Caso 5/314

334497

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

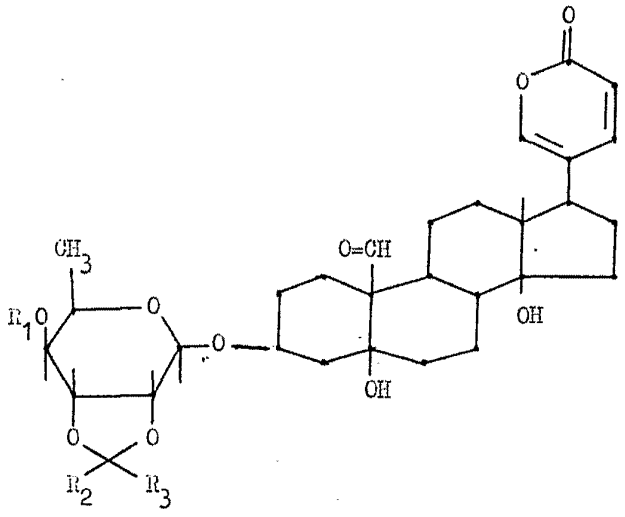
DR. KARL THOMAE, G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA DESGLUCOHELEBRINA".

- - - - - -

Memoria descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la desglucohelebrina de la fórmula

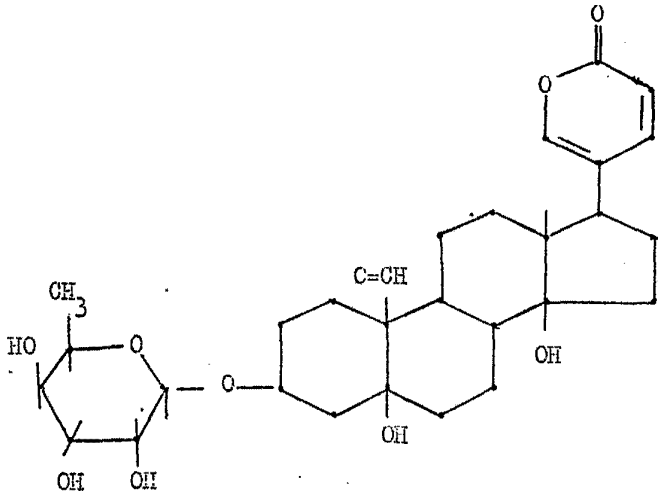


I

En esta fórmula representan R_1 un átomo de hidrógeno o el radical acetilo, R_2 y R_3, que pueden ser iguales o diferentes, átomos de hidrógeno, eventualmente radicales alcohilo sustituídos por halógeno, o bien, conjuntamente con el átomo de carbono contiguo, un anillo alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono.

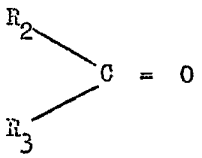
La desglucohelebrina se puede obtener a partir de la helebrina, un glucósico cardiaco muy eficaz, tratándola en agua con una pequeña adición de tolueno a 37º C., con estrofantobiasa, que se aísla de la semilla del Strophanthus combe; con ello se separa la glucosa de la molécula de helebrina (véanse patente suiza nº 257.246, así como J. Schmutz, Pharm. Acta Helv. 22 373 (1947)). La obtención de la helebrina, por su parte, a partir de la droga "helleborus Niger L", ha sido descrita en la patente alemana nº 605.073 y en la Helv. Chim. Acta 26, 1353 (1943).

Conforme al invento se obtienen los nuevos compuestos mediante la reacción de la desglucohelebrina de la fórmula



II

con un compuesto de la fórmula



III

1967

conforme a métodos usuales, con lo que se acetalizan o se cetalizan los dos grupos hidroxilo en posición cis del radical de la ramnosa.

La reacción tiene lugar convenientemente a temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada, con preferencia a temperaturas entre 20 y 30º C., en presencia de un agente deshidratante; puede ser llevada a cabo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo aromático o en un hidrocarburo clorado, pero preferentemente se realiza sin disolvente, en un exceso del compuesto de la fórmula III.

