



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101997900646920</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>30/12/1997</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>30/06/1999</b>

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI REINA E SUOI DIACILDERIVATI

1335PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"Procedimento per la preparazione di reina e suoi diacilderivati"

a nome di LABORATOIRE MEDIDOM S.A.

con sede in GINEVRA (SVIZZERA)

inventore designato: DI NAPOLI Guido

MI 97 A 289 9

Depositata il con il N.

\*\*\*\*\*

30 DIC. 1997

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di reina e relativi diacilderivati, in particolare diacereina, tramite ossidazione di aloemodina o suoi triacilderivati, quali triacetilaloemodina, con sali dell'acido nitroso, eventualmente seguita da acilazione della reina così ottenuta.

La reina e vari 1,8-diacilderivati, fra cui la diacereina (GB 1.578.452), sono noti per le loro proprietà terapeutiche nel trattamento delle malattie degenerative delle articolazioni e/o del connettivo, quali osteoporosi ed artrite reumatoide, e nel trattamento a lungo termine della osteoartrite (Malterud et al., "Antioxidant and Radical Scavenging effects of Antraquinones and Anthrones", Pharmacol., (Basel), 47 Suppl. 1; 77-85, 1993).

La reina riveste inoltre un elevato interesse per altre attività farmacologiche, quali l'attività batteriostatica (Wang et al., Biochemical Study of Chinese Rhubarb - Inhibition of Antraquinone derivatives on Anaerobic bacteria; "Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao, 21(6), 354-57, 1990), o l'attività antitumorale, ad esempio in

associazione ad adriamicina (Fanciulli et al., "Inhibition of Membrane Redox Activity by Rhein and Adriamycin in Human Glioma Cells", Anticancer drugs, 3(6), 615-21, 1992).

#### Stato della tecnica

Sono noti vari esempi di preparazione di acidi antrachinonici che utilizzano ossidanti al cromo esavalente, o al manganese, fra cui quelli descritti rispettivamente da H. Nawa, M. Uchibayashi, T. Masuka, in J. Org. Chem., 26, 979, 1961 e da W.M. Owton, M. Brunavs, M.V. Miles, D.R. Dobson, D.J. Steggles, in J. Chem. Soc. Perkin I, 931, 1995.

E' nota la preparazione di diacereina mediante ossidazione con cromo esavalente di aloemodina ("Sostanze farmaceutiche", traduzione in Italiano e revisione di R. Longo, OEMF, Milano, 1988, p. 596 di "Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen", George Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1982-1987) o di triacetilaloemodina, a sua volta ottenuta per acetilazione di aloemodina (H. Nawa et al., *vide supra*).

L'unico procedimento di sintesi della diacereina effettivamente utilizzato su scala industriale comprende l'acetilazione di aloina, seguita da ossidazione con anidride cromica (EP-A-636.602, a nome della Richiedente).

#### Problema tecnico

Per quanto riguarda gli ossidanti al cromo, il loro utilizzo industriale pone diversi problemi di impatto ambientale, connessi con lo smaltimento dei relativi reflui.

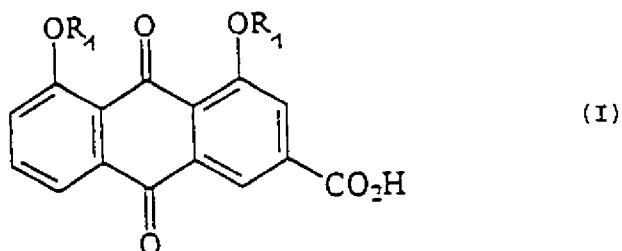
Le acque esauste della reazione e le fasi idro-organiche di lavaggio contengono infatti sali di tali metalli, tossici per la salute umana ed ambientalmente pericolosi.

In merito ai sali di cromo si rimanda a titolo esemplificativo a quanto affermato dalla Comunità Europea, che riporta che l'anidride cromica "può provocare il cancro per inalazione", e definisce il potassio dicromato come "irritante per occhi, le vie respiratorie e la pelle" (Direttive CEE 96/54/CE, del 30.07.96).

#### Sommario

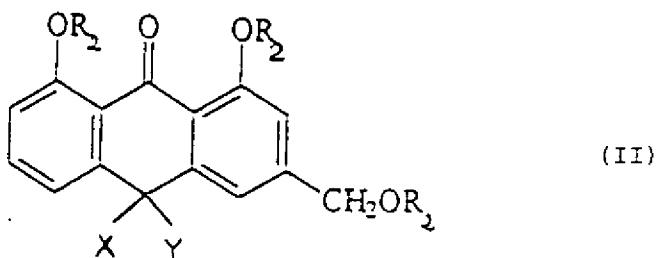
Ora la Richiedente ha trovato che il problema tecnico sopra evidenziato è superato effettuando l'ossidazione di aloemodina o triacetilaloemodina mediante nitrito in ambiente acido.

