

P.- 43.457

Dr. Hg/III
Fw 5931

374233



Memoria descriptiva

para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por 20 años

a nombre de **FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRÜNING**

entidad ~~de nacionalidad~~ alemana

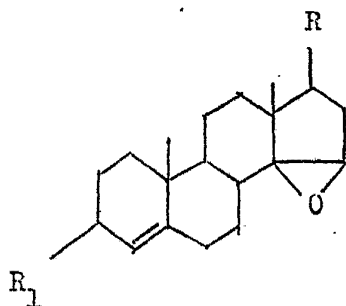
con domicilio en **Frankfurt/Main, República Federal Alemana**

por: **"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE OXIDO-CARDADIE
NOLIDAS Y OXIDO-BUPATRIENOLIDAS"**

Prioridad: República Federal Alemana 5 de Diciembre de
1.968 N° P 18 12 946.9

OXIDO-CARDADIENOLIDAS Ó OXIDO-BUFATRIENOLIDAS CARDIOACTIVAS
Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION

El objeto del invento son nuevas oxido-cardadienolidas y oxido-bufatrienolidas de la fórmula:



I

en que R significa el anillo cardenolida o bufadienolida y R₁ significa un grupo OH en posición beta ó un grupo cetó. El objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la formula I, el cual está caracterizado porque.

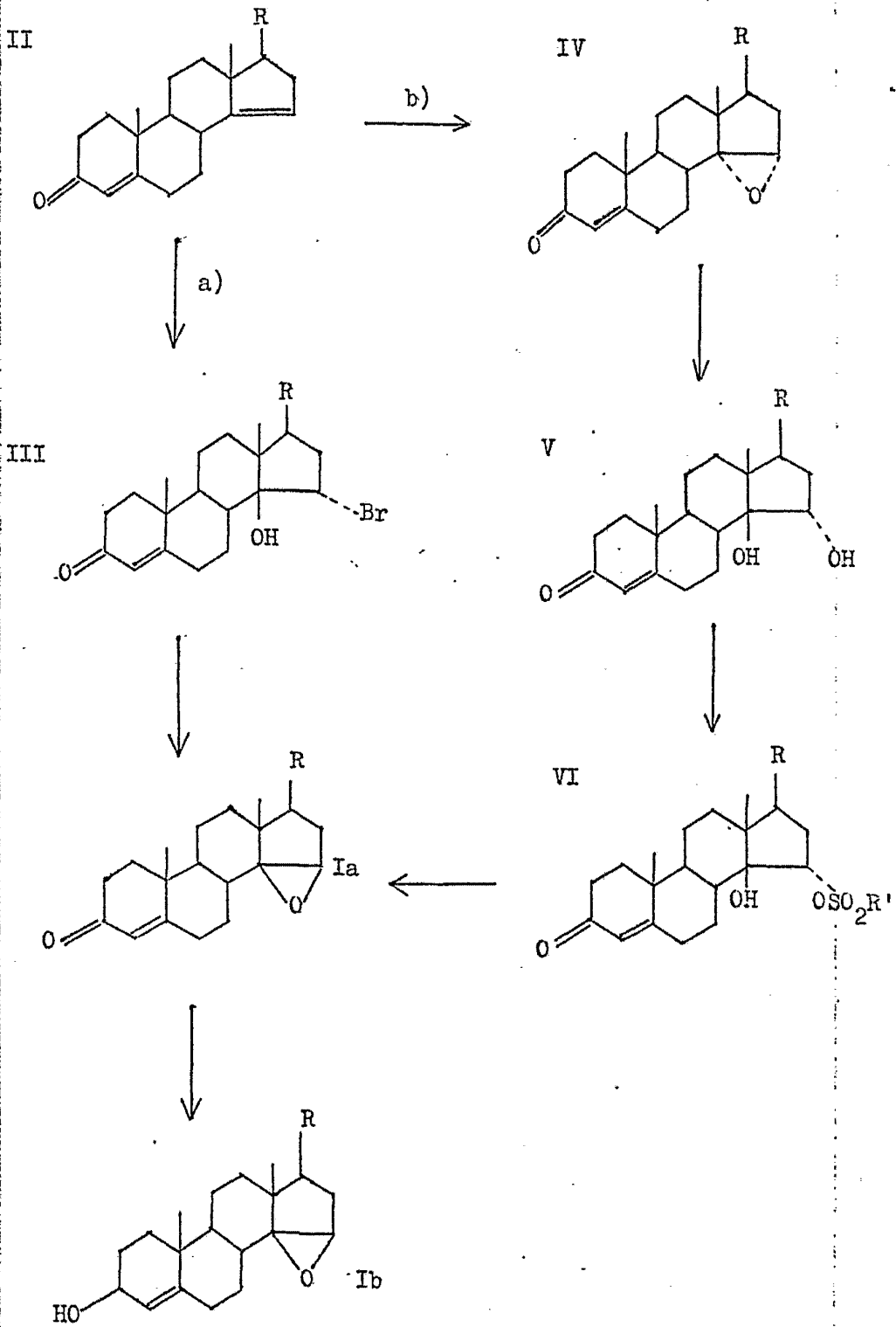
a) se tratan 3-oxo-carda-4,14,20 (22)-trienolidas ó 3-oxo-bufa-4,14,20 (21), 22 (23)-tetraenolidas de la fórmula II con amidas de ácidos N-halogeno carboxílicos o ácidos hipohalogenosos, se tratan las 14,15-halogenohidri- nas obtenidas con agentes que separan bromuro de hidrógeno o


