

P. 43.455.-

Dr. HG/H1

Fw 5932

374232



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>R-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

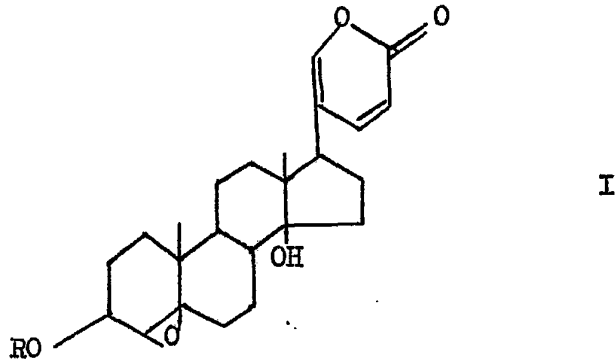
a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE OXIDO-BUFADIENO-
LIDAS"

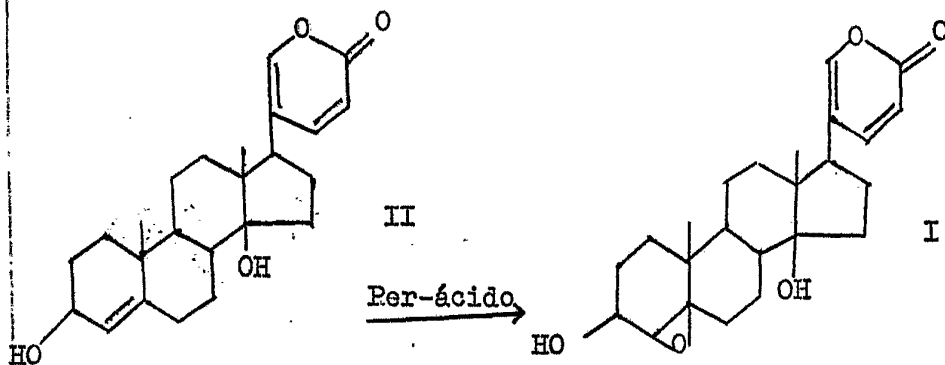
El objeto del invento son óxido-bufadienolidas de la fórmula general:



en la que R significa hidrógeno ó acilo de bajo peso molecular.

El objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, el cual está caracterizado porque se trata escilarenina con un per-ácido y se esterifica el producto, en caso deseado, con un ácido carboxílico alifático inferior, preferiblemente ácido acético.

El procedimiento según el invento transcurre según el siguiente esquema:





La reacción se lleva a cabo de manera de por sí conocida en un disolvente inerte a la temperatura ambiente. En calidad de per-ácido se utiliza preferiblemente ácido monoperftálico, ácido perbenzoico o ácido monocloroperbenzoico. La reacción está terminada después de algunas horas.

Para la obtención de las oxidobufadienolidas aciladas en la posición 3 se esterifican de la manera usual los 3-hidroxi-compuestos con ácidos carboxílicos alifáticos. Para este fin son particularmente apropiados los ácidos acéticos halogenados, como por ejemplo el ácido cloro-,bromo o yodoacético, pudiéndose también emplear el ácido propiónico para efectuar la esterificación. Para la acilación se tratan los compuestos ventajosamente con el anhídrido del ácido carboxílico correspondiente a la temperatura ambiente y en presencia de piridina.

Los productos obtenidos según el invento son nuevos, y se caracterizan por una actividad cardiaca muy pronunciada. Por lo tanto, son apropiados para el tratamiento medicamentoso de afecciones del corazón, especialmente en el caso de insuficiencia cardiaca y de taquicardia. Son administrados preferiblemente de modo oral en forma de tabletas o grageas, las cuales además de las sustancias activas, contienen sustancias auxiliares y excipientes usuales, tales como por ejemplo lactosa, almidón, tragacanto, etc.

Los productos del procedimiento pueden ser utilizados también como productos intermedios para la preparación de medicamentos. Para este fin se transforman, por ejemplo, los 3-hidroxi-compuestos en los correspondientes 3-hidroxi-derivados substituidos, como éteres o ésteres, que son

374232



conocidos en la química de los esteroides.

Ejemplo

4,5 beta-óxido-3-beta, 14 beta-dihidroxi-bufa-20(21), 22(23)-dienolida (= 4,5 beta-óxido - escilarenina A)

A una solución de 80 mg de escilarenina en 6,7 ml de cloruro de metileno absoluto se añaden 58 mg de ácido meta-cloroperbenzoico y se deja reposar la carga durante 7 horas a la temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla de racción en un exceso de una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se lavan los extractos reunidos, sucesivamente, con solución de bicarbonato de sodio y con agua. Después de separar por destilación el disolvente, queda un residuo sólido que se disuelve en una gran cantidad de metanol caliente. Se decanta la solución del residuo y se la evapora. Después se vierte en una mezcla de tetrahidofurano y metanol y se procede a la cromatografía sobre óxido de aluminio básico del grado de actividad II, eluyéndose entonces con benceno y con mezclas de cloruro de metileno y acetato de etilo, y, finalmente con acetato de etilo con un contenido del 5% de metanol. A partir del último eluato se obtienen 40 mg del epóxido blanco cristalino que después de recristalizado en etanol absoluto, se funde entre 236 y 238°C. (Tottoli)

Bandas de IR características: 3.460, 3.060, 1.740 (meseta), 1710, (medida en KBr) 1.625 - 1630, 1.530 - 1540, 1.240 cm^{-1} .

Espectro de UV: $\lambda_{\text{max}} = 297-298 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 6.650$.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en

374232



la República Federal Alemana el 5 de Diciembre de 1968, bajo el Núm. P 18 12943.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

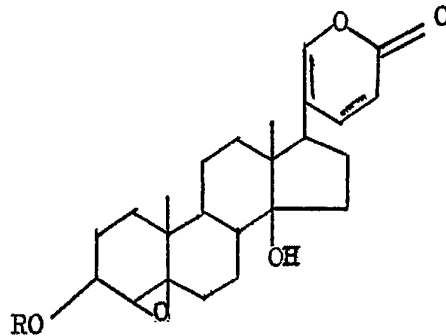
5

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de óxido -bufadienolidas de la fórmula general



I

15

en la que R significa hidrógeno ó acilo de bajo peso molecular, en particular la 4,5 beta-óxido-3 beta, -14 beta -dihidroxi-bufa-20(21), 22(23)-dienolida, caracterizado porque se trata escilarenina con un per-ácido y se esterifica el producto, en caso deseado, con un ácido carboxílico alifático inferior, preferiblemente con ácido acé-

26.1.70

3 FEB 1970

tico.

29.- Procedimiento para la preparación de óxido-bufadienolidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

3 FEB. 1970

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Fedat.

374232