



348541

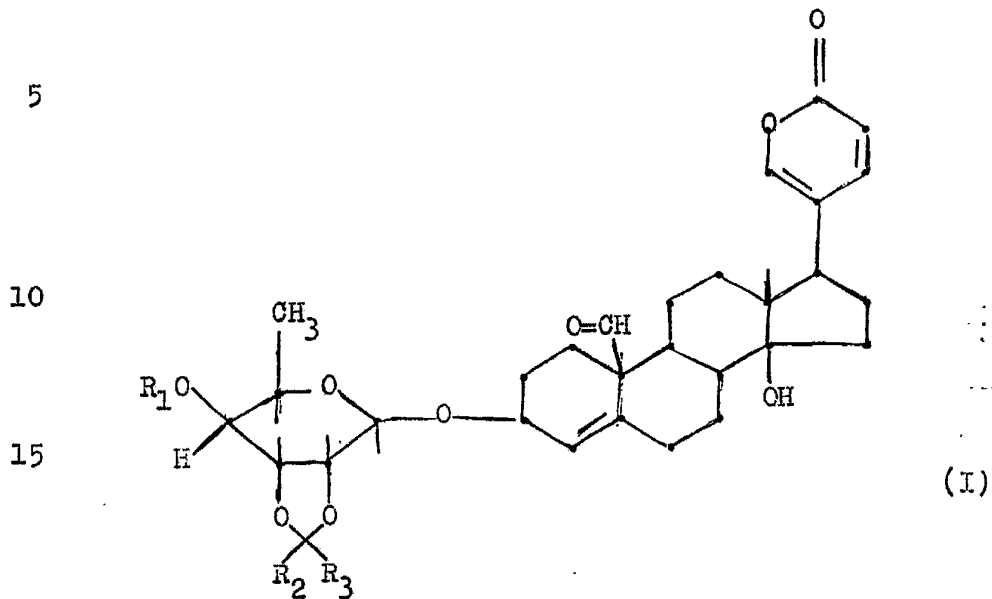
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

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 BUFODIENOLIDOGLUCOSIDOS".

Memoria descriptiva

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



En esta fórmula representan:

R₁, hidrógeno o el grupo acetilo,

20 R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, átomos de hidrógeno, grupos alcohilo eventualmente sustituidos por halógeno, o bien, junto con el átomo de carbono adyacente, un anillo alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono.

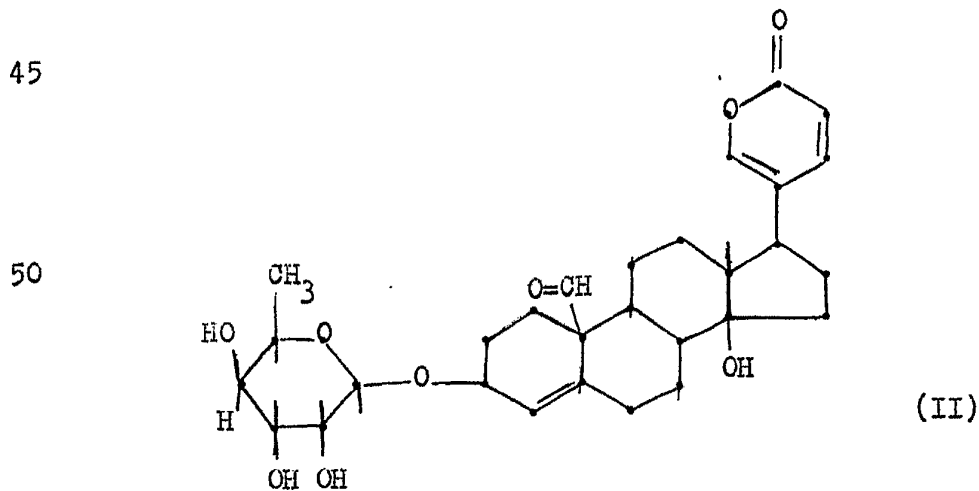
25 Los nuevos compuestos, por consiguiente, son derivados del escilliglaucosidin-α-L-ramnósido. El escilliglaucosidin-α-L-ramnósido es un compuesto nuevo, que puede ser aislado de las aguas madres resultantes de la obtención de la proscilaridina A (véase A. Stoll y W. Kreis, Helvet. chim. acta 34 1431 (1951)). Estas aguas madres se

30

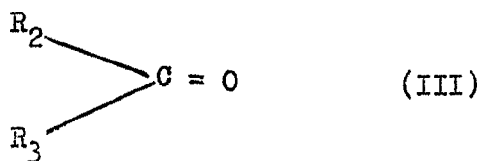


hierven, en principio, durante 45 minutos a reflujo con ácido sulfúrico al 1 % en metanol al 50 %, con lo que se disocia la proscilaridina A, mientras que, en cambio, el escilliglaucosidin- α -L-ranmósido permanece sin disociarse. Este último se separa de la aglucona de la proscilaridina A mediante cromatografía en columna en gel de sílice acuoso, con ayuda de una mezcla de cloruro de metilenc y metanol en la proporción de 100 : 5. El punto de fusión del compuesto puro es de 197 - 198 $^{\circ}$ C. (descomposición), la rotación específica $\alpha_D^{20} = 47^{\circ} + 2^{\circ}$ (c = 1, metanol).