b) se transforman compuestos de la fórmula II con per- ácidos en los correspondientes 14,15 alfa-óxido compuestos, se tratan éstos con agentes ácidos, se convierten los com- puestos 14 beta, 15 alfa-dihroxílicos formados con cloru- ros de sulfonilo en los correspondientes esteres de acidos

14-beta-hidroxi-15-alfa-sulfonicos, a partir de éstos se separa el radical de ácido sulfónico,

y, en caso deseado, para formar los correspondientes compuestos 3-beta-hidroxiclicos, se reducen con hidruros metálicos las 3-oxo-14,15 beta-óxido-carda-4,20 (22)-dienolidas ó 3-oxo-14,15 beta óxido-bufa-4,20 (21), 22 (23)-trienolidas obtenidas según a) o b).

Las diversas etapas de procedimiento están reproducidas reunidas en el siguiente esquema de fórmulas:





En el esquema de fórmulas anterior, R' representa el radical de un ácido sulfónico.

a) La reacción de las sustancias de partida de la fórmula II con N-halogenoamidas o con ácidos hipohalogenosos, de acuerdo con la variante a), se realiza de manera conocida para casos análogos, (véase Engel y Bach "Steroids", volumen 3, página 593), por ejemplo con N-bromoacetamida en presencia de ácido perclórico o también ventajosamente con N-bromosulfonamidas de ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo con N,N-dibromobencenosulfonamida en medio débilmente ácido, en disolventes inertes.


Las bromhidrinas de la fórmula III así obtenidas pueden ser transformadas en los 14,15 beta-oxido-compuestos de la fórmula Ia inmediatamente en la mezcla de reacción o después de precipitar con agua sin ulterior purificación con álcalis débiles, por ejemplo, una mezcla de acetato de sodio/ácido acético glacial en metanol de pH 7,4, ó por tratamiento con óxido de aluminio básico, neutro o ácido, tal como se utiliza en la cromatografía, en un disolvente inerte frente al óxido de aluminio. Naturalmente, pueden utilizarse también otros agentes que separan HBr, por ejemplo bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina ó 4,5-diazabicyclo-[4,3,0]-noneno ó álcalis.

b) Para la transformación de las sustancias de partida de la fórmula II en los 14,15 alfa-óxido compuestos de la fórmula IV, de acuerdo con b) se utiliza, por ejemplo, ácido monoperftálico, ácido perbenzoico o ácido monocloroperbenzoico. La escisión de epóxido de los compuestos de la fórmula IV para formar los dioles de la fórmula V se

lleva a cabo con ácidos tales como ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido para-toluensulfónico en disolventes tales como dioxano, tetrahidrofurano, metanol, acetona con ó sin adición de agua. Para la preparación de los sulfonatos de la fórmula VI a partir de V, se utilizan preferiblemente cloruro de ácido metansulfónico ó cloruro de ácido para-toluensulfónico. La separación del radical de ácido sulfónico se logra por tratamiento de los sulfonatos con gel de sílice, óxido de aluminio, acetato de sodio ó carbonato de sodio.

