



1967

334530

PATENTE DE INVENCION

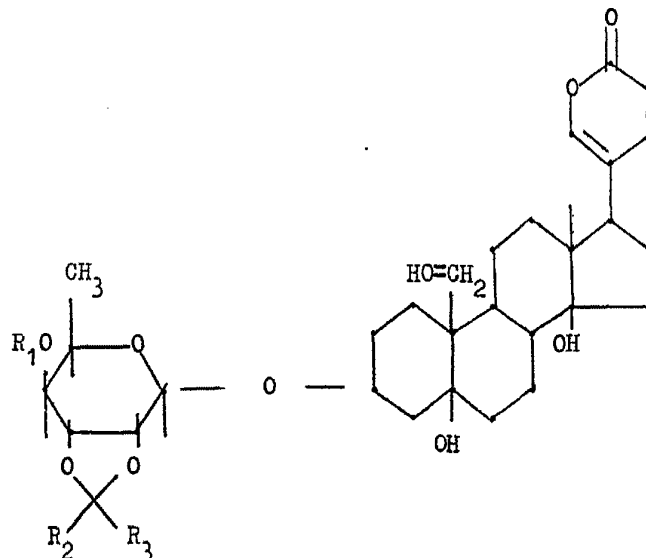
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, 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

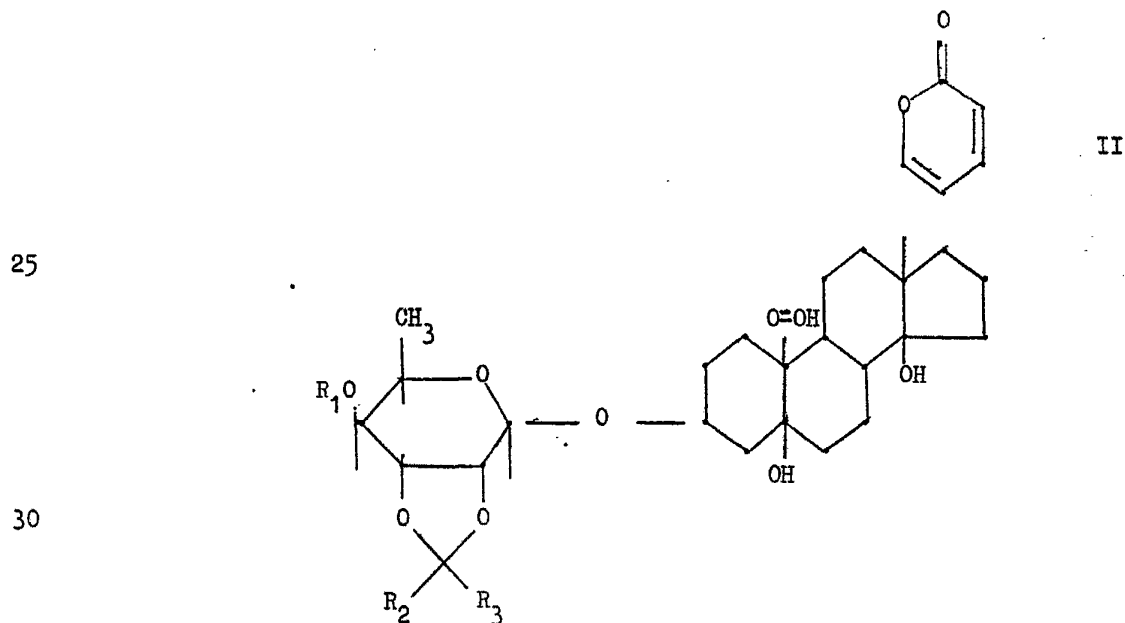




15 En esta fórmula representan R_1 un átomo de hidrógeno o el radical acetilo, R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, átomos de hidrógeno, eventualmente radicales alcohilo sustituidos por halógeno, o bien, conjuntamente con el átomo de carbono contiguo, un anillo alicíclico de 5 - 7 miembros.

