sobre 160 g de gel de sílice a los que se han añadido 190 cc de agua, usándose como eluyente una mezcla de 92 % de acetato etílico y 8 % de isopropanol, que ha sido sacudida con amoníaco 1 normal acuoso. Las fracciones de la elución de 40 cc se examinan mediante cromatografía de capa delgada para determinar su composición. La cromatografía de capa delgada se efectúa sobre capas de gel de sílice usando una mezcla de cloroformo y metanol (8:2) como líquido ascendente, teniendo las placas una atmósfera de amoníaco. Las fracciones 7-10 contienen el éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-D-gluconilamino-14-desmetil-cassénico racémico (forma seqtrans)



uniforme (cuadro de la cromatografía de capa delgada después de rociar con reactivo de Dragendorff: manchas alargadas de color naranja cerca del punto inicial); las fracciones 11-13 contienen el mismo compuesto mezclado con otros (la mezcla se cromatografía nuevamente en forma
5 análoga, después de lo cual se obtiene una cantidad adicional del compuesto uniforme).

El éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-D-gluconilamino-14-desmetil-cassénico racémico (forma seqtrans) uniforme se convierte en su oxalato de hidrógeno disolviéndolo en 10 cc de agua en los que se
10 ha disuelto la cantidad calculada de ácido oxálico, separando por filtración el material que causa una ligera turbidez de la solución, concentrando mediante evaporación después de la adición de alcohol y secando el residuo en un alto vacío. El residuo tiene un P.F. de 178-180° (descomp., después de ablandarse a 170°).

15 EJEMPLO 6: Ester β -dimetilamino-etílico del ácido 3-D-gluconilamino-14-desmetil-isocassénico racémico.

420 mg de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico (forma seqcis) se agitan hasta formar una pasta con 250 cc de lactona de ácido D-glucónico, y esta
20 pasta se mantiene a 125° (temperatura del baño) durante 60 minutos en un vacío y en ausencia de humedad. Seguidamente se cromatografía la mezcla de la reacción sobre gel de sílice conteniendo agua en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5. Las fracciones que muestran una mancha alargada uniforme cerca del punto inicial en el cromatograma de
25 capa delgada se combinan y las fracciones mixtas se cromatografían nuevamente en forma análoga, con lo cual se obtiene el éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-D-gluconilamino-14-desmetil-



30 JUL 1964

isocassénico racémico (forma seqcis). Este se convierte en su oxalato de hidrógeno en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5.

P.F. 175-178,5° (después de ablandarse).

Producción de los intermediarios.

5 1. 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona.

a) 7-metoxi-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-2(1H)-fenantrona-oxima.

21,6 g de clorhidrato de hidroxilamina y 27 g de acetato de potasio se hierven en 1,1 litros de metanol durante 10 minutos. A continuación se añaden 27 g de 7-metoxi-1,1,4a,trimetil-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-2(1H)-fenantrona, se sigue hirviendo durante 1 hora, después de lo cual se añaden 1,5 litros de agua, se separa la mayor parte del metanol por destilación y el precipitado sólido se filtra con succión, se lava y se seca. Después de recrystalizar de etanol se obtiene la 7-metoxi-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-2(1H)-fenantrona-oxima con un P.F. de 186,5-187,5°.

b) 2-amino-7-metoxi-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidro-fenantreno.

20 22 g de 7-metoxi-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-2(1H)-fenantrona-oxima se disuelven en 360 cc de tetrahidrofurano seco y la solución se añade por gotas a 2,4 litros de amoníaco líquido que se enfrían con dióxido de carbono sólido en acetona. Se sigue agitando durante 20 minutos y se añaden 32,8 g de litio en pedacitos en el transcurso de 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos más, se añaden 960 cc de alcohol absoluto por gotas en el transcurso de una hora y media, y se agita nuevamente durante 20 minutos, después de lo



cual se separa el baño de enfriamiento, se sigue agitando la mezcla de color azul oscuro hasta que se produce el descolorimiento, y se añaden hielo y agua a la mezcla obtenida después de la evaporación del amoníaco. Después de separar el alcohol por destilación se extrae la
5 mezcla acuosa con cloruro metilénico y la solución de cloruro metilénico secada se concentra mediante evaporación. El residuo se disuelve en 500 cc de tetrahidrofurano y se añaden 5 cc de ácido acético glacial, después de lo cual empieza a precipitarse casi inmediatamente el acetato cristalino de la base. Después de dejar reposar en frío la precipitación
10 de la sal pura queda prácticamente finalizada; el acetato de 2-amino-7-metoxi-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidro-fenantreno tiene un P.F. de 191,5-193°.

La base liberada de una muestra del acetato tiene un P.F. de 125-126° después de recrystalizar de éter isopropílico.