La Richiedente ha in particolare trovato un procedimento per la preparazione di reina e derivati della reina di formula (I),



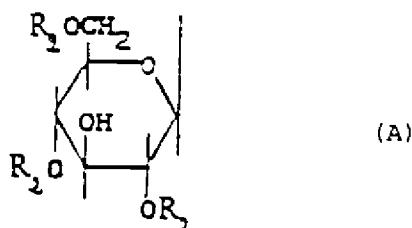
in cui R<sub>1</sub> è H o acile,

comprendente l'ossidazione di un derivato di formula (II)



in cui  $R_2$  è H o acile alifatico, uguale o diverso da  $R_1$ ,

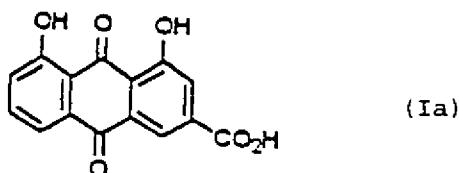
ed X ed Y, presi insieme, sono un gruppo =O, oppure X è H ed Y è il gruppo A



in cui  $R_2$  è come sopra definito,

con un sale dell'acido nitroso, in ambiente acido,

a dare reina di formula (Ia) (composto di formula (I) in cui  $R_1 = H$ )



eventualmente seguita da acilazione della reina così ottenuta, quando si vogliono ottenere gli acil derivati di formula (I) in cui  $R_1$  è acile.

Il presente processo è altamente innovativo in quanto l'uso di sodio nitrito per la conversione di alcooli ad acidi non era prima noto nella tecnica anteriore (tale metodologia non è ad esempio descritta da J. March, in Advanced Organic Chemistry, 3a Ed., 1985, J. Wiley & Sons, a pag. 1084 nel paragrafo 9.22 relativo alle ossidazioni di alcooli ad acidi carbossilici).

Inoltre l'ossidazione con nitrito è estremamente vantaggiosa rispetto all'impiego di ossidanti al cromo, i cui residui devono essere stoccati in apposite discariche per rifiuti tossici o nocivi, mentre le acque esauste provenienti dal presente processo sono facilmente trattabili con i normali metodi utilizzati per lo smaltimento di nitriti e nitrati.

Il presente procedimento si presta in particolare all'ottenimento della diacereina [composto di formula (I) in cui  $R_1$  è acetile].

#### Descrizione dettagliata

Nel presente testo, il gruppo acile  $R_1$  dei derivati di formula (I) è tipicamente un gruppo  $R_A$ -CO-, dove  $R_A$  è un gruppo alifatico o aromatico avente da 1 a 12 atomi di carbonio, più in particolare un alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio, lineare o ramificato, eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno. Ad esempio,  $R_1$  può essere acetile, trifluoroacetile, tricloroacetile, più in particolare acetile.

Il gruppo  $R_2$  è H o acile alifatico  $R_B$ -CO-, dove  $R_B$  è un gruppo alchile avente preferibilmente da 1 a 3 atomi di carbonio, lineare o ramificato, eventualmente sostituito con uno o più

atomi di alogeno. Ad esempio,  $R_2$  può essere acetile, trifluoroacetile, tricloroacetile, più in particolare acetile.

Secondo una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, il substrato da ossidare è il derivato di formula (II) in cui X ed Y, presi insieme, sono un gruppo  $=O$ , e più in particolare  $R_2$  è H (aloemodina) oppure acetile (triacetilaloemodina).

Alternativamente, l'ossidazione può essere ad esempio effettuata sul substrato di formula (II) in cui X è H ed Y è A, in cui  $R_2=H$  (aloina).

La reazione di ossidazione secondo il presente procedimento può essere effettuata con vari sali dell'acido nitroso, in particolare inorganici, quali sali di metalli alcalini o alcalino-terrosi, come nitrito di sodio, potassio, o calcio. Tipicamente, si utilizza sodio nitrito.

Preferibilmente, il sale dell'acido nitroso è utilizzato in eccesso molare rispetto al substrato da ossidare, ad esempio fra 2 e 50, preferibilmente fra 8 e 15 moli di nitrito per mole di derivato di formula (II).

