



21 EN

263140

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM/WALDHOF, (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS ESTROFANTIDOL-GLICOSIDOS".

-----000000000-----

El estrofantidin-monodigitoxosido (llamado "Helveticosid") aislado por Nagata, Tamm y Reichstein (Helv. chim.acta 40, 41/1957) de la semilla de diversas especies erysimun, y que según los modernos descubrimientos se puede obtener también a partir de strophanthus kombé (Patente alemana, solicitud B 49 978 IVa/30h) es un glicósido cardioactivo muy interesante. Sin embargo su aplicación terapéutica - sobre todo la elaboración de preparados inyectables - tropieza



con el inconveniente de su estabilidad relativamente reducida.
10 Así, hemos podido constatar que el estrofantidin-digitoxosido
y su fase previa genuina, el estrofantidin-digitoxosido-glucó-
sido, experimentan una autoxidación con suma facilidad cuando
se hallan disueltos largo tiempo en agua o en disolventes or-
gánicos; el grupo aldehído C_{19} se oxida ahí en forma del grupo
15 carboxilo y resultan sustancias cardio-inactivas.

Se ha descubierto ahora que se obtienen derivados
estables del estrofantidin-digitoxosido, o bien del correspon-
diente digitoxosido-glucósido, si se reducen los mencionados
glicósidos, en cuyo caso el grupo aldehído C_{19} es traspasado
20 a un grupo alcohol primario. Los nuevos estrofantidol-glicó-
sidos obtenidos de esta manera - prescindiendo de su estabilidad -
tienen la ventaja de presentar una eficacia mayor que los glicó-
sidos naturales. Según se desprende de la Tabla a continuación
por reducción del grupo aldehído se consigue un aumento de efi-
25 cacia aproximadamente 2 a 3 veces mayor.

TABLA: Dosis mortales despues de infusión permanente en conejos
de Indias (KNAFFL-LENZ); valores medios.

263140 21



30

35

Glicosido	Tiempo medio de infusión	Dosis mortal (mg/kg)	Número de animales
Estrofantidin-digitoxosido.	43 min.	0,69	6
Estrofantidol-digitoxosido.	53 min.	0,25	6
Estrofantidin-digitoxosido-glucosido.	105 min.	0,42	6
Estrofantidol-digitoxosido-glucosido.	102 min.	0,23	5

40

Debido a estas excelentes propiedades, los nuevos glicósidos son particularmente apropiados para la elaboración de preparados inyectables cardioactivos.

45

El procedimiento sugerido por el invento se realiza según métodos en sí ya conocidos. Se emplean agentes de reducción capaces de transformar el grupo aldehído de la estrofantidina en un grupo alcohol primario, conservando el anillo de lactona no saturado, por ejemplo hidruros alcalinos de boro ó alcoholatos de aluminio (cfr. Pat. Al. 723.224).

Ejemplo 1:

50

Se disuelven 5 g de estrofantidin-digitoxosido en 200 ml de dioxano al 80%, se agrega una solución de 0,8 g de



21

hidruro borosódico en 50 ml de dioxano al 80% y se deja reposar la mezcla durante 5 horas a 20°. Después de diluir con 500 ml de agua y acidular hasta pH 3 se extrae a fondo la solución con cloroformo-etanol (2:1) De los extractos de cloroformo lavados con agua y secados con sulfato sódico se obtiene, después de la evaporación del disolvente, estrofantidol-digitoxósido puro; rendimiento 85% del teórico.

En el tratamiento con acetanhidrido en piridina, el glicósido amorfo forma triacetato cristalizable:

Tri-O-acetil-estrofantidol-mono-digitoxósido

Punto de fusión: 177 - 181° (a partir de piridina/eter/ciclohexano)

$[\alpha]_D^{19}$: + 41,4° ± 1 (etanol)

Espectro UV: λ max. = 216 - 218 m μ ; 1g ϵ = 4,21
ningún máximo a unos 300 m μ

C₃₅H₅₀O₁₂ (662,7) Calculado 19,48% CH₃CO

Hallado 19,36% CH₃CO

Ejemplo 2:

Se disuelven 0,25 g de estrofantidin-digitoxósido-glucósido en 5 ml de isopropanol absoluto, se agregan 20 ml de una solución aproximadamente 1-molar de isopropilato de aluminio en isopropanol y se calienta a ebullición con lo que el disolvente se vá destilando lentamente. Se prosigue el calentamiento durante tanto tiempo (5 horas) hasta que en



el destilado no se pueda reconocer ya nada de acetona. Luego se deslie la solución reaccionante con agua, se extrae varias veces con etanol al 50% caliente el hidroxido de aluminio precipitado y a los extractos acuoso alcoholicos se les concentra por evaporación al vacío a sequedad. El residuo se compone de estrofantidol-digitoxósido-glucósido puro; rendimiento 78% del teórico.

El glicósido amorfo, tratado con acetanhidrido en piridina, forma un hexa-acetato cristalizabile.

Hexa-O-acetil-estrofantidol-digitoxósido-glucósido
Punto de fusión 146 - 149° (a partir de piridina/éter/ciclohexano).

$[\alpha]_D^{20}$: + 30,4° ± 1 (etanol)

Espectro UV : λ max. = 216 - 218 m μ ; lg ϵ = 4,22

ningún máximo a unos 300 m μ

C₄₇H₆₆O₂₀ (951,0) Calculado 27,16% CH₃CO

Hallado 26,50% CH₃CO

----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invencion:

1.- Procedimiento para la preparacion de nuevos estrofantidol-glicósidos, caracterizado porque al estrofantidin-digitoxósido o bien al correspondiente digitoxósido-glucósido, se le trata con agentes de reducción capaces de transformar el grupo aldehído de la estrofantidina en un grupo alcohol primario



100 conservando el anillo de lactona no saturado.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTRO-
FANTIDOL-GLICOSIDOS.

105 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria
Descriptiva, que consta de seis hojas escritas a máquina por una
sola cara.

Madrid, 10 de Diciembre de 1.960

Carlos J. J. J.