Como compuesto de la fórmula III, se pueden emplear aldehidos y cetonas, por ejemplo, propionaldehido, cloral, acetona o ciclohexanona; como agente deshidratante sirve preferentemente el sulfato de cobre anhidro, pero también pueden ser empleados otros agentes deshidratantes, tales como ácido clorhídrico o ácido p-toluensulfónico.

Los compuestos así obtenidos de la fórmula I, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, pueden, si así se desea, ser acetilados posteriormente por los métodos usuales. La acetilación se lleva a cabo con un derivado reactivo del ácido acético, por ejemplo, un acetilhalogenuro, acetanhídrido o un anhídrido mixto de ácido acético y un monoéster del ácido carbónico, a temperatura ambiente, en un disolvente inerte y en presencia de un agente neutralizante. Como tales pueden emplearse bases inorgánicas u orgánicas terciarias, sirviendo estas últimas, por ejemplo, la piridina, al mismo tiempo como disolvente, para lo cual se utiliza en exceso.

Los nuevos glucósidos cardíacos obtenidos conforme al invento, poseen valiosas propiedades farmacológicas, y en especial poseen una acción inotrópica positiva en la aurícula aislada del cobayo, así como en el preparado cardiopulmonar, que es superior a la de la g-estrofantina, siendo su toxicidad tan sólo aproximadamente la mitad de la g-estrofantina. Estas propiedades las poseen, tanto los compuestos de la fórmula I, en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno, como también los correspondientes compuestos acetilados.

Los ejemplos siguientes servirán para explicar el invento con más detalle.

1967

Ejemplo 1

3β-(2',3'-isopropiliden)-l-ramnósido-5β, 14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro

2,5 g de desglucohelebrina se agitan durante 3 a 4 días a temperatura ambiente, junto con 400 ml de acetona (anhidro) y 15 g de sulfato de cobre (anhidro). La reacción se controla por medio de la cromatografía de capa fina. Después de filtrado el sulfato de cobre y de concentrar la solución a un volumen menor, se hace pasar ésta a través de una columna de óxido de aluminio (20 g de Al_2O_3 de actividad I según Woelm), se evapora a sequedad y se recristaliza en acetona : éter = 4 : 3. La sustancia cristaliza en forma de laminillas.

Rendimiento: 2,1 g (78% del teórico).

Punto de fusión: 229 - 231º C.

Ejemplo 2

3β-(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro

4,7 g de acetonuro de desglucohelebrina, disueltos en 30 ml de piridina, y 20 ml de acetanhidrido, se dejan reposar durante 43 horas a 20ºC. Una vez terminada la reacción, se concentra a sequedad con vacío, y el residuo se disuelve en cloroformo y se lava con agua, HCl 2N, agua, una solución de carbonato sódico 2N y agua.

Después de secar con sulfato sódico y concentrar a sequedad nuevamente con vacío, se disuelve en 25 ml de acetona y se añade éter de petróleo hasta que comienza la cristalización.

Rendimiento: 4,17 g (83% del teórico)

Punto de fusión: 229 - 231º C. (laminillas).

Ejemplo 3

3β-(2',3'-ciclohexiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro

0,25 g de desglucohelebrina se agitan durante 5 días a temperatura ambiente, junto con 30 ml de ciclohexanona (anhidra) y 1,5 g de sulfato de cobre (anhidro). Después de filtrar el sulfato de cobre y de concentrar a sequedad con vacío, se disuelve en un poco de acetona y se añade éter hasta que comienza la cristalización.

1967

Rendimiento: 138 mg (49% del teórico)
Punto de fusión: 130 - 135º C.

Ejemplo 4

3β-(2',3'-n-propiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro

Se toman 0,25 g de desglucohelebrina y 50 ml de propionaldehido, así como 2 g de sulfato de cobre anhídrido, y se agitan durante 3 días a temperatura ambiente. Después de un tratamiento como el descrito en el ejemplo 1, se obtiene una sustancia blanca con un punto de fusión de 135 - 138º C (bajo descomposición).

Rendimiento: 162 mg (59% del teórico).