Il mezzo di reazione utilizzato per la presente ossidazione con nitrito è preferibilmente rappresentato da un acido, ad esempio minerale, in particolare un acido minerale forte quale acido solforico, oppure un acido organico, ad esempio un acido carbossilico eventualmente alogenato, quale acido acetico, acido trifluoroacetico, acido tricloroacetico, oppure un acido

solfonico, quale acido metansolfonico.

L'acido minerale è ad esempio acido solforico concentrato ( $H_2SO_4$  concentrato commerciale al 95-98%) oppure  $H_2SO_4$  acquoso, in particolare al 50% volume/volume.

L'acido può essere eventualmente utilizzato in presenza di un cosolvente, ad esempio acqua o un solvente polare aprotico, quale dimetilsolfossido, acetone, acetonitrile.

Preferibilmente, la presente ossidazione è condotta in un acido minerale utilizzato come mezzo di reazione, eventualmente in presenza di acqua, più preferibilmente in acido solforico concentrato o in acido metansolfonico.

La quantità di solvente (ad esempio acido, eventualmente in miscela con il cosolvente) utilizzato come mezzo di reazione nella presente ossidazione è ad esempio compresa fra 10 e 100 ml, in particolare fra 15 e 50 ml/grammo di derivato di formula (II). Secondo una forma ulteriormente preferita della presente invenzione, l'ossidazione dei derivati di formula (II) è condotta in presenza di acido borico o di un suo sale, ad esempio un sale inorganico, quale sodio tetraborato, preferibilmente utilizzati in eccesso molare rispetto al substrato da ossidare, ad esempio da 10 a 40, più preferibilmente da 15 a 30 moli di acido borico o relativo sale per mole di derivato di formula (II).

La presente ossidazione è effettuata a temperature in genere comprese fra temperatura ambiente (circa +20°/+25°C) e temperatura di ebollizione della miscela di reazione,

preferibilmente fra + 50°C e +130°C, più tipicamente fra +100°C e +120°C, e decorre in tempi generalmente compresi fra poche ore a 48 ore.

Secondo una forma di realizzazione tipica, la presente invenzione, è effettuata in acido solforico concentrato o in acido metansolfonico, utilizzati come mezzo di reazione, in presenza di acido borico, ad una temperatura compresa fra +100°C e +120°C.

Il presente processo è inoltre vantaggioso in quanto si presta alla ossidazione di aloemodina o triacetilaloemodina anche allo stato grezzo, aventi ad esempio titolo del 70%-90%, contenenti i sottoprodoti che accompagnano aloemodina nel processo di estrazione dalla fonti vegetali, o in processi preparativi semisintetici noti in letteratura.

L'aloemodina può essere di origine commerciale, oppure preparata come descritto in letteratura, ad esempio da M. Rychener et al., Pharm. Acta Helv. 64, 8, 1989.

La triacetilaloemodina può essere ottenuta per acetilazione di aloemodina con anidride acetica, di preferenza come solvente di reazione, in presenza di quantità di catalitiche di un acido o di una base (ad esempio  $H_2SO_4$  o sodio acetato), operando ad esempio fra la temperatura ambiente e quella di riflusso della miscela di reazione, o secondo altre metodologie convenzionali.

Chen When-Hao et al. in Journal of Nanjing College of Pharmacy, 1986, 17(1), 1-4 (Chemical Abstract, Vol. 105, 1986, 105:226138z)

descrivono la preparazione di aloemodina per trattamento di aloina con  $\text{FeCl}_3$ , seguita da acetilazione di aloemodina a triacetilaloemodina.

Secondo una realizzazione particolare della presente invenzione, l'aloemodina è ottenuta per trattamento di aloina con un sale ferrico, quale  $\text{FeCl}_3$ , in ambiente acido, ad esempio in acido cloridrico acquoso, ad esempio a circa  $+90^\circ\text{C}/+110^\circ\text{C}$ ; generalmente, si utilizza un eccesso molare di sale ferrico rispetto alla aloina, ad esempio da 5 a 15 moli, più in particolare 10 moli per mole di aloina; l'ambiente di reazione può essere in particolare rappresentato da  $\text{HCl}$  0,5 N, ad esempio in quantità da circa 10 ml per grammo di aloina.

Per gli scopi della presente invenzione, l'aloemodina grezza così ottenuta può essere direttamente sottoposta ad acilazione, ad esempio acetilata a triacetilemodina.