15 El espectro de resonancia magnética nuclear de la base tiene las características siguientes: Señal ancha fuertemente dividida con máximo principal a 2,30 ppm para la H individual en C-2; singlet a 2,73 ppm para las 4 H de ambos grupos metílicos entre los enlaces dobles del anillo C no saturado; singlet para los 3 protones del grupo
20 O-metilo a 3,52 ppm; singlet para la H en C-6 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{OCH}_3$) a 4,70 ppm.

c) Clorhidrato de 7-amino-4b,8,8-trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-2(3H)-fenantrona.

78,5 g de acetato de 2-amino-7-metoxi-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidro-fenantreno se sacuden en una mezcla
25 de 470 cc de una solución 2,5 normal de ácido clorhídrico en alcohol y 47 cc de agua, con lo cual se disuelve rápidamente el material. Seguidamente se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante



15 minutos, después de lo cual empieza a cristalizar lentamente el clorhidrato de 7-amino-4b,8,8-trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-2(3H)-fenantrona. Después de dejar reposar la mezcla durante la noche a -10° , se filtra la sal con succión y se seca (descomp. a partir de 350° después de sinterizar).

Espectro infrarojo: inter alia bandas a 1650 cm^{-1} para cetona α, β no saturada.

Espectro de RMN: Sin protones del grupo metoxilo. Singlet a $0,64$ ppm para protones de metilo en C-4b; singlets para los protones de los grupos metilo en C-8 a $1,22$ y $1,45$ ppm; señal ancha de $3,16$ a $3,55$ ppm con 4 picos para los protones en C-7; singlet a $6,03$ ppm para un protón único en C-1 (evidencia del enlace doble en la posición α, β hacia el grupo carbonilo); elevación muy plana para los 3 protones de amonio de aprox. $7,0$ a $9,0$ ppm.

d) 7-formamido-4b,8,8-trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-2(3H)-fenantrona.

La mezcla de formilación, obtenida mediante calentamiento de 27 cc de ácido fórmico con 24,5 cc de anhídrico acético hasta 50° durante 2 horas, se añade por gotas en el transcurso de 30 minutos a una solución agitada y enfriada con agua helada de 19 g de clorhidrato de 7-amino-4b,8,8-trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-2(3H)-fenantrona en una mezcla anhidra de 300 cc de piridina y 30 cc de trietilamina, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de añadir una pequeña cantidad de agua,



de filtrar el precipitado con succión y de concentrar la piridina en solución, se añaden 1,2 litros de agua con hielo, y el precipitado que ha sido filtrado con succión y lavado perfectamente con agua se seca bajo cloruro de calcio primero bajo el vacío usual y finalmente en un alto vacío. El producto bruto se recrystaliza de una mezcla de 150 cc de benceno y 45 cc de hexano, con lo cual se obtiene la 7-formamido-4b,8,8-trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-2(3H)-fenantrona con un P.F. de 142-143,5°. El residuo del licor madre concentrado se cromatografía sobre 600 g de óxido de aluminio de actividad III con benceno + 0,6 % de metanol como eluyente, y las fracciones combinadas que son uniformes de acuerdo con la cromatografía de capa delgada se recrystalizan de benceno/hexano, con lo cual se obtiene una cantidad adicional del derivado formílico arriba mencionado (P.F. 141-143°).

Espectro infrarojo: inter alia bandas a 1648 cm^{-1} para cetona α, β no saturada; 3240 cm^{-1} para -NH- del grupo amida.

Espectro de RMN: inter alia señal ancha ligeramente dividida del protón en C-7 desde 3,57 hasta 4,15 ppm; singlet a 5,92 ppm para protón en el doble enlace en la posición α del grupo ceto; señales para cada protón en N y C del grupo formamido a 6,17 o 8,28 ppm.

e) 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona.

5,1 g de litio (pedacitos de alambre) se añaden a 1,16 litros de amoníaco líquido que han sido agitados y enfriados con dióxido de carbono sólido en acetona. Después de agitar durante 30 minutos más



30 JUL. 1953

se añade por gotas a la mezcla una solución de 14,03 g de 7-formamido-
4b,8,8-trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-2(3H)-fenantrona
no saturada en 320 cc de tetrahidrofurano, y después de agitar
durante 1 hora y media más se añaden 50 g de cloruro de amonio, después
5 de lo cual la solución que inicialmente tiene un color azul oscuro se
descolora. Después de haberse evaporado el amoniaco se añaden hielo y
agua al residuo y se sacude la mezcla con cloruro metilénico. El re-
siduo de la solución de cloruro metilénico que ha sido concentrada
mediante evaporación ya no indica material inicial en el cromatograma
10 de capa delgada (placas de gel de sílice, cloroformo con 4 % de metanol
como eluyente, solución de permanganato de potasio para el revelado:
manchas claras sobre un fondo rojo, que ^{se}vuelven más manifiestas mediante
calentamiento), pero muestra un producto secundario con R 0,58 aparte
de la 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-
15 dodecahidro-2(3H)-fenantrona (RF = 0,52).