En caso deseado, los oxo compuestos de la fórmula Ia pueden ser reducidos selectivamente para formar los correspondientes compuestos hidroxílicos de la fórmula Ib. Para esto se utilizan hidruros metálicos, preferiblemente boranato de sodio, boranato de litio o hidruro de litio-triter-butoxi-aluminio. En calidad de medios de reacción son especialmente apropiados éteres, por ejemplo éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano. El tiempo de reacción es de 1 a varias horas, y la temperatura de reacción se encuentra entre -20°C y la temperatura de ebullición del éter utilizado.

El compuesto de la fórmula II, en la que R representa el radical bufadienolida, puede ser preparado, partiendo de la 15 alfa-hidroxi-desoxi-corticosterona conocida en la bibliografía, por oxidación sucesiva del grupo 21-hidroxilo, por acetalización del correspondiente grupo 21-aldehído, por tosílación del grupo hidroxilo en posición 15 alfa, por formación del doble enlace Δ 14 por separación de ácido toluensulfónico mediante carbonato de litio, por protección del grupo 3-ceto por formación de enolester con éster de ácido ortofórmico, por formación del 20,22-

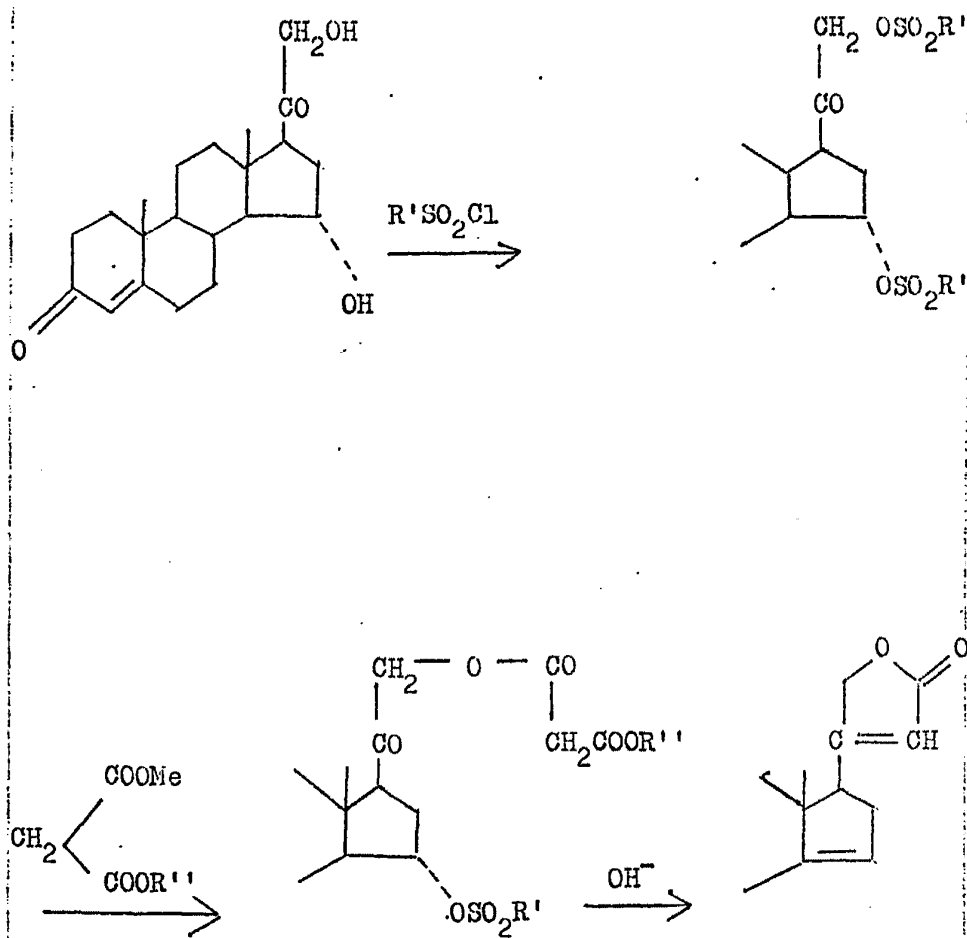


-epoxido con yoduro de trimetilsulfonio/NaH, por simultánea separación de los grupos acetal y enolester y escisión del anillo epoxido con HBr, por regeneración del anillo 20,22-epoxido a partir de la bromhidrina resultante con trietilamina, por condensación selectiva del grupo 21-aldehído con fosfonato de carbometoximetil-dietilo para formar el compuesto de 21-carbometoximetileno con conservación del grupo 3-ceto, por isomerización del anillo 20,22-epoxido para formar el 22-aldehído con eterato de trifluoruro de boro y por cierre de anillo para formar el compuesto II con HCl acuoso-metanólico de acuerdo con el procedimiento de la patente belga No. 716 698.