Secondo una realizzazione particolare della presente invenzione, l'aloemodina è convertita in triacetilaloemodina per trattamento con anidride acetica, preferibilmente come solvente di reazione, in presenza di un catalizzatore acido o basico (quale  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrato o sodio acetato), operando a temperature generalmente comprese fra quella ambiente (e.g.  $+20^\circ\text{C}/+25^\circ\text{C}$ ) e quella di riflusso, ad esempio a circa  $+90^\circ\text{C}/+100^\circ\text{C}$ .

Nella preparazione di triacetilaloemodina, si utilizzano ad esempio da 3 a 15 ml di anidride acetica per grammo di prodotto, calcolati sull'aloemodina grezza o pura, ad esempio 10 ml per

grammo di aloemodina pura; il catalizzatore, ad esempio sodio acetato, è utilizzato in quantità dal 10% al 30% in peso rispetto ad aloemodina grezza o pura, ad esempio 30% in peso riferito al contenuto in aloemodina.

Secondo una realizzazione particolare della presente invenzione, la triacetilaloemodina grezza è purificata per cristallizzazione da toluene, eventualmente in miscela con metanolo, riscaldando fino a sostanziale dissoluzione (ad esempio fra +60°C e la temperatura di riflusso della miscela di reazione) e raffreddando fino a precipitazione; ad esempio si effettua una prima cristallizzazione da toluene (scaldando a riflusso e raffreddando a circa +40°C), ed una seconda da toluene/metanolo, scaldando a +60°/+70°C e raffreddando a +3°C/+5°C.

L'acilazione di reina ad 1,8-diacil derivati di formula (II) può essere effettuata per trattamento con agenti acilanti secondo tecniche convenzionali, ad esempio per trattamento con una anidride o con l'alogenuro acilico dell'acido corrispondente al gruppo acile che si vuole introdurre (ad esempio l'acido  $R_A COOH$ , dove  $R_A$  è come sopra definito). Tipicamente, l'alogenuro è utilizzato in presenza di un catalizzatore basico, e le anidridi in presenza di un catalizzatore acido o basico.

Il catalizzatore acido può essere ad esempio acido acetico, acido metansolfonico, acido trifluorometansolfonico, acido solforico concentrato, e quello basico acetato di sodio, oppure  $NaHCO_3$ .

L'acilazione di reina è condotta a temperature di preferenza

comprese fra il valore ambiente (+20°C/+25°C) e +100°C.

Secondo una realizzazione particolare della presente invenzione, la reina è convertita in diacereina mediante acetilazione, di preferenza per trattamento con anidride acetica, in eccesso molare rispetto alla reina. Preferibilmente, si tratta la reina con anidride acetica, preferibilmente utilizzata come mezzo di reazione, in presenza di una quantità catalitica di  $H_2SO_4$  concentrato, operando preferibilmente fra la temperatura ambiente (+20°C/+25°C circa) e quella di riflusso, ad esempio a +130°C/+133°C.

La diacereina si isola facilmente dal mezzo di reazione, in quanto precipita per aggiunta di acqua, ed è quindi separata con mezzi convenzionali, quali filtrazione, ed essiccata.

Gli altri diacilderivati di formula (I) possono essere isolati secondo tecniche convenzionali.

I prodotti di ossidazione di formula (II) ed i prodotti finali di formula (I) possono essere facilmente purificati secondo le usuali tecniche della chimica organica preparativa.

In particolare, la diacereina può essere purificata mediante una o più cristallizzazioni da un solvente scelto fra 2-metossietanolo e N,N-dimetilacetamide, ad esempio mediante tre successive cristallizzazioni da N,N-dimetilacetamide, preferibilmente in presenza di anidride acetica, riscaldando il prodotto da purificare nel solvente di cristallizzazione fino a dissoluzione sostanzialmente completa, quindi lasciando

raffreddare fino a precipitazione, secondo il metodo descritto in EP-A-636.602, e nel corrispondente brevetto USP 5.670.695, il cui contenuto è qui incorporato per riferimento.

Secondo una realizzazione particolare della presente invenzione, la diacereina è purificata per cristallizzazione da N,N-dimetilacetamide (in quantità ad esempio di circa 4 volumi/grammo di grezzo), in presenza di anidride acetica (in quantità ad esempio di 0,5%-1,0% in volume rispetto alla dimetilacetamide), ad esempio riscaldando a +100°C circa e raffreddando a +3°C/+5°C.