El residuo indicado se cromatografía con 2 kg de óxido de
aluminio de actividad III; 25 fracciones de 1 litro cada una de benceno
con 0,4 % de metanol como eluyente. Las fracciones 12 a 16 contienen
7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-
20 2(3H)-fenantrona con un RF de 0,52 con una traza de 0,58; las
fracciones 17 a 25 contienen una mezcla de RF 0,52 + 0,58. Una parte
considerable del producto bruto no se eluye y por lo tanto consiste de
un producto secundario adicional. Todas las fracciones que contienen a
lo más una traza del producto secundario se recrystalizan luego juntamente
25 de benceno/hexano (3:1), con lo cual se obtiene la 7-formamido-4b,8,8-
trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona
con un P.F. de 155,5-158,5°. Las fracciones mixtas se combinan y se



cromatografian por segunda vez en forma análoga, con lo cual después de
recristalizar las fracciones prácticamente uniformes de benceno/
hexano se obtiene una cantidad adicional de 7-formamido-4b,8,8-
trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona
5 con un P.F. de 155,5-158°.

Una muestra del compuesto recristalizada una vez más de
metiletilcetona tiene un P.F. de 157,5-158,5°.

Espectro infrarojo: Especialmente bandas a 1713 cm^{-1} para cetona
saturada.

10 Espectro de RMN: inter alia señales con picos a 2,22 y 2,37 ppm para
4 protones en la posición α hacia el grupo carbonilo
(evidencia de la desaparición del doble enlace);
señal muy ancha, poco dividida de 3,5 a 4,1 ppm para
la H axial en C-7; señal ancha de 5,35 hasta
15 5,92 ppm; singlet a 8,20 ppm para el protón N-H o
el protón O=C-H del grupo formamido.

2. 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-
dodecahidro-2(3H)-fenantrona.

a) 4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantrono-2,7-diona.

20 14,8 g (2,13 moléculas-gramo) de litio se añaden en porciones
a 4 litros de amoníaco líquido en ausencia de humedad, mientras se
agita y se pasa una corriente de nitrógeno. La solución de color azul
oscuro se enfría a -50° y luego se deja fluir inmediatamente con
rapidez dentro de la solución una solución de 70 g (0,267 moléculas-
25 gramo) de 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7-hidroxi-4b,8,8-trimetil-
2(3H)-fenantrona en 1,6 litros de tetrahidrofurano absoluto. Después
de agitar a -50° durante 3 horas se añaden 120 g de cloruro de amonio



30 JUL 1969

y el amoníaco se separa de la mezcla de la reacción incolora por destilación durante la noche. El residuo resultante se concentra en un vacío y se extrae con cloruro metilénico. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan y se concentran mediante evaporación en un vacío.

5 El aceite viscoso de color pardo oscuro resultante se disuelve en 550 cc de ácido acético glacial, se añaden lentamente 265 cc de una solución al 10 % de trióxido de cromo en ácido acético al 90 % mientras se enfría con hielo, y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de una pequeña cantidad
10 de etanol se concentra la mezcla en un vacío, se recoge el residuo en éter, se lava la solución de éter con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se seca y se concentra. El residuo se cristaliza de acetona, con lo cual se obtienen prismas incoloros con un P.F. de 130-132°.

15 Puede obtenerse una cantidad adicional del compuesto del licor madre mediante cromatografía sobre gel de sílice y elución con una mezcla de éter de petróleo/éter (7:3).

Espectro ultravioleta: máximo a 286 nm ($\log \epsilon = 1,64$)

Espectro infrarojo: inter alia bandas a 1710 cm^{-1}

20 Espectro de RMN: inter alia señales a 1,03; 1,07; 1,11 ppm, singlets para C-CH₃ (9 H).

b) 2,2-etilenodioxo-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantrona-(7).

13,1 g de 4b,8,8-perhidro-fenantreno-2,7-diona se disuelven en 60 cc de tolueno absoluto, después de lo cual se añaden 3,6 cc de
25 glicol etilénico y 250 mg de ácido p-toluenosulfónico a la solución, se hierve ésta bajo reflujo y el agua resultante se separa azeotrópicamente por destilación. Después de 1 hora y media se enfría la mezcla de



30 JUL. 1969

la reacción, se diluye con benceno, se lava con solución de bicarbonato de sodio y agua y se concentra mediante evaporación. Después de recristalizar el residuo de acetona/éter el compuesto tiene un P.F. de 159-161°. Se obtiene una cantidad adicional del compuesto del residuo del licor madre concentrado mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo con 15 % de éter como eluyente.