20 Los nuevos compuestos pueden obtenerse, conforme al invento, por los procedimientos siguientes:

25 Reducción de un compuesto de la fórmula



en la que $R_1 - R_3$ tienen los significados indicados, por medio de hidruro de tri-terciario-butoxi-aluminio y litio. La reducción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas entre 0 y 25° C, en un disolvente inerte, por ejemplo, en tetrahidrofurano, éter o dioxano.

Los compuestos obtenidos en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno, pueden, si así se desea, ser acetilados posteriormente por los métodos usuales. La acetilación tiene lugar con un derivado reactivo del ácido acético, por ejemplo, un halogenuro del ácido acético, con acetanhidrido o con un anhídrido mixto de ácido acético y un monoéster del ácido carbónico, a temperatura ambiente o temperatura moderadamente elevada, 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.

La obtención de los compuestos de la fórmula II empleados como sustancias de partida, ha sido descrita en la patente de la República Federal Alemana nº T 30 059 IVb/12c y en la patente española nº 334.497.



50 Los nuevos glucósidos cardiacos 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 menor que la de la g-estrofantina. Estos efectos los
55 presentan, tanto los compuestos en los que R₁ significa hidrógeno, como
también los derivados acetilados.

Los ejemplos siguientes servirán para una explicación más en detalle
del invento.

Ejemplo 1.

60 3β -(2',3'-isopropiliden)- α -ramnósido-5 β , 14 β , 19-trihidroxi-bufa-
20,22-dienoluro

0,6 g de acetonuro de desglucohelebrina, disueltos en 10 ml de
tetrahidrofurano (anhidro), se mezclan con 25 ml de solución reductora (la
solución reductora contiene hidruro de tri-terc.-butoxi-aluminio y litio
en tetrahidrofurano), y se dejan reposar durante 1 hora a 0° C. Después
65 de agregar 10 ml de ácido acético al 5%, se extrae con cloroformo. El
extracto de cloroformo se lava con una solución saturada de bicarbonato
sódico y agua, se concentra a sequedad con vacío y se recristaliza en
metano : éter = 1: 1:

Rendimiento: 0,52 g (86% del teorico)

70 Punto de fusión: 233 - 235° C.

Ejemplo 2.

75 3β -(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)- α -ramnósido-5 β , 14 β , 19-trihidroxi-bufa-
20,22-dienoluro

0,5 g de monoacetato de acetonuro de desglucohelebrina, disueltos
75 en 10 ml de tetrahidrofurano (anhidro), se mezclan con 17 ml de una
solución reductora que contiene hidruro de tri-terc.-butoxi-aluminio y
litio, en tetrahidrofurano y se mantienen durante 45 minutos a 0° C.
Después de agregados 16 ml de ácido acético al 5%, se extrae con cloroformo
el extracto de cloroformo se lava con una solución saturada de bicarbonato
80 sódico y agua. Después de secar sobre Na₂SO₃ y concentrar con vacío, se
recristaliza en acetona = hexano.

Rendimiento: 0,37 g (74% del teorico)

Punto de fusión: 150 - 159° C.

Ejemplo 3.

85 3β -(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)- α -ramnósido-5 β , 14 β , 19-trihidroxi-
bufa-20,22-dienoluro

78 mg de acetonuro de desglucohelebrina se disuelven en 0,04 ml de



90 piridina, se mezclan con 0,013 ml de acetanhidrido y se dejan reposar durante 48 horas a 0° C. Después de concentrada a sequedad la solución de reacción se disuelve el residuo en cloroformo. El cromatograma de capa fina muestra partes aproximadamente iguales de producto de reacción y producto de partida. La separación se realiza a través de una columna de gel de sílice (4 g; 0,2 - 0,5 mm) con cloruro de metileno: Cloruro de acetona y cloruro de metileno: mezclas de metanol.

95 Se obtienen 19 mg (22,8% del teorico) del compuesto deseado, con un punto de fusión de 156 - 160° C.

El punto de fusión mixto con el compuesto del ejemplo 2°, no presenta depresión. El cromatograma de capa fina mixto con el compuesto del ejemplo 2°, indica sustancias uniformes.