La cristallizzazione da N,N-dimetilacetamide è preferibilmente seguita da conversione di diacereina nel relativo sale di metallo alcalino (ad esempio di potassio), ad esempio per trattamento con potassio acetato, tipicamente in eccesso molare, in una miscela acetone/acqua. La diacereina è quindi liberata dal suo sale per acidificazione, ad esempio con acido solforico (quale H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10%), in una miscela di acqua e solvente organico miscibile con acqua, quale una miscela acqua/etanolo.

E' importante sottolineare che la diacereina grezza ottenuta con il presente processo contiene quantità molto basse di aloemodina, < 50 ppm, che dopo purificazione scende a valori < 4 ppm.

Si riportano di seguito alcuni esempi a scopo illustrativo e non limitativo della presente invenzione.

#### Esempio 1

Ad una miscela di aloemodina (10 g; titolo HPLC 78.7%) ed acido

borico (40 g) in acido solforico concentrato (150 ml) viene aggiunto sodio nitrito (25,6 g), quindi la miscela viene scaldata a +120°C per 1,5 ore. La miscela di reazione viene quindi versata in acqua e ghiaccio (200 ml), il precipitato formatosi viene filtrato ed essiccato in stufa a +50°C. Si ottengono 8,9 g di reina (resa 74%, titolo HPLC 69%).

IR (nujol) : 3100-3000, 1692, 1361  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ): delta 7,40 (1H,d); 7,76 (1H,d); 7,83 (1H,t); 8,14 (1H,d); 11,88 (2H,br); 13,5 (1H,br).

#### Esempio 2

Una miscela di aloemodina (19 g; titolo HPLC 78.7%), sodio nitrito (41,5 g) ed acido metansolfonico (450 ml) viene scaldata lentamente a +100°C per 3 ore. La miscela di reazione viene quindi versata in acqua e ghiaccio (1350 ml), ed il precipitato formatosi viene filtrato, lavato ed essiccato sotto vuoto a +60°C. Si ottengono 17,4 g di reina (resa 75%, titolo HPLC 68,1%), identificata in quanto avente le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto dell'Esempio 1.

#### Esempio 3

Una miscela di triacetilaloemodina (25 g; titolo HPLC 72%), sodio nitrito (41,5 g), acido borico (65 g), acido solforico (ml 1230) viene scaldata lentamente a +110°C per 5 ore. La miscela di reazione viene quindi versata in acqua e ghiaccio (3530 ml), ed il precipitato formatosi viene filtrato, lavato ed essiccato sotto vuoto in stufa a +50°C fino a peso costante. Si ottengono 13 g di

reina (resa 73%, titolo HPLC 72%), identificata in base alle caratteristiche chimico-fisiche, che risultano come quelle del prodotto dell'Esempio 1.

**Esempio 4**

Una miscela di triacetilaloemodina (25 g; titolo HPLC 88,4%), sodio nitrito (41,5 g), acido borico (65 g), ed acido metansolfonico (ml 530) viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 ore, quindi viene scaldata a +110°C per 18 ore. La miscela di reazione viene versata in acqua (1450 ml), ed il precipitato formatosi viene filtrato, lavato ed essiccato sotto vuoto a peso costante. Si ottengono 14,5 g di reina (resa 81%, titolo HPLC 89%), identificata in base alle caratteristiche chimico-fisiche, che risultano essere come quelle del prodotto dell'Esempio 1.

**Esempio 5**

Una miscela di triacetilaloemodina (25 g; titolo HPLC 88,4%), sodio nitrito (41,5 g), ed acido metansolfonico (ml 540) viene scaldata a +110°C per 2 ore. La miscela di reazione viene versata in acqua (1500 ml), ed il precipitato formatosi viene filtrato, lavato ed essiccato sotto vuoto a peso costante. Si ottengono 14 g di reina (resa 77%, titolo HPLC 87%), identificata in base alle caratteristiche chimico-fisiche, che risultano essere come quelle del prodotto dell'Esempio 1.

**Esempio 6**

Ad una miscela di reina (2 g) in anidride acetica (14 ml),

raffreddata a 0°C, viene aggiunto acido solforico (0,14 ml), quindi la miscela viene portata a temperatura ambiente e mantenuta a tale temperatura per 6 ore. La miscela di reazione viene quindi versata in acqua (50 ml), il precipitato formatosi viene filtrato ed essiccato in stufa a peso costante.

IR (nujol) : 3100-3000, 1767, 1690-1680  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 2,39 (6H,s); 7,64 (1H,d); 7,95 (1H,d); 8,03 (1H,d); 8,14 (1H, d), 8,55 (1H,d); 13,85 (1H,br).

