

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION N.º  
CLASE 612 A.01  
SUBCLASE d m



PATENTE DE INVENCION  
=====

Ref: Case 100-3072/I. 3700/KU/MK.

**379586**

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para la obtención de 11-desacetoxi-wortmannina.

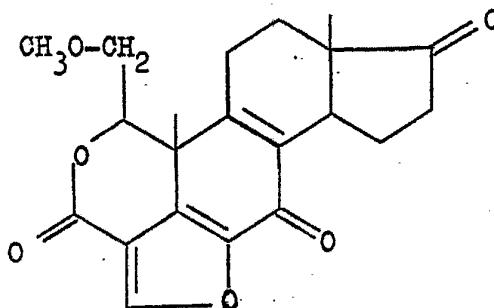
=====

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

=====

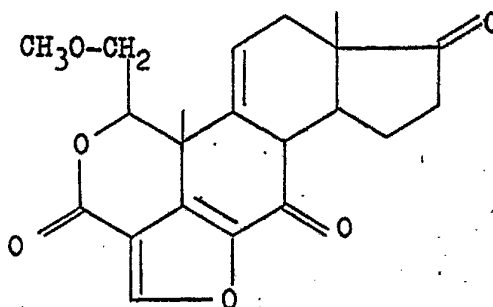
La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención del nuevo antibiótico 11-desacetoxi-wortmannina de fórmula I.

1 - 2 -  
379586



I

De acuerdo con la invención la 11-desacetoxi-wortmannina se obtiene isomerizando  $\Delta^{9(11)}$ -8,9-dihidro-11-desacetoxi-wortmannina de fórmula II,



II

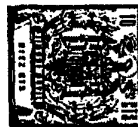
preferiblemente en presencia de una base orgánica, de preferencia anhidra.

5.

La piridina y la quinolina son bases terciarias de nitrógeno adecuadas. Como la isomerización de la invención progresa más rápidamente a una temperatura elevada, ésta se efectúa, por ejemplo, a la temperatura de ebullición de la base orgánica.

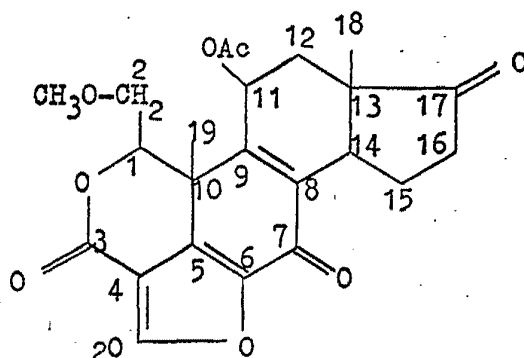
10.

379586-3-



5. Una variante del procedimiento consiste en disolver la  $\Delta^{9(11)}$ -8,9-dihidro-11-desacetoxi-wortmannina en piridina y hervir al reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de concentrar mediante evaporación, la 11-desacetoxi-wortmannina resultante se purifica en la forma usual mediante recristalización.

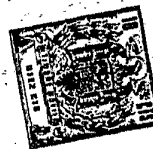
La  $\Delta^{9(11)}$ -8,9-dihidro-11-desacetoxi-wortmannina, usada como material inicial, puede producirse reaccionando bajo condiciones anhidras la wortmannina de fórmula III



III

10. con polvo de cinc en un disolvente orgánico y en presencia de un ácido, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente orgánico. Después de separar el polvo de cinc mediante filtración y de concentrar la mezcla de la reacción mediante evaporación, se purifica el compuesto inicial en la
15. forma usual mediante recristalización y/o cromatografía.

20. La 11-desacetoxi-wortmannina tiene un alto efecto fungistático, como lo ilustra su efecto sobre los hongos patógenos humanos o los hongos parasíticos de las plantas. La 11-desacetoxi-wortmannina particularmente muestra una buena actividad in vitro contra *Histoplasma capsulatum*, *Candida krussei*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* y *Mi-*



crosporum canis. Para la aplicación tópica pueden emplearse polvos, líquidos para pulverizar, ungüentos o tinturas conteniendo 0,1 a 2 % del agente activo.

5. La 11-desacetoxi-wortmannina exhibe además un efecto inhibitor de edemas e inhibitor de inflamaciones, como lo muestra el ensayo del edema del carragaen, el ensayo del quiste del granuloma del carragaen y el ensayo del quiste del granuloma CMC en la rata despierta.