Ejemplo 5

3β-(2',3'-n-propiliden-4'-acetil)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro

100 mg de 3β- (2',3'-n-propiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro se disuelven en 0,5 ml de piridina, añadiendo 0,1 ml de acetanhidrido y dejándose reposar durante 48 horas a 0ºC. Después de concentrar a sequedad la solución de reacción, se disuelve el residuo en cloroformo, se vuelve a concentrar a sequedad después de lavar, y se recristaliza en acetona y éter.

Punto de fusión: 253 - 260ºC.
Rendimiento: 82 mg (75% del teórico).

Ejemplo 6

3β-(2',3'-etiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22- dienoluro.

250 mg de desglucohelebrina, 1 g de sulfato de cobre anhidro, 12,5 g de acetaldehido y 25 ml de benceno, se hacen reaccionar y se tratan posteriormente de la manera descrita en el ejemplo 1. Resultan 60 mg de una sustancia blanca con un punto de fusión de 187 - 190º C.

Ejemplo 7

3β-(2',3'-tricloroetiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro

500 mg de desglucohelebrina, 2,5 g de sulfato de cobre anhidro, 25 ml de cloral y 50 ml de benceno, se hacen reaccionar y se tratan posterior-

1967

mente de la manera descrita en el ejemplo 1. Resultan 201 mg de agujas ligeramente amarillas con un punto de fusión de 134 - 138º C.

Para su aplicación farmacéutica, las sustancias obtenidas conforme al invento se pueden incorporar a los preparados usuales. Las dosis individuales mínima y máxima oscilan entre 0,125 mg y 2,00 mg. A continuación se indican algunas fórmulas farmacéuticas de preparación.

1). Comprimidos

1 comprimido contiene:

3β-(2',3'-isopropiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro	0,25 mg.
Lactosa	85,75 mg
Fécula de patata	30,0 mg
Gelatina	3,0 mg.
Estearato de magnesio	1,0 mg
	120,0 mg

Procedimiento de obtención:

La sustancia activa se tritura intensamente con una cantidad diez veces mayor de lactosa. Esta trituración se mezcla con la lactosa restante, así como con fécula de patata y se granula con una solución acuosa al 10% de gelatina, a través de un tamiz de 1,5 mm. Se seca a 40ºC. El granulado seco se hace pasar nuevamente a través de un tamiz de 1 mm y se mezcla con el estearato de magnesio. A partir de esta mezcla se prensan los comprimidos.

Peso del comprimido: 120 mg.

Troquel: 7 mm., plano con muesca para división del comprimido.

2). Grageas

1 núcleo de gragea contiene:

3β-(2',3'-isopropiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro	0,25 mg
Lactosa	32,25 mg
Fécula de maiz	15,0 mg
Polivinilpirrolidona	2,0 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	50,0 mg

Procedimiento de obtención:

La sustancia activa se tritura intensamente con una cantidad diez veces mayor de lactosa se mezcla con la lactosa restante, así como con la fécula de maiz, y se granula con una solución acuosa al 15% de polivinil-pirrolidona a través de un tamiz de 1 mm. La masa secada a 40º C., se pasa nuevamente a través de dicho tamiz, se mezcla con el estearato de magnesio y seguidamente se prensa formando núcleos de grageas.

Peso del núcleo: 50 mg

Troquel: 5 mm. cóncavo.

Los núcleos de grageas obtenidos de este modo, se revisten por los procedimientos conocidos con una envoltura, que consiste sustancialmente en azúcar y talco. Las grageas terminadas se pulen con ayuda de cera de abejas.

Peso de la gragea: 85 mg.

3). Grageas

1 núcleo de gragea contiene:

3β-(2',3'-isopropiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro	0,125	mg
Lactosa	32,375	mg
Fécula de maiz	15,0	mg
Polivinilpirrolidona	2,0	mg
Estearato de magnesio	0,5	mg
	50,0	mg

Procedimiento de obtención:

La obtención es la misma que la indicada antes en 2).

4). Gotas

Composición

100 ml de solución para gotas contienen:

3β-(2',3'-isopropiliden)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro		0,0125	g
Sacarina sódica		0,3	g
Acido sórbico		0,1	g
Etanol		30,0	g
Esencia (Herrenliköressenz de Haarm. & Reimer)		1,0	g
Agua destilada	hasta	100,0	g

Procedimiento de preparación:

La solución de la sustancia activa y la esencia en etanol se mezcla con la solución del ácido sórbico y sacarina en agua, y se filtra hasta dejarla exenta de fibras.

