

402324

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P. - 50.629

Case 5/503

14 AGO. 1972

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL: THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DEL 3-(3BETA-TRIDIGITOXOSIL-12BETA, 14BETA-DIHI-DROXI-
5BETA-ANDROSTAN-17BETA-IL)-ACRILONITRILO"

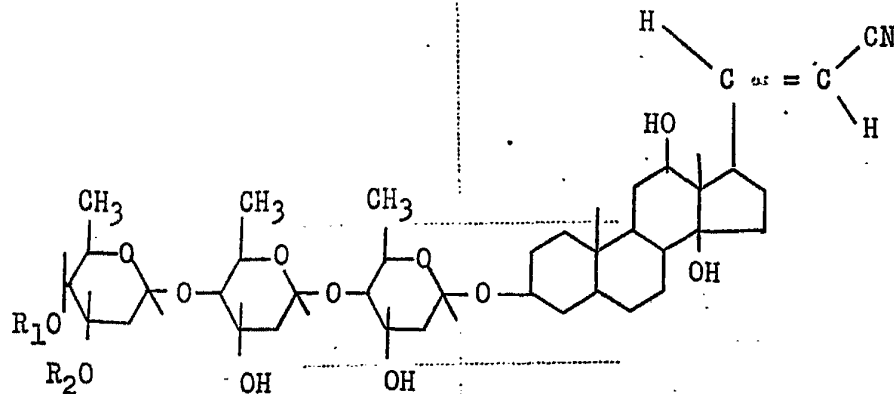
(Clase Internacional C07d)

9.8.72

- 1 -

Int. Cl.: C07D 11A61B

El invento concierne a nuevos derivados del 3-(3beta-tridigitoxosil-12beta, 14beta-dihidroxi-5beta-androstan-17beta-il)-acrilonitrilo alcoholados en posiciones 3'''' o 4''''', que poseen la fórmula general I

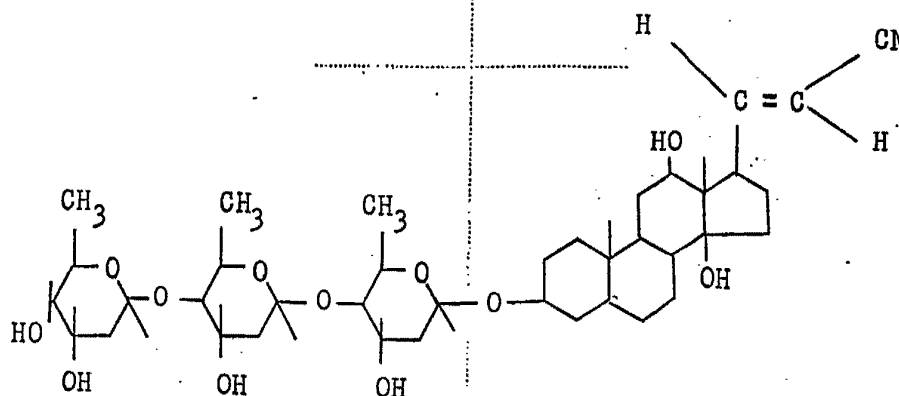


9.8.72

así como a un procedimiento para su preparación.

En la fórmula I anterior, uno de los radicales R_1 ó R_2 significa un átomo de hidrógeno y el otro de los radicales R_1 ó R_2 significa un radical alcoholo inferior .

La preparación de estos nuevos compuestos se efectúa por alcoholación de un compuesto de la fórmula II



9.8.72

La alcoholación del compuesto de la fórmula II se efectúa con los agentes de O-alcoholación usuales, preferiblemente con un diazoalcano, un sulfato de dialcoholo o un halogenuro de alcoholo. Siempre se forma una mezcla de 3'''- y 4'''-alcoholéteres, que puede ser desdoblada por cromatografía en columna, cromatografía en capa gruesa o por reparto multiplicativo en una mezcla apropiada de disolventes.

La alcoholación con un diazoalcano, preferiblemente con diazometano, se efectúa en presencia de un ácido diluido en un disolvente inerte a la temperatura ambiente, y está terminada en el espacio de unas pocas horas. En calidad de ácidos diluidos se pueden utilizar por ejemplo ácido tetrafluorobórico o ácidos de Lewis tales como isopropilato de aluminio, cloruro de hierro trivalente, ácido bórico o ésteres trialcolílicos de ácido bórico, y en calidad de disolvente inerte se utilizan preferiblemente cloruro de metileno, dimetilformamida o una mezcla de ambos.

La reacción de un compuesto de la fórmula II con un halogenuro de alcoholo o un sulfato de dialcoholo se efectúa del modo usual; se emplean aproximadamente 1 a 2 equivalentes de los compuestos citados, eventualmente con adición de un agente fijador de ácidos, preferiblemente $Ba(OH)_2/BaO$.

El acrilonitrilo de la fórmula II utiliza-

9.8.72

do como sustancia de partida está descrito en la patente belga 774.509.

Los nuevos compuestos de la fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, poseen un excelente efecto favorecedor o activador de la contracción sobre el músculo cardíaco junto con un grado de resorción oral muy bueno.

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

En los datos acerca de los valores de Rf las abreviaturas tienen los siguientes significados:

GSHF = gel de sílice Hf de la firma Merck, Darmstadt

GSG = gel de sílice G de la misma firma, y

GSW = gel de sílice Woelm; D significa disolvente o eluyente.

Ejemplo 1

3''''- y 4''''-monometiléteres de

3- { 