100 Ejemplo 4.

3β-(2',3'-n-propiliden)-α-ramnósido-5β,14β, 19-trihidroxi-bufa-20,22-dienoluro

105 100 mg de 3β-(2',3'-n-propiliden)-α-ramnósido-5β,14β-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienoluro, disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano (anhidro), se mezclan con 5 ml de solución reductora y, agitando, se hacen reaccionar durante 30 minutos a 0° C. La cromatografía de capa fina muestra una reacción completa. El tratamiento posterior es análogo al del ejemplo 1. La recristalización en éter; hexano proporciona 48 mg (47,5% del teorico) de una sustancia granulada blanca, con un punto de fusión de 148 - 152° C.

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

1.) Comprimidos

115 1 Comprimido contiene:

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

Procedimiento de obtención:

125 La sustancia activa se tritura intensamente con una cantidad diez veces mayor de lactosa. Esta trituración se mezcla con la lactosa restante,



1967

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 40° C. El granulado seco se hace pasar nuevamente a través de un tamiz de 1 mm y se mezcla con estearato de magnesio. A partir de esta mezcla se presan los comprimidos.

130

Peso del comprimido: 120 mg.

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

2.) Grageas

1 núcleo de gragea contiene:

135

3 β -(2',3'-isopropiliden)- α -ramnósido-5 β , 14 β , 19-trihidroxi-bufa-20,22-dienoluro	0,25 mg
---	---------

Lactosa	32,25 mg
---------	----------

Fécula de maiz	15,0 mg
----------------	---------

Polivinilpirrolidina	2,0 mg
----------------------	--------

140

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 mezclan con la lactosa restante, así como con la fécula de maiz, y se granula con una solución al 15% de polivinilpirrolidina a través de un tamiz de 1 mm: La masa secada a 40° C. se vuelve a hacer pasar por el mismo tamiz, se mezcla con el estearato de magnesio y seguidamente se prensa formando nucleos para grageas.

145

Peso del núcleo: 50 mg

Troquel: 5 mm, cóncavo.

150

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.

155

Peso de la gragea: 85 mg.

3.) Grageas

1 núcleo de gragea contiene:

160

3 β -(2',3'-isopropiliden)- α -ramnósido-5 β , 14 β , 19-trihidroxi-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:

165 El procedimiento es el mismo que el indicado antes en 2.).

4.) Gotas

100 ml de la solución para gotas contienen:

	3β-(2',3'-isopropiliden)-α-ramnósido-5β,14β,19-trihidroxi-bufa-20,22-dienoluro	0,125 g
170	Sacarina sódica	0,3 g
	Acido sórbico	0,1 g
	Etanol	30,0 g
	Esencia (Herrenliköressenz de Haarm. & Reiner)	1,0 g
	Agua destilada	hasta 100,0 g

175 Procedimiento de preparación:

La solución de la sustancia activa y de 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 contine 0,125 mg.

180 5.) Inyectables

1 inyectable contiene:

	3β-(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)-α-ramnósido-5β,14β,19-trihidroxi-bufa-20,22-dienoluro	0,25 mg
	Polietilenglicol	150,0 mg
185	Acido tartárico	5,0 mg
	Agua destilada	hasta 3,0 ml

Procedimiento de obtención:

190 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 120° C.

6.) Supositorios

1 supositorio contiene:

195	3β-(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)-α-ramnósido-5β,14β,19-trihidroxi-bufa-20,22-dienoluro	0,25 mg
	Lactosa	4,75 mg
	Masa para supositorios (por ejemplo, Witepsol W 45)	1695,0 mg
		<hr/> 1700,0 mg

200 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



1967

enfriada a 40° C. Se enfría entonces hasta 37° C y se vierte en moldes ligeramente refrigerados previamente.

205 Peso de 1 supositorio: 1,7 g.

7.) Supositorios

1 supositorio contiene:

	3β-(2',3'-isopropiliden-4'-acetil)-α-ramnósido-	0,125 mg
	5β,14β, 19-trihidroxi-bufa-20,22-dienoluro	
210	Lactosa	4,875 mg
	Masa para supositorios (por ejemplo, Witepsol W 45)	1695,0 mg
		<hr/>
		1700,0 mg

Procedimiento de obtención:

Se sigue el mismo procedimiento que ha sido indicado antes en 6.).

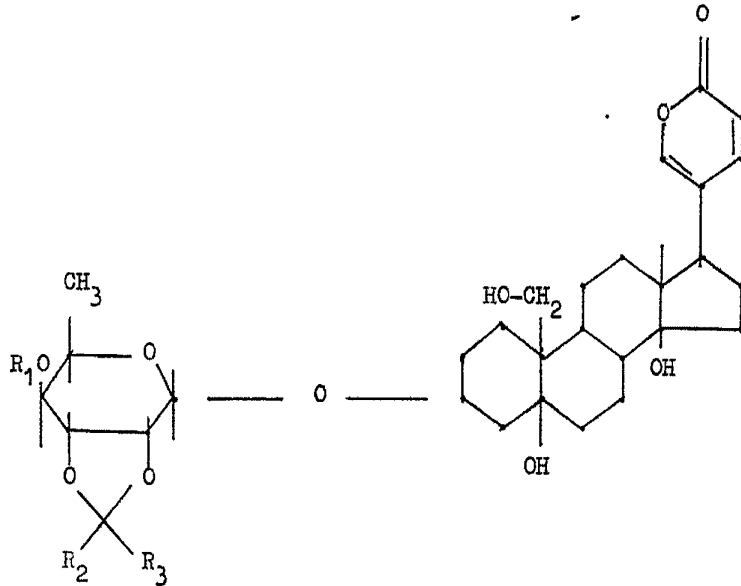
215 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 17 de Diciembre de 1.965, bajo el número T 30 058 IVb/12o., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

=====

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

225



230

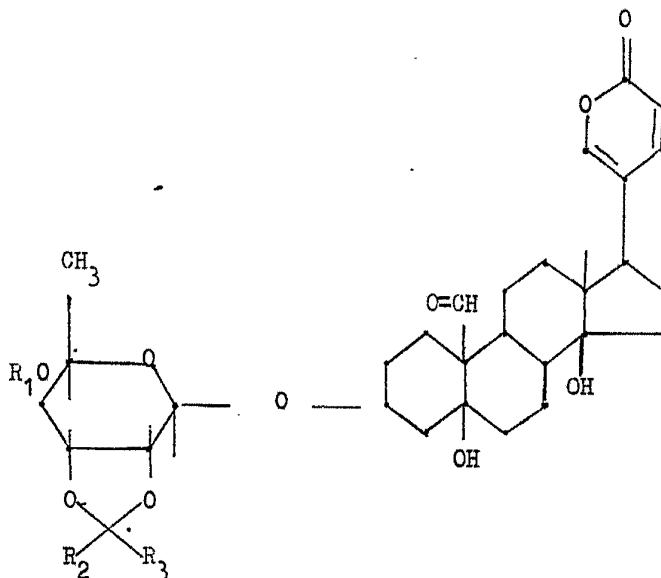
en la que R₁ representa hidrógeno o el radical acetilo, y R₂ y R₃, que pueden ser iguales o distintos, átomos de hidrógeno, radicales alcoholo



23, eventualmente cloro-sustituídos, o bien, junto con el átomo de carbono contiguo, formando un anillo alicíclico de 5 - 7 miembros, caracterizado porque un compuesto de la fórmula

240

245



II

250

en la que $R_1 - R_3$ tienen el significado antes indicado, es reducido mediante hidruro de tri-terc.-butoxi-aluminio y litio en un disolvente inerte, y acetilándose ulteriormente el compuesto obtenido de la fórmula I, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, por métodos en sí conocidos, si así se desea.

255

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

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

Madrid, 15 de Diciembre de 1.966