#### **Esempio 7 - Preparazione di diacereina da aloina**

##### **A) Conversione di aloina in aloemodina**

Si riscaldano a rilfusso (circa +98°C) una miscela di aloina (150 g) e di HCl 0,5 N (750 ml), quindi si aggiunge per gocciolamento in 60-90 minuti circa una soluzione precedentemente preparata e filtrata su Celite, costituita da ferro tricoloruro esaidrato (969 g) ed acido cloridrico 0,5 N (750 ml), proseguendo il riscaldamento a riflusso (circa +103°C) per altre 7 ore.

Si raffredda a +3°C/+5°C e si filtra sotto vuoto. Si lava il pannello con acqua demineralizzata, fino a che le acque madri sono praticamente incolori. Si secca a +70°C sotto vuoto fino a peso costante. Si ottengono 109 g di solido, avente titolo HPLC 48,26% (resa 54%).

##### **B) Conversione di aloemodina in triacetilaloemodina**

Una miscela di aloemodina proveniente dal passaggio precedente (109,0 g, titolo HPLC 48,26%, contenenti 52,6 g di aloemodina), anidride acetica (545 ml; 1:5 rispetto ad aloemodina tal quale) e

sodio acetato (16,33 g; 15% in peso rispetto ad aloemodina tal quale) è riscaldata a +100°C, e mantenuta a tale temperatura per 3,5/4 ore circa. Si raffredda a +50°C circa e si concentra sotto vuoto fino a consistenza semisolida. Si aggiunge toluene (200 ml) e si riconcentra a secco.

Si cristallizza il solido così ottenuto: si aggiunge toluene (2178 ml; 1:20 su aloemodina tal quale) e carbone ENO (11 g), si scalda a riflusso (circa 1 ora), si raffredda a +40°C, si filtra la sospensione su letto di celite, lavando con toluene a caldo (1089 ml), e si concentra sotto vuoto la soluzione filtrata fino a pasta densa.

Si ottiene un grezzo semisolido, che viene ricristallizzato per aggiunta di toluene (250,5 ml), metanolo (326,7 ml), riscaldando fino a soluzione completa (circa +60°C/+70°C), si raffredda a +3°C/+5°C e si mantiene a tale temperatura per circa 1 ora. Si filtra sotto vuoto e si lava il pannello con metanolo (110 ml) fino ad acque madri incolori.

Si secca sotto vuoto a peso costante, ottenendo 59 g di prodotto, avente titolo HPLC 90,73%, con resa del 69,40%.

(Le acque madri di cristallizzazione contengono ulteriori 9,70 g di triacetilaloemodina).

### C) Conversione di triacetilaloemodina in reina

Ad acido metansolfonico (1413 ml), raffreddato a +10°C/+12°C, si aggiungono triacetilaloemodina (59,0 g; titolo HPLC 90,73%, contenenti 53,5 g di prodotto al 100%), acido borico (173,5 g) e,

a porzioni, sodio nitrito (109,7 g). L'aggiunta del sodio nitrito è esotermica (la temperatura passa da +14°C a +42°C). Si lascia sotto agitazione a +40°C (spontanei) per 4 ore circa e quindi si riscalda a +105° (+ o - 5°C) per 18/20 ore. Si esegue un controllo HPLC per determinare la conversione, e l'assenza di un prodotto intermedio. Si raffredda la massa di reazione a +80°C e la si versa in acqua a +5°C (3845 ml; 1:2,72 sull'acido metansolfonico). Si raffredda a +40°C e si filtra sotto vuoto. Si lava con acqua fino a lavaggio neutro e si secca sotto vuoto a +60°C. Si ottengono 41,3 g di prodotto, avente titolo HPLC 91%, pari ad una resa del 98%.

**D) Conversione di reina in diacereina**

Una miscela di reina (titolo HPLC 91%; 41,3 g), anidride acetica (413,0 ml - 1:10 su reina) e di acido solforico 98% (4,13 ml) è scaldata a +130°C/+133°C e mantenuta a questa temperatura per 30 minuti. Si raffredda a circa +80°C e si aggiunge acido acetico (82,6 ml; 1:2 sulla reina). Si raffredda a +20°C e si filtra sotto vuoto. Si lava il pannello 3 volte con acido acetico (con 16,5, 16,5 e 41,3 ml, rispettivamente), ed infine con acqua fino a lavaggio neutro. Si secca sotto vuoto a +60°C/+70°C e si ottengono 50,6 grammi di prodotto, avente titolo HPLC 96,44%, pari ad una resa del 99%. Il contenuto di aloemodina del prodotto grezzo così ottenuto è di circa 31,7 ppm.