El espectro infrarojo (en cloroformo) indica inter alia las bandas características para el grupo ceto a 1708 cm^{-1} , y el espectro de RMN singlets de 1,03 (3 H) y 1,07 (6 H) ppm para los grupos metilo así como un singlet (4 H) de 3,95 ppm para el grupo $-O-CH_2-CH_2-O$.

c) 2,2-etilenodioxo-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantrona-(7)-oxima.

2,78 g de clorhidrato de hidroxilamina y 8,20 g de acetato de sodio se calientan durante corto tiempo en 50 cc de etanol, y luego se añade una suspensión de 6,12 g de 2,2-etilenodioxo-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantrona-(7) en etanol. Se hierve la mezcla bajo reflujo durante 1 hora, se concentra luego fuertemente, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava con solución de bicarbonato de sodio y agua. Después de secar y de concentrar la solución de cloruro metilénico mediante evaporación se recristaliza el residuo de acetona/éter, con lo cual se obtienen cristales incoloros, para los cuales se han observado dos puntos de fusión: 1. 172-174° (sublimación), 2. 191-193°. Los dos compuestos son idénticos de acuerdo con el cromatograma de capa delgada y los espectros UV, IR y RMN.

El espectro infrarojo inter alia indica bandas características a 3580 y 3250 cm^{-1} , el espectro de RMN singlets de 0,98; 1,08 y 1,15 ppm (3 H cada uno) para los tres grupos metilo, y un singlet (3,93 ppm, 4 H) para el grupo $-O-CH_2-CH_2-O$.



d) 7-amino-2,2-etilenodioxi-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantreno y
7-formamido-2,2-etilenodioxi-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantreno.

14,4 g de litio en forma de pedacitos de alambre se añaden a
800 cc de amoníaco líquido que ha sido enfriado a -70° en un baño de
5 enfriamiento de dióxido de carbono/acetona, y se añaden lentamente
200 cc de tetrahidrofurano anhidro y libre de peróxido. Luego se añade
por gotas una solución de 7,2 g de 2,2-etilenodioxi-4b,8,8-trimetil-
perhidro-fenantrona-(7)-oxima en 200 cc de tetrahidrofurano y 400 cc
de isopropanol anhidro en el transcurso de 1 hora con agitación,
10 después de lo cual se sigue agitando durante 1 hora y luego se separa
el baño de enfriamiento. Después de haberse descolorado la solución
que al comienzo era de color azul oscuro y de haberse evaporado el
amoníaco, se añaden agua y hielo al residuo, luego se concentra la
mezcla hasta tal punto que sólo se halle presente principalmente agua
15 como disolvente, luego se sacude con cloruro metilénico y se concentra
mediante evaporación la solución de cloruro metilénico secada. La
cromatografía del residuo sobre óxido de aluminio con benceno con-
teniendo metanol en cantidades que aumentan de 0,1 a 0,5 % como
eluyente, proporciona primero una pequeña cantidad de oxima no
20 convertida y a continuación la amina en forma de un aceite. Este aceite
se somete a la formilación disolviéndolo en 90 cc de piridina y
añadiendo con enfriamiento una mezcla obtenida mediante calentamiento
de 5,5 cc de ácido fórmico puro con 5,0 cc de anhídrico acético a 50°
durante 2 horas. Se deja reposar la solución de piridina durante varias
25 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentra fuertemente
en un vacío y luego se añade lentamente una cantidad varias veces
mayor de agua mientras se enfría. El producto resultante se sacude con
cloruro metilénico, el residuo obtenido concentrando mediante

30



evaporación la solución de cloruro metilénico se seca en un vacío y se recristaliza de isopropanol. El compuesto tiene un P.F. de 206,5-208,5°, después de recristalizar nuevamente: 208-209°.

Espectro infrarojo: inter alia bandas a 3320 y 1660 cm^{-1} para la estructura amida.

Espectro de RMN: inter alia singlet (3,93 ppm, 4 H) para el agrupamiento $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, cubriendo parcialmente la señal para el átomo H en C-3; señal ancha y plana para el átomo H en el átomo de nitrógeno del grupo amida desde 5,50 hasta 5,84 ppm.

e) 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona.

4,16 g de 7-formamido-2,2-etilenodioxi-4b,8,8-trimetil-perhidro-fenantreno se disuelven en 150 cc de etanol, y se añaden 30 cc de ácido clorhídrico 2 normal. Después de dejar reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos se añaden 150 cc de agua, se evapora la mayor parte del etanol, se alcaliniza la mezcla con amoníaco y se sacude el producto con cloruro metilénico. El residuo de la solución de cloruro metilénico evaporada tiene un P.F. de 153-155° después de recristalizar de benceno/hexano (4:1).