1 ml de dicha solución contiene 0,125 mg.

5). Inyectables

1 inyectable contiene:

3β-(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro		0,25 mg
Polietilenglicol 600		150,0 mg
Ácido tartárico		5,0 mg
Agua destilada	hasta	3,0 ml

Procedimiento de obtención:

En agua destilada se disuelven sucesivamente el ácido tartárico, el polietilenglicol y la sustancia activa. Se completa el volumen indicado con agua destilada, y se somete a una filtración esterilizante.

Envasado: En ampollas blancas de 3 ml bajo atmósfera de nitrógeno.

Esterilización: 20 minutos a 120º C.

6). Supositorios

1 supositorio contiene:

3β-(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)-l-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro	0,25 mg
Lactosa	4,75 mg
Masa para supositorios (por ejemplo, Witepsol W 45)	1695,0 mg
	1700,0 mg

Procedimiento de obtención:

La sustancia activa triturada con lactosa, se incorpora con ayuda de un homogeneizador de inmersión a la masa para supositorios, fundida y enfriada a 40ºC. Se enfría entonces hasta 37º C. y se vierte en moldes ligeramente refrigerados previamente.

Peso de 1 supositorio: 1,7 g.

7). Supositorios

1 supositorio contiene:

3β(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)-l-ramósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro	0,125 mg
Lactosa	4,375 mg
Masa para supositorios (por ejemplo, Witepsol W 45)	1695,0 mg
	1700,0 mg

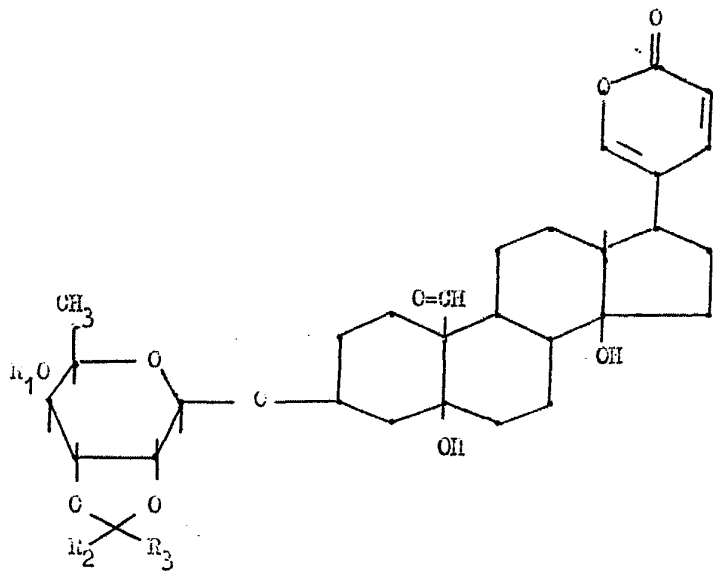
Procedimiento de obtención:

Se sigue el mismo procedimiento que ha sido indicado antes en 5).

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 17 de Diciembre de 1.965 bajo el número P 30 059 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S

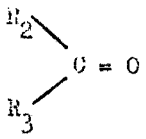
1). Un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la desglucohelebrina de la fórmula



I

en la que R_1 representa hidrógeno o el radical acetilo, y R_2 y R_3, que pueden ser iguales o distintos, átomos de hidrógeno, radicales alcohilo eventualmente sustituídos por halógeno, o bien, junto con el átomo de

carbono contiguo, un anillo alicíclico de 5 - 7 miembros, caracterizado porque la desglucohelebrina se hace reaccionar a temperatura ambiente o temperatura elevada moderadamente, con un compuesto de la fórmula



III

en la que R_2 y R_3 tienen los significados indicados, en presencia de un agente deshidratante, preferentemente en presencia de sulfato de cobre anhidro, y acetilándose ulteriormente el compuesto de la fórmula I así obtenido, en la que R_1 representa hidrógeno, por métodos en sí conocidos, si así se desea.

2). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA DESGLUCOHELEBRINA".

Esta Memoria consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 13 de Diciembre de 1966