El camino de síntesis se puede reproducir en el siguiente esquema de fórmulas:



La correspondiente cardenolida de la fórmula II puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento de la Patente belga 695.311 a partir de 15 alfa-hidroxi-desoxi-corticosterona por reacción con un cloruro de sulfonilo, por intercambio del grupo éster de ácido sulfónico por un grupo de semiéster de ácido malónico, y por cierre de anillo del mismo con una base orgánica, de acuerdo con el siguiente esquema:



Los productos obtenidos según el invento son nuevos y se caracterizan por una intensa actividad positivamente inótropa y por una actividad cardiaca muy pronunciada causada por ella. 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 utilizarse también como productos intermedios para la preparación de medicamentos, por ejemplo, por transformación de los compuestos 3-hidroxi en los correspondientes derivados del grupo 3-hidroxi, tales como éteres ó esterés, que son conocidos en la química de los estéroides.

Ejemplo 1

3-oxo-14,15 beta-óxido-carda-4,20(22)-dienolida

A) En una suspensión de 5,64 g de 3-oxo-carda-4,14,20-(22)-trienolida (punto de fusión 275-278°C) en 57 ml de dioxano libre de peróxidos, se incorporan a aproximadamente 15-18°C, bajo agitación, 9,28 ml de ácido perclórico 0,39N. A continuación, se añaden también a 15-18°C, bajo agitación y exclusión de la luz, en el espacio de 30 minutos, 2,54 g de N-bromoacetamida. Se agita durante una hora más a 15-18°C, después durante 3 a 5 minutos bajo enfriamiento con hielo, y se vierte a continuación la mezcla de reacción, bajo agitación, en una mezcla de 200 g de hielo y de 200 ml de agua. La 3-oxo-14 beta-hidroxi-15-alfabromo-carda-4,20(22)-dienolida cruda precipitada con succión y es lavada con agua. El residuo de filtración es



disuelto en 40 ml de cloruro de metileno y la solución es separada del agua todavía presente. Se mezcla la fase orgánica con 210 ml de metanol al 95%, se añaden 10 ml de una mezcla tampón a base de 139 g de acetato de sodio (que contiene 3 moles de agua de cristalización), 690 ml de metanol y 25 ml de ácido acético glacial, y se agita. Por eventual adición de más cantidad de solución tampón con la composición anterior, se mantiene el pH en 7. Después de 3 horas, la solución es concentrada hasta un pequeño volumen en el evaporador rotativo. El residuo es disuelto en una mezcla de cloruro de metileno y éter, es lavado con agua, y después de secar con sulfato de sodio es concentrado hasta sequedad por evaporación en vacío. Después de recrystalizar el producto crudo en cloruro de metileno/metanol se obtienen 3,42 g de 3-oxo-14,15 beta-óxido-carda-4,20(22)-dienolida de punto de fusión 208-212°C.

B) A una suspensión de 9 g de 3-oxo-carda-4,14,20(22)-trienolida en 300 ml de dioxano libre de peróxidos y 54 ml de agua, se añaden a +2°C, bajo agitación, y exclusión de la luz, 6,36 ml de ácido acético glacial é inmediatamente después 7,82 g de N,N-dibromobencenosulfonamida. Después, se sigue agitando bajo las mismas condiciones durante una hora más. A continuación, la mezcla de reacción es vertida en una solución de 50 ml de solución saturada de tiosulfato de sodio en 1,4 litros de agua enfriada con hielo, y se extrae 3 veces por agitación cada vez con 150 ml de cloruro de metileno. Los extractos son lavados todavía 3 veces con agua enfriada con hielo, son secados sobre sulfato de sodio, y son concentrados en vacío a una temperatura del baño lo más baja posible (aproximadamente

30-40°C) hasta aproximadamente 120 ml. Después de añadir 320 ml de metanol y 8 ml de agua, se añaden 66 ml de



la solución tampón anterior y 20 ml de una solución acuosa saturada de acetato de sodio. Después de agitar durante 3 horas, se trata tal como se describe anteriormente. Después de la recristalización en cloruro de metileno/metanol se obtienen 5,96 g de 3-oxo-14,15 beta-oxido-carda-4,20(22)-dienolida de punto de fusión 208-212°C.