3. Ester β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico y éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico.

a) Ester etílico del ácido 3-formamido-14-desmetil-cassénico racémico y éster etílico del ácido 3-formamido-14-desmetil-isocassénico racémico (mezcla seqtrans y seqcis).



1969

2701

Una solución de 10,92 g de éster etílico del ácido dietilfosfonoacético en 30 cc de dimetoxi-etano absoluto se añade por gotas a una suspensión agitada de 2,16 g de la mezcla de hidruro de sodio pulverizado al 50 % en aceite mineral en 90 cc de dimetoxi-etano, y a continuación se sigue agitando durante 45 minutos, con lo cual se disuelve el hidruro con excepción de una turbidez insignificante. Una suspensión de 8,74 g de 7-formamido-4b,8,8-trimetil-1,4,4a,4b,5,6,7,8, 8a,9,10,10a-dodecahidro-2(3H)-fenantrona en 60 cc de dimetoxi-etano se añade al reactivo así preparado, y la mezcla se sigue agitando a temperatura ambiente durante 1 hora y media en ausencia de humedad, con lo cual se disuelve rápidamente la cetona. La mezcla de la reacción se vierte a continuación dentro de 2 litros de agua helada, el precipitado resultante se separa por filtración con succión, y después de lavar perfectamente con agua se seca bajo cloruro de calcio primero bajo el vacío usual y luego en un alto vacío. Luego se purifica el producto mediante cromatografía (2 kg de óxido de aluminio, parcialmente desactivado con 10 % de agua; eluyente: benceno con 0,2 % de metanol en fracciones de 1 litro). Las fracciones 9 a 18 proporcionan una mezcla de éster etílico del ácido 3-formamido-14-desmetil-iso-racémico cassénico y éster etílico del ácido 3-formamido-14-desmetil-cassénico racémico, que tiene un P.F. de 153-156° después de recrystalizar de 160 cc de benceno/hexano (1:3). Las fracciones siguientes contienen pequeñas cantidades de un producto secundario.

Espectro infrarojo: inter alia bandas a 1710 cm^{-1} para éster α,β no saturado.

Espectro de RMN: inter alia señal a aprox. 3,7 ppm para una H ecuatorial en la posición α hacia el doble enlace

5 semicíclico; cuadruplete a 3,97, 4,09, 4,20 y 4,33 ppm con picos para ambos protones metilénicos del grupo carboxi; las tres señales indicadas están cubiertas parcialmente por la señal ancha y plana para la H axial en C-3. Además, los singlets superpuestos para el protón en el doble enlace en la posición α hacia el grupo carboxi y la N-H del grupo formamido a 5,58 ppm, así como la señal ligada a la C del grupo últimamente indicado a 8,22 ppm.

- 10 b) Ester etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico y éster etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico (mezcla seqtrans y seqcis).

Una mezcla de 4,71 g de éster etílico del ácido 3-formamido-14-desmetil-cassénico racémico y éster etílico del ácido 3-formamido-14-desmetil-isocassénico racémico en 60 cc de isopropanol se hierve bajo reflujo durante 7 horas después de la adición de 6 cc de ácido clorhídrico concentrado, a continuación se añaden 200 cc de agua, después de lo cual se separa el alcohol por destilación, se alcaliniza la solución acuosa con amoníaco y se extrae la base liberada con 15 cloruro metilénico. Después de evaporar la solución de cloruro metilénico se obtiene la base en forma de aceite que no puede 20 cristalizarse y que se convierte en el oxalato neutro, disolviendo el aceite en 30 cc de alcohol, añadiendo la cantidad calculada de ácido oxálico disuelto en alcohol, dejando reposar en frío el precipitado 25 que resulta inmediatamente y luego filtrando con succión y secando. La mezcla resultante de oxalato del éster etílico del ácido 3-amino-oxalato del 14-desmetil-cassénico racémico y éster etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico tiene un P.F. de 246-247°. Después de



recristalizar una muestra de una cantidad considerable de alcohol al 90 %, el P.F. es de 247-248° (descomp.). El metanosulfonato que también se produce tiene un P.F. de 248-249° (descomp.).

Espectro infrarojo (metanosulfonato): inter alia bandas a 1702 cm⁻¹

5 para éster α,β no saturado.

Espectro de RMN (metanosulfonato): triplete para los 3 protones del grupo metilo terminal del grupo carboxi a 1,12, 1,24 y 1,37 ppm; cuadruplete para los 2 protones del grupo metilénico del grupo carboxi a 3,95, 4,06, 4,18 y 4,31 ppm; singlet para el protón en el doble enlace en la posición α hacia el grupo carboxi a 5,63 ppm; señal ancha (singlet) desde 7,22 hasta aprox. 7,75 ppm para los 3 protones del grupo NH₃⁺.