**E) Purificazione di diacereina**

Una miscela di diacereina grezza (50,6 g), dimetilacetamide

(206,0 ml) ed anidride acetica (1,49 ml) è scaldata a +100°C e mantenuta a tale temperatura per circa 1 ora, controllando la completa dissoluzione. Si raffredda a 0°C/+3°C e si filtra. Si lava il pannello con acetone. Si ottengono 81 g di solido umido.

**Salificazione di diacereina** Si carica il solido umido (81 g) con acetone (506 ml), si gocciola una soluzione precedentemente preparata, costituita da potassio acetato (25,3 g) in acqua (25,3 g), mantenendo la temperatura a +20°/+25°C. Si ottiene una sospensione molto densa, si scalda a riflusso a circa +57°C per 2 ore. La sospensione si fluidifica. Si raffredda a +3°C per circa 1 ora e si filtra sotto vuoto. Si lava il pannello con acetone e si secca sotto vuoto a +90°C, ottenendo 63,4 di diacereina sale potassico.

#### **Liberazione di diacereina dal suo sale**

Una miscela di sale potassico di diacereina secco (63,4 g), etanolo assoluto (632,5 ml) ed acqua demineralizzata (632,5 ml) è mantenuta a +20°C/+22°C fino a completa dissoluzione. Si aggiunge carbone SA 189 (5,0 g), e dopo circa 1 ora si filtra su letto di celite, lavando con una miscela di etanolo/acqua. Si precipita la diacereina, aggiungendo alla soluzione filtrata acido solforico al 10%, fino a pH 4,0. Si filtra sotto vuoto e si lava il pannello fino a scomparsa di solfati. Si secca sotto vuoto fino a peso costante. Si ottengono 43,9 g di prodotto avente titolo HPLC 99%.

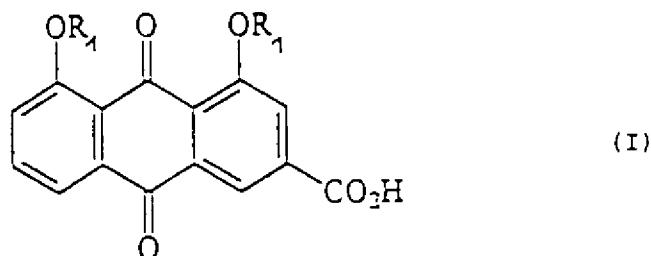
#### **Esempio 8 - Preparazione di diacereina per ossidazione diretta di**

**aloina**

A freddo, si scioglie l'aloina (1,1 g; 2,63 mmoli) in acido solforico concentrato. Si aggiungono acido borico (0,8 g; 12,9 mmoli) e sodio nitrito (1,8 g; 26,08 mmoli) e si porta la temperatura a +120°C. Dopo 2,5 ore, si versa la miscela di reazione in 60 ml di ghiaccio, lavando con acqua (40 ml). Si filtra su buchner e si essicca il prodotto in stufa, ottenendo 1,2 g di prodotto grezzo.

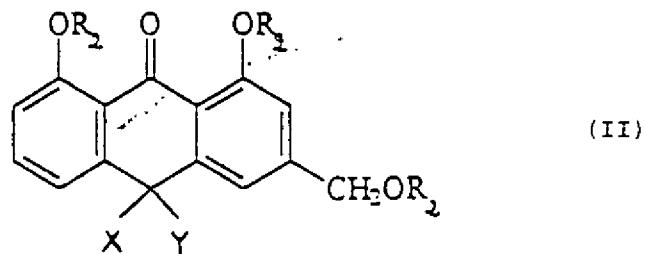
## RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di reina o derivati della reina di formula I,



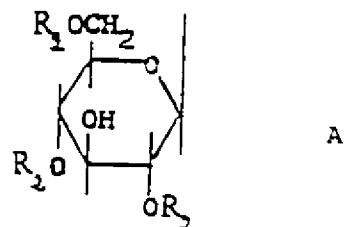
in cui R<sub>1</sub> è H o acile,

comprendente l'ossidazione di un derivato di formula (II)



in cui R<sub>2</sub> è H o acile alifatico, uguale o diverso da R<sub>1</sub>,

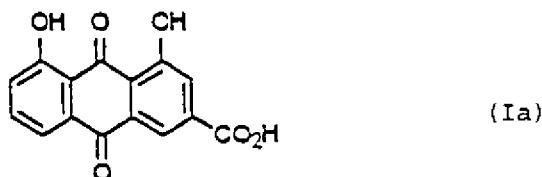
ed X ed Y, presi insieme, sono un gruppo =O, oppure X è H ed Y è il gruppo A



in cui R<sub>2</sub> è come sopra definito,

con un sale dell'acido nitroso, in ambiente acido,

a dare reina di formula (Ia)



eventualmente seguita da acilazione della reina così ottenuta, quando si vogliono ottenere gli acil derivati di formula (I) in cui  $R_1$  è acile.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il sale dell'acido nitroso è sodio nitrito.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il sale dell'acido nitroso è utilizzato in eccesso molare rispetto al derivato di formula (II).

4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il sale dell'acido nitroso è in quantità da 8 a 15 moli di nitrito per mole di derivato di formula (II).

5. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui detta ossidazione è effettuata in un acido minerale o in un acido organico come mezzo di reazione.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, in cui l'acido è scelto fra acido solforico concentrato, acido acetico, acido trifluoroacetico, acido tricloroacetico, ed acido metansolfonico.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 5, in cui l'acido è scelto fra acido solforico concentrato ed acido metansolfonico.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 5, in cui l'ossidazione

è effettuata in presenza di un cosolvente scelto fra acqua e solventi polari aprotici.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui detta ossidazione è condotta in presenza di acido borico o di un suo sale.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui l'acido borico o relativo sale è utilizzato in un eccesso molare compreso fra 15 e 30 moli per mole di derivato di formula (II).

11. Procedimento secondo la rivendicazione 1, 9 o 10, in cui detta ossidazione è condotta in presenza di acido borico.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui l'ossidazione è effettuata fra la temperatura ambiente (circa +20°/+25°C) e temperatura di ebollizione della miscela di reazione.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui l'ossidazione è effettuata fra + 50°C e +130°C.

14. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il derivato di formula (II) è scelto fra aloemodina e triacetilaloemodina.

15. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui detta ossidazione è effettuata in acido solforico concentrato o in acido metansolfonico, utilizzati come mezzo di reazione, in presenza di acido borico, fra +100°C e +120°C.

16. Procedimento secondo la rivendicazione 1, comprendente una fase di acetilazione che fornisce diacereina (composto di formula (I) in cui  $R_1$  è acetile).

17. Procedimento secondo la rivendicazione 16, in cui detta acetilazione è effettuata per trattamento di reina con anidride acetica, utilizzata come mezzo di reazione, in presenza di una quantità catalitica di  $H_2SO_4$  concentrato, ad una temperatura compresa fra il valore ambiente e quella di riflusso.

18. Procedimento secondo la rivendicazione 16, ulteriormente comprendente almeno una cristallizzazione di diacereina da un solvente scelto fra 2-metossietanolo e N,N-dimetilacetamide.

19. Procedimento secondo la rivendicazione 16, comprendente una cristallizzazione da N,N-dimetilacetamide, in presenza di anidride acetica, seguita da conversione di diacereina nel relativo sale di metallo alcalino, e da acidificazione a dare diacereina.

20. Procedimento secondo la rivendicazione 19, in cui la diacereina è convertita nel suo sale per trattamento con potassio acetato, in acetone/acqua, ed è quindi liberata dal suo sale per acidificazione con acido solforico, in acqua/etanolo.

21. Procedimento secondo la rivendicazione 1, ulteriormente comprendente la preparazione di aloemodina per trattamento di aloina con un sale ferrico, in ambiente acido.

22. Procedimento secondo la rivendicazione 1, ulteriormente comprendente la preparazione di triacetilaloemodina mediante conversione di aloina in aloemodina per trattamento con un sale ferrico, in ambiente acido, seguita da acetilazione con anidride acetica, in presenza di acido solforico come catalizzatore,

1335PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

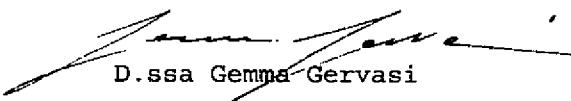
seguita da cristallizzazione di triacetilaloemodina con toluene,  
eventualmente in miscela con metanolo.

(SLV/lm)

Milano, li 30 DIC. 1997

p. LABORATOIRE MEDIDOM S.A.

il Mandatario



D.ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