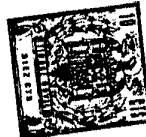
10. Por lo tanto, la utilización de la 11-desacetoxi-wortmannina está indicada como agente inhibitor de inflamaciones y de edemas. Para tal uso, la dosis diaria indicada es de 1 a 10 mg, administrada convenientemente de 2 a 3 veces al día, o en forma de una preparación de acción prolongada. Para aplicación oral, las formas de dosificación adecuadas
15. contienen entre 1 a 10 mg del agente activo, mezclado con un soporte líquido o sólido.

20. En el siguiente Ejemplo no limitativo todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. Los puntos de fusión o de descomposición se determinaron sobre un bloque de Kofler.

EJEMPLO

25. 5 g de  $\Delta^{9(11)}$ -8,9-dihidro-11-desacetoxi-wortmannina se disuelven en 200 cc de piridina y la solución se hierve al reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 60 horas. La mezcla de la reacción se concentra seguidamente mediante evaporación y el residuo se recristaliza 2 veces de metanol. Se obtiene la 11-desacetoxi-wortmannina pura con un P.F. de 178-180°.

379586 - 5 -



La  $\Delta^{9(11)}$ -8,9-dihidro-11-desacetoxi-wortmannina, usada como material inicial, puede producirse como sigue:

5. 10 g de wortmannina se disuelven en 1 litro de etanol y después de la adición de 10 g de polvo de cinc y 10 cc de ácido acético glacial la mezcla se hierve al reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar la mezcla de la reacción se filtra y se concentra mediante evaporación. El residuo se recoge en cloruro de metileno, se filtra y se concentra nuevamente mediante evaporación. La recristalización subsiguiente de metanol proporciona  $\Delta^{9(11)}$ -8,9-dihidro-11-desacetoxi-wortmannina bruta. Esta se cromatografía sobre 260 g de gel de sílice. Se usa cloroformo/metanol (49:1) como eluyente, recogéndose fracciones de 500 cc. Las fracciones 3 a 8 se combinan, el eluyente se evapora y el residuo se recristaliza de cloruro de metileno con la adición de metanol. P.F. 202-206°.
- 10.
- 15.

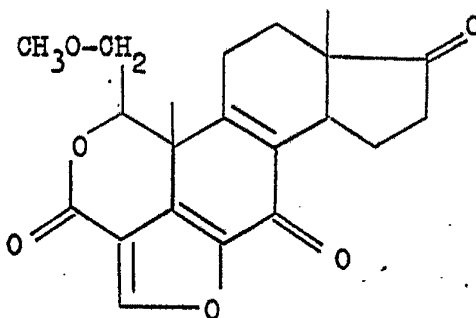
- N O T A -

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 el invento corresponde a tres Solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, con los números y fechas siguientes: 7349/69 de 14 de mayo de 1.969, 13485/69 de 10 de septiembre de 1.969 y 6439/70 de 29 de abril de 1970, acogiéndose 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 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 11-DESACETOXI-WORTMANNINA; caracterizándose por lo siguiente
- 25.
- 30.



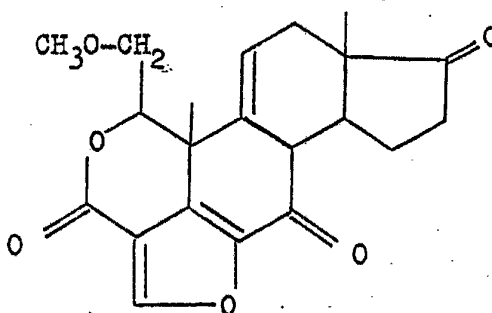
te:

1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de 11-desacetoxi-wortmannina de fórmula I,



I

5. caracterizado porque se isomeriza  $\Delta^{9(11)}$ -8,9-dihidro-11-desacetoxi-wortmannina de fórmula II,



II

10. preferiblemente en presencia de una base orgánica, de preferencia anhidra, por ejemplo, quinolina o piridina, convenientemente en una atmósfera de nitrógeno y, de preferencia, a una temperatura elevada, por ejemplo, a la temperatura de reflujo de la solución de la base, y aislando la 11-desacetoxi-wortmannina resultante.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de 11-desacetoxi-

379586 - 7 -



-wortmannina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 7 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid

- 1 DIC. 1972

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MUDET  
p. p. Firmador L. Gasta Fernández