15 c) Mezcla de éster β-dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico y éster β-dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico; separación en la forma seqtrans y seqcis.

Las bases se liberan de 3 g de la mezcla de oxalato del éster etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico y 20 éster etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico (seqtrans y seqcis), se recogen en 70 cc de dimetilamino-etanol, la mezcla se agita después de la adición de 140 mg de hidróxido de potasio pulverizado hasta que éste último se haya disuelto, y a continuación se 25 deja reposar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 días. La solución se diluye con agua, el hidróxido de potasio se neutraliza mediante la adición de 40 cc de una solución m/4 de hidrogenofosfato de potasio, y todo el material se concentra mediante evaporación, el residuo se seca en un vacío y se disuelve nuevamente



en agua, la solución se alcaliniza con amoníaco y se sacude con cloruro metilénico, con lo cual se aísla la mezcla de bases. El residuo de la solución de cloruro metilénico evaporada indica la presencia de material inicial no convertido, dos nuevas bases y trazas de otros productos en el cromatograma de capa delgada (placas de gel de sílice, 5 cloroformo con 2 % de metanol como eluyente, atmósfera de NH_3).

Cromatografía de la mezcla de bases: 800 g de óxido de aluminio parcialmente desactivado con 12 % de agua; líquido móvil: 16 litros de benceno con 0,2 % de metanol, seguido por 15,2 litros de 10 benceno con 0,5 % de metanol; fracciones de 400 cc cada una, examinándose los residuos de evaporación de estas fracciones mediante cromatografía de capa delgada de acuerdo con el método arriba indicado.

Fracciones 11 a 18 contienen material inicial (RF = 0,65)

- | | | | | |
|----|---|---------|---|--|
| 15 | " | 19 a 20 | " | una mezcla de material inicial con éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico (RF = 0,55) |
| 20 | " | 21 a 26 | " | éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico (RF como arriba indicado) |
| 25 | " | 27 a 35 | " | una mezcla de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico y éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico (RF = 0,46) |
| | " | 36 a 73 | " | éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico (RF como arriba indicado) |



Las fracciones mixtas se cromatografían nuevamente en forma análoga, con lo cual se obtiene una cantidad adicional de la base racémica éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico (forma *seqcis*) y una cantidad adicional de la base racémica éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico (forma *seqtrans*). Ambos son aceites que no pueden cristalizarse y que se convierten en sus dimetanosulfonatos con fines de caracterización.

Dimetanosulfonato de la base *seqcis*.

890 mg de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico (base *seqcis*) se disuelven en una pequeña cantidad de isopropanol, se añade la cantidad calculada de ácido metanosulfónico en isopropanol y se concentra la solución hasta 12 cc, después de lo cual precipitan en frío 872 mg del dimetanosulfonato con un P.F. de 246,5-248° (277 mg de la base se recuperan del licor madre).

Espectro infrarojo: inter alia bandas a 1720 cm^{-1} para éster α, β no saturado.

Espectro de RMN (de la base liberada de la sal): inter alia singlet para los protones NH_2 a 1,38 ppm; singlet para los 6 protones del grupo dimetilamino a 2,28 ppm; tripletes para los protones del grupo metileno en la posición α hacia el átomo de nitrógeno de la cadena lateral con picos a 2,45, 2,56 y 2,66 ppm; doblete con picos a 3,68 y 3,84 ppm para 1 protón en el anillo C en la posición α hacia el doble enlace semicíclico; triplete con señales individuales a



5 4,07, 4,16 y 4,26 ppm para los 2 protones del grupo metileno en la posición β hacia la N del grupo dimetilamino; singlet para el protón en el doble enlace en la posición α hacia el grupo carboxi a 5,60 ppm.

Dimetanosulfonato de la base seqtrans.

Esta sal es más fácilmente soluble en isopropanol que la sal del compuesto isomérico. 980 mg de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico (base seqtrans) se disuelven en algo de isopropanol, y se añade la cantidad calculada de ácido metanosulfónico en isopropanol. Después de concentrar la solución hasta 12 cc, se añaden cuidadosamente en porciones 20 cc de dioxano, después de lo cual se coloca la mezcla en frío y se filtran con succión 951 mg de dimetanosulfonato con un P.F. de 219-221° (después de ablandamiento a partir de 170°). Después de secar durante un período prolongado en un alto vacío, el dimetanosulfonato aún contiene 1 molécula-gramo de agua.

Espectro infrarojo: inter alia bandas a 1713 cm^{-1} para éster α,β no saturado.