Ejemplo 2

3 beta-hidroxi-14,15 beta-oxido-carda-4,20(22)-dienolida

A una solución enfriada a -5°C de 1,5 g de 3-oxo-14,15 beta-óxido-carda-4,20 (22)-dienolida en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden bajo agitación en el espacio de 15 minutos 77 ml de una solución, que contiene 145 mg por ml, de hidruro de litio-tri-ter-butoxi aluminio en tetrahidrofurano (determinado por valoración yodométrica). A continuación, se agita durante 2 horas y 40 minutos más bajo enfriamiento con hielo y, continuando la agitación y el enfriamiento, se añade gota a gota una mezcla de 58 ml de agua y 3,51 ml de ácido acético glacial. A continuación se calienta a la temperatura ambiente y se sigue agitando durante 45 minutos más. La mezcla de reacción es mezclada con el mismo volumen de agua y es filtrada con succión a través de un filtro de capas de clarificación. El residuo de filtración es bien lavado con cloruro de metileno, y el filtrado también es bien extraído por agitación con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno reunidos son secados en vacío y son concentrados por evaporación. El residuo es

recristalizado en cloruro de metileno/metanol con adición de una gota de piridina. Rendimiento: 1,04 g. Punto de fusión: 212-226°C.



Ejemplo 3

3-oxo-14,5 beta-óxido-bufa-4,20(21), 22(23)-trienolida

a) 3-oxo-14,15 alfa-óxido-bufa-4,20(21),22(23)-trienolida (14,15 alfa-óxido-escilarenona).

200 mg de 14-anhidro-escilarenona(3-oxo-bufa-4,14,20 (21), 22 (23)-tetraenolida) son disueltos en 25 ml de cloruro de metileno y son mezclados con 8 ml de una solución de 264 mg de ácido monoperftálico en éter. La solución es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 2,75 horas, es lavada con solución de bicarbonato de sodio y con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es filtrado sobre óxido de aluminio neutro de la etapa de actividad II, y es eluído con benceno. Los eluatos son reunidos y concentrados por evaporación, el residuo es disuelto en muy poca cantidad de metanol caliente, la solución, después de enfriar, es mezclada con éter, y el producto cristalizado precipitado es aislado. Se obtienen 110 mg de punto de fusión 188-190°C.

IR: 1700-1745 cm^{-1} , 1650-1670 cm^{-1} , 1605-1610 cm^{-1} , 1525 cm^{-1} ,
925 cm^{-1} , 815 cm^{-1} , 870 cm^{-1} ,

UV: 297 $\text{m}\mu$ (5925), 238 $\text{m}\mu$ (18700)

b) 3-oxo-14 beta,15 alfa-dihidroxi-bufa-4,20(21), 22(23)-trienolida (15-alfa-hidroxi-escilarenona).

90 mg de 14,15 alfa-óxido-escilarenona son disueltos

en 1,5 ml de dioxano, la solución es mezclada con 0,25 ml de H_2SO_4 2N y es dejada reposar durante 43 horas a la temperatura ambiente, después es mezclada con agua y es extraída con cloruro de metileno. El extracto es lavado, es secado, es concentrado por evaporación, y el residuo es recristalizado en un poco de cloruro de metileno caliente. Se obtienen 40 mg de punto de fusión 286-288°C.

IR: 3500, 3380-3400, 1700-1720, 1640-1660, 1605-1610,
1530 cm^{-1}

c) 3-oxo-14 beta-hidroxi-15 alfa-metansulfonoxi-bufa-4,20(21), 22(23)-trienolida (15-alfa-metansulfonoxi-escilarenona).

100 mg de 15 alfa-hidroxi-escilarenona son disueltos en 10 ml de acetona, la solución es mezclada con 0,4 ml de piridina y 200 mg de cloruro de ácido metansulfónico y es agitada durante 8 horas a 0°C. A continuación, se vierte sobre hielo, se extrae con cloruro de metileno, los extractos son lavados sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico diluido, con agua, con solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados por evaporación en vacío a 35°C. Se obtienen 100 mg de mesilato amorfo.
IR: 1.165 cm^{-1} .

d) 3-oxo-14,15 beta-óxido-bufa-4,20(21),22(23)-trienolida (14,15 beta-óxido-escilarenona).