De acuerdo con el invento se obtienen los nuevos compuestos mediante la reacción de un compuesto de la fórmula



55 con un compuesto de la fórmula





26f

60 mientras que R_2 y R_3 tienen los significados indicados anteriormente, conforme a los métodos convencionales, acetilizándose o cetilizándose respectivamente los dos grupos hidroxilo en posición cis del grupo ramosa.

65 La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante, convenientemente a temperatura ambiente o moderadamente elevada entre 20 y 30° C. Puede tener lugar en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en un hidrocarburo aromático o en un hidrocarburo clorado, si bien preferentemente se lleva a cabo sin disolventes, en un exceso del compuesto de la fórmula (III).

70 Como compuestos de la fórmula (III) pueden emplearse aldehidos y cetonas, tales como propionaldehido, cloral acetona, o ciclohexanona; como agente deshidratante sirve preferiblemente sulfato de cobre anhidro, si bien pueden ser empleados también otros agentes deshidratantes, tales como el ácido clorhídrico o el ácido p-toluenosulfónico.

80 Los compuestos de la fórmula I así obtenidos, en los que R_1 representa hidrógeno, pueden ser acetilados ulteriormente conforme a métodos convencionales, si así se desea. La acetilación se lleva a cabo con un derivado reactivo del ácido acético, por ejemplo, con acetilhalogenuro, anhídrido acético o un anhídrido mixto de ácido acético y monoéster del ácido carbónico, a temperatura ambiente.



26 FEB. 1969

85 te y en un disolvente inerte, en presencia de un agente neutralizante de ácidos. Como tales pueden utilizarse bases inorgánicas u orgánicas terciarias, sirviendo estas últimas, por ejemplo, la piridina, al mismo tiempo como disolvente, si se emplea en el exceso correspondiente.

90 Los nuevos cardio-glucósidos obtenidos conforme al invento, poseen valiosas propiedades farmacológicas, poseyendo en particular una acción inotrópica positiva en la aurícula aislada del cobaya, o/y en preparaciones cardiopulmonares, acción que es superior a la de la g-estrofantina, siendo su toxicidad tan sólo aproximadamente la
95 mitad que la de la g-estrofantina. Estas propiedades las poseen, tanto los compuestos de la fórmula I, en los que R_1 es hidrógeno, como también los correspondientes compuestos acetilados.

100 Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar el invento, sin por ellos restringirlo:

Ejemplo 1

3β -(2',3'-O-isopropiliden)- α -L-ramnósido-14 β -hidroxi-19-oxo-bufo-4,20,22-trienolido.

105 1,5 g. de 3β - α -L-ramnósido-14 β -hidroxi-19-oxo-bufo-4,20,22-trienolido, junto con 180 ml. de acetona (anhidra) y 8 g. de sulfato de cobre (anhidro), fueron agitados durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción fue controlada mediante cromatografía en capa fina.



Una vez terminada la reacción, se filtró el sulfato de co
110 bre sobre un filtro impregnado con óxido de aluminio
(Al₂O₃ de acuerdo con etapa de actividad I, según Wcelm).
El claro producto de la filtración fue evaporado a seque-
dad, y se recrystalizó en 60 ml. de metanol. La sustancia
cristaliza en forma de menudas columnas incoloras.

115 Rendimiento: 1,4 g. (87 % del teórico)
Punto de fusión: 164 - 167° C. (descomposición).

Ejemplo 2

3β-(2',3'-O-isopropiliden-4'-acetil)-α-L-ramnósido-14β-
hidroxi-19-oxo-bufo-4,20,22-trienolido.

120 1,6 g. de 3β-(2',3'-O-isopropiliden)-α-L-ramnó
sido-14β-hidroxi-19-oxo-bufo-4,20,22-trienolido, disuel-
tos en 12 ml. de piridina y 8,0 ml. de anhídrido acético,
fueron dejados reposar durante 24 horas a 20° C. El final
la reacción fue comprobado mediante cromatografía en capa
125 fina. Una vez finalizada la reacción, se evaporó a seque-
dad con vacío, a 50° C. El residuo siruposo fue disuelto
en 50 ml. de cloroformo y lavado con agua, HCl 2N, agua,
una solución de sosa 2N y agua. Después de secar sobre sul-
fato sódico, se evaporó nuevamente a sequedad con vacío.
130 El residuo amorfo incoloro, fue recrystalizado en 40 ml.
de metanol caliente. La sustancia cristaliza en forma de
agujas incoloras.

Rendimiento: 1,3 g. (76,0 % del teórico).



26

Punto de fusión: 228-231° C. (descomposición).

135 Ejemplo 3

3 β -(2',3'-O-metil-etiliden)- α -L-ramnósido-14 β -hidroxi-19-oxo-bufo-4,20,22-trienolido.

200 mg. de 3 β - α -L-ramnósido-14 β -hidroxi-19-oxo-bufo-4,20,22-trienolido, 1,5 g. de sulfato de cobre y 80 ml. de metiletilcetona, fueron hechos reaccionar y tratados de manera análoga al ejemplo 3°. La recristalización en éter: n-hexano (6:1) proporciona 130 mg. de cristales blancos (59 % del teórico), con un punto de fusión de 143 - 146° C.

145 Ejemplo 4

3 β -(2',3'-O-tricloroetiliden)- α -L-ramnósido-14 β -hidroxi-19-oxo-bufo-4,20,22-trienolido.

100 mg. de 3 β - α -L-ramnósido-14 β -hidroxi-19-oxo-bufo-4,20,22-trienolido y 10 ml. de cloral, fueron hechos reaccionar durante 43 horas a temperatura ambiente. El exceso de cloral fue eliminado mediante destilación con vacío a 25° C., y el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó y se evaporó a sequedad. La recristalización en éter: n-hexano (5:1) proporcionó 53 mg. de cristales amarillentos en forma de escamas (43 % del teórico) con un punto de fusión de 80 - 86° C.

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 30 de diciembre de 1966, con el número

26 FEB 1969

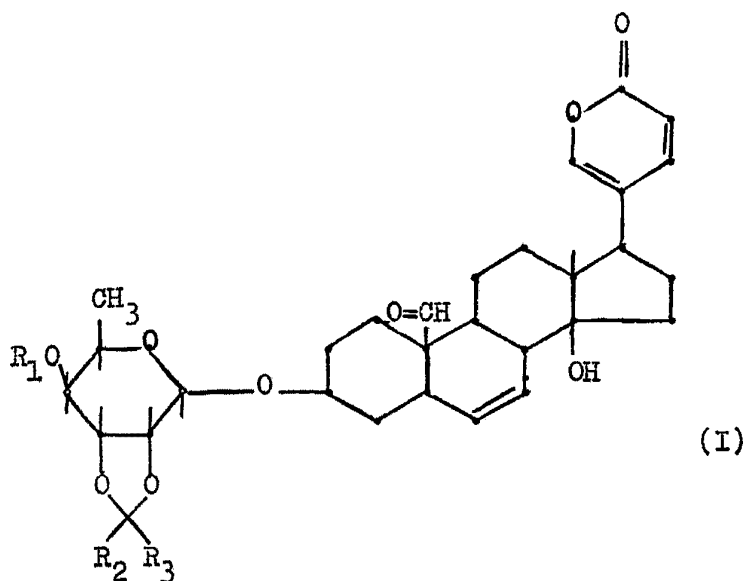
160 T 32 902 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del
artículo 4º. del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

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

165

170



175

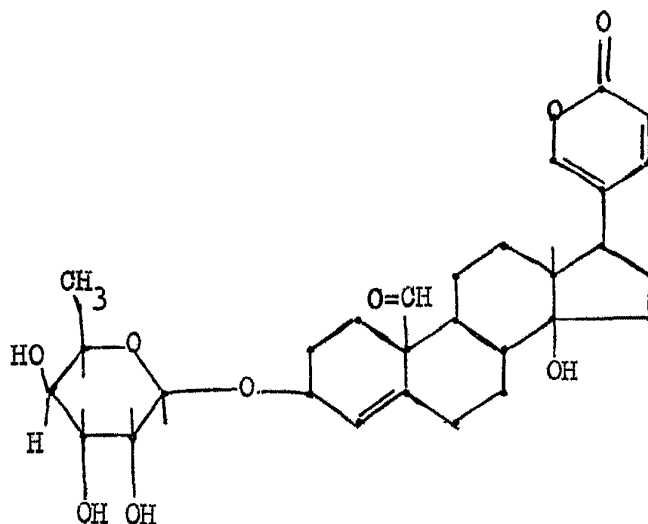
180

en la que R_1 representa hidrógeno o el grupo acetilo, y R_2
y R_3 , que pueden ser iguales o distintos, representan áto-
mos de hidrógeno, grupos alcoholo eventualmente sustituí -
dos por halógeno, o bien, junto con el átomo de carbono ad
yacente de 5 - 7 átomos de hidrógeno, procedimiento que
consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



185

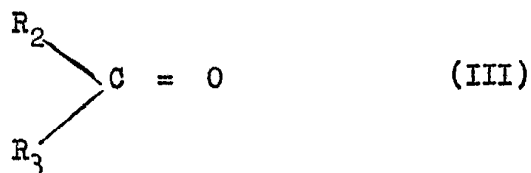
190



(II)

con un compuesto de la fórmula

195



200

en la que R₂ y R₃ tienen los significados indicados anteriormente, en presencia de un agente deshidratante y, si así se desea, en acetilar ulteriormente el compuesto de la fórmula I así obtenido, en el que R₁ significa hidrógeno, conforme a métodos convencionales.

205

2). Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidratante es sulfato de cobre anhidro.

3). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE BUFODIENOLIDOGLUCOSIDOS".



26

Esta Memoria consta de diez hojas, foliadas y me
canografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 22 de diciembre de 1967.