20 Espectro de RMN (de la base liberada de la sal): Prácticamente idéntico al espectro del compuesto seqcis que precede, excepto que las 2 señales individuales del doblete para el protón en el anillo C en la posición α hacia el doble enlace semicíclico se traslada a 3,75 y 3,96 ppm.

25



30 JUL 1969

5 d) Separación del clorodihidrato o bromodihidrato del éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico (forma seqtrans) de una mezcla de éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico y éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico.

α) Clorodihidrato.

4,07^g de una mezcla de bases obtenida mediante el intercambio de radicales éster de una mezcla de éster etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico y éster etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-isocassénico racémico con β -dimetilamino-etanol, se disuelven en 150 cc de isopropanol y se añaden 2,3 cc de ácido clorhídrico concentrado (por lo menos 10 normal). Después de dejar reposar la solución a +5° durante por lo menos 3 días se separa la sal precipitada por filtración y se seca: 1,47 g, P.F. 283-286°. De acuerdo con el cromatograma de capa delgada (placas de gel de sílice, cloroformo + 0,5 % de metanol, atmósfera de amoníaco) la sal contiene a lo más 10 % del derivado de ácido isocassénico isomérico y no contiene material inicial, es decir ninguno de los ésteres etílicos correspondientes. Después de disolver en 6 cc de agua, de añadirse 75 cc de isopropanol y de dejar reposar durante varios días a -15°, cristaliza el clorodihidrato del éster β -dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico, el que es uniforme de acuerdo con la cromatografía de capa delgada. P.F. 294,5-296,5° (descomp.).

30 JUL. 1969

β) Bromodihidrato.

4,07 g de una mezcla de bases, obtenida en la forma indicada en la sección α) que antecede, se disuelven en 150 cc de isopropanol y se añaden 3 cc de ácido bromhídrico al 48 %. Después de proceder de acuerdo con la etapa α) que precede, se obtienen 1,56 g del bromodihidrato con un P.F. de 278-280°. La sal contiene a lo más 10 % del derivado de ácido isocassénico isomérico y no contiene material inicial, es decir ninguno de los ésteres etílicos correspondientes, de acuerdo con el cromatograma de capa delgada [procedimiento tal como se describe en la sección α) que antecede]. Después de disolver la sal en 6,5 cc de agua, de añadir 85 cc de isopropanol y de dejar reposar a -15°, cristaliza el bromodihidrato del éster β-dimetilamino-etílico del ácido 3-amino-14-desmetil-cassénico racémico uniforme, con un P.F. de 288-289° (descomp.).

4. Producción de los anhídridos mixtos.

a) Clorhidrato del anhídrido mixto de ácido N-piperidino-acético y ácido benzoico.

5 g de ácido N-piperidino-acético pulverizado y secado se suspenden en 80 cc de acetonitrilo, después de lo cual se enfría la suspensión en agua helada y se añaden 5,8 g de cloruro benzoílico. La mezcla se enfría adicionalmente y se sacude, con lo cual se disuelve el ácido N-piperidino-acético con excepción de una pequeña porción y empieza la precipitación del producto. Esta precipitación se completa mediante sacudimiento adicional, primero a aprox. 0° durante 10 minutos, luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. El clorhidrato de anhídrido que ha sido filtrado con succión puede usarse para la reacción descrita en los Ejemplos 1 y 2 sin mayor purificación.



b) Clorhidrato del anhídrido mixto de ácido β -N-piperidino-propiónico y ácido benzoico.

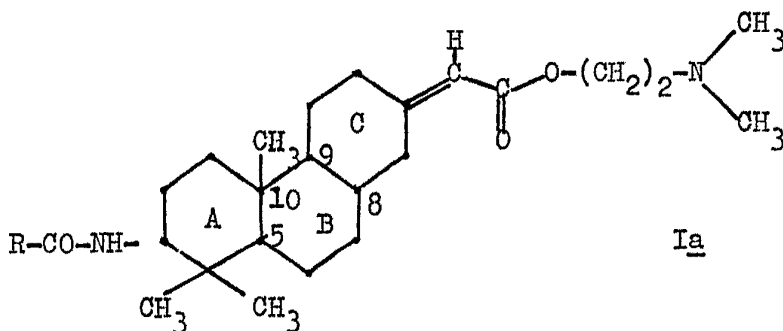
5,14 g de ácido β -N-piperidino-propiónico se disuelven con calentamiento en 50 cc de acetonitrilo, después de lo cual se enfría la solución hasta tal punto que el ácido comience nuevamente a precipitarse. Luego se añaden 3,30 g de cloruro benzoílico, y la mezcla, de la cual comienza inmediatamente a separarse un precipitado, se sacude a temperatura ambiente durante 40 minutos. El clorhidrato del anhídrido separado a continuación puede usarse para las reacciones descritas en los Ejemplos 3 y 4 sin mayor purificación.



N O T A

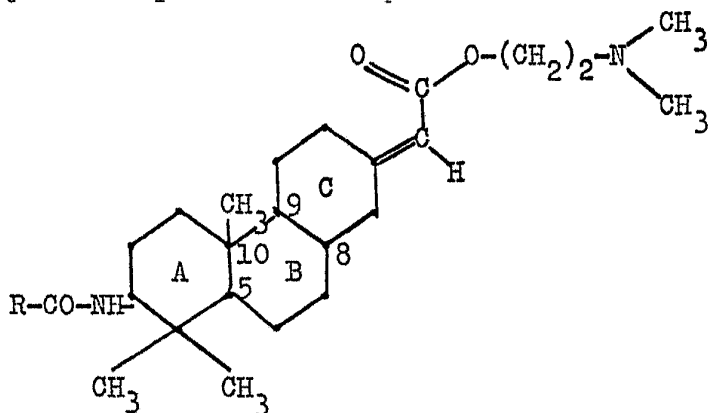
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patentes presentadas en Suiza con los números 9048/67 de 26 de junio de 1967; 9213/67 de 28 de junio de 1967, 6104/68 de 24 de abril de 1968; y adición número 6105/68 de 24 de abril de 1968, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO CASSEINICO RACÉMICOS", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados del ácido caseínico racémicos, de fórmula Ia





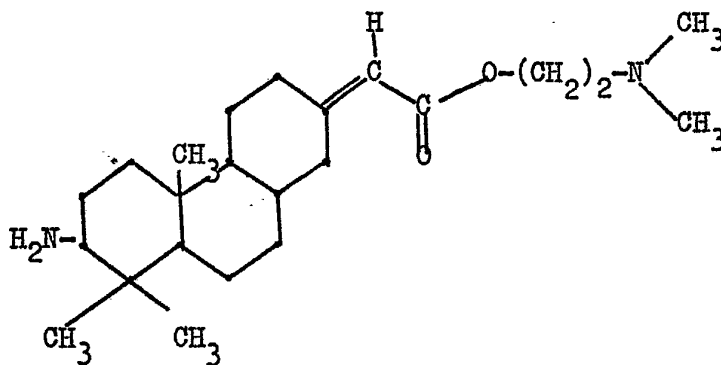
y los compuestos correspondientes de fórmula Ib,



Ib

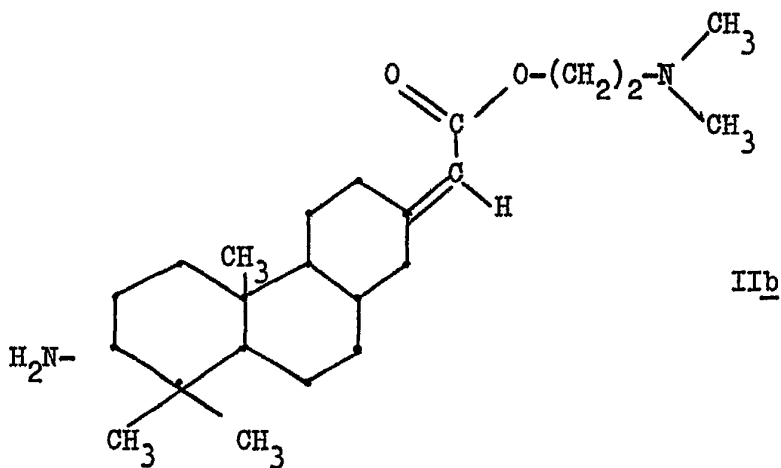
en cuyas fórmulas R significa un radical piperidino-
metilo, piperidinoetilo o D-glucopentahidroxi-pentilo,
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto
de fórmula general IIa,

5.



IIa

o el compuesto correspondiente de fórmula general
IIb,



con un derivado funcional de un ácido de fórmula general III,



en la que R tiene el significado arriba indicado.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado funcional reactivo se emplea un compuesto seleccionado del grupo consistente en una azida de ácido, un anhídrido de ácido y el producto de la reacción del ácido con dicitclohexilcarbodiimida.
- 10.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IIa o IIb en un disolvente inerte con un anhídrido mixto de un ácido de fórmula general III'.



20. en la que R' significa el radical piperidino-metilo o el radical piperidino-etilo, y ácido benzoico, con la adición de una solución diluída de sosa cáustica.



30 JUL. 1969

4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IIa ó IIb, con lactona de ácido D-glucónico con calentamiento y en ausencia de humedad.

5.- Procedimiento para preparar derivados del ácido cassénico racémicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 30 JUL. 1969
SANDOZ, A.G.

A GOMEZ ACEBO Y MORA
D.º Firmado: F. Hernández