270 mg de 15 alfa-metansulfonoxi-escilarenona son cromatografiados sobre 12 g de SiO_2 . Se eluye con benceno y cloruro de metileno, se concentran los eluatos por evaporación hasta sequedad y se tritura el residuo con éter. Se obtienen cristales de punto de fusión

169-172°C.

IR: 1700-1745, 1650-1670, 1605, 1530-1535, 1110-1120,
850-860, 825 cm^{-1} ,

UV: 298 $\text{m}\mu$ (7030), 237 $\text{m}\mu$ (23000)



Ejemplo 4

3 beta-hidroxi-14,15 beta-óxido-bufa-4,20(21),22(23)-
trienolida (14,15 beta-óxido-escilarenina).

130 mg de 14,15 beta-óxido-escilarenona son disueltos
en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto, la solución es
mezclada a -10°C con una solución de 873 mg de
 $\text{LiAlH}_4/\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ en 3,2 ml de tetrahidrofurano. Después
de reaccionar durante una hora a la temperatura ambiente,
la mezcla es vertida en 80 ml de agua, es separada por
filtración, el filtrado es extraído con cloroformo, el
extracto es lavado, secado y concentrado por evaporación.
El residuo remanente es disuelto en caliente en un poco
de acetona, y la solución, después de enfriar, es mez-
clada con éter. Se obtienen 120 mg de punto de fusión
163-165°C.

IR: 3420-3460, 1700-1750, 1625, 1535 cm^{-1} ,

UV: 297 $\text{m}\mu$ (4160)

Ejemplo 5

3-oxo-14,15 beta-óxido-bufa-4,20(21),22(23)-trienolida
(14,15 beta-óxido-escilarenona).

200 mg de 3-oxo-14 beta-hidroxi-15 alfa-bromo-bufa-
4,20(21),22(23)-trienolida cruda (preparada por reacción
de 14-anhidro-escilarenona con ácido perclórico y N-
bromoacetamida en dioxano a 15°C con exclusión de la

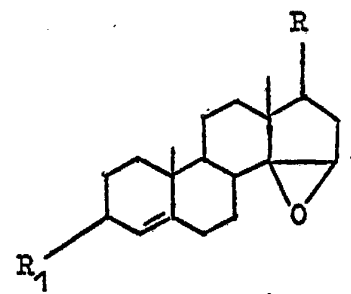


5 luz), son cromatografiados sobre óxido de aluminio ácido de la etapa de actividad II. Se eluye con benceno y cloro de metileno, se concentran los eluatos por evaporación hasta sequedad y se tritura el residuo con éter. Se obtienen cristales de punto de fusión 169-172°C.

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 1.- Procedimiento para la preparación de óxido-cardadienolidas y óxido-bufatrienolidas de la fórmula I,



I

15 en que R significa el anillo cardenolida o bufadienolida y R₁ significa un grupo OH en posición beta o un grupo ceto, caracterizado porque a) se tratan 3-oxo-carda-4,14,20 (22)-trienolidas o 3-oxo-bufa-4,14,20(21),22(23)-tetraenolidas de la fórmula II con N-halogenoamidas o ácidos hipohalogenosos, se tratan las 14,15-halogenohidrinas obteni-

18
16.1.70.



das con agentes que separan bromuro de hidrógeno; o b) se transforman compuestos de la fórmula II, con perácidos, en los correspondientes 14,15 alfa-óxido-compuestos, se tratan éstos con agentes ácidos, se convierten los compuestos 14 beta, 15 alfa-dihidroxiclicos formados con cloruros de sulfonilo, en los correspondientes 14 beta-hidroxi-15 alfa-sulfonatos, a partir de éstos se separa el radical de ácido sulfónico, y, en caso deseado, para formar los correspondientes compuestos 3-beta-hidroxiclicos, se reducen con hidruros metálicos los 3-oxo-14,15 beta-óxido-carda-4,20(22)-dienolidas o 3-oxo-14,15 beta-óxido-bufa-4,20(21), 22(23)-trienolidas obtenidas según a) o b).

2.- Procedimiento para la producción de preparados farmacéuticos con actividad cardiaca caracterizado porque se lleva a un compuesto de la fórmula I a una forma apropiada para la administración terapéutica.

3.- Procedimiento para la preparación de oxido-cardadienolidas y óxido-bufatrienolidas.

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

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

Madrid, 23ENE 1970

P. A.

Alberto de Llanusa
Por Poder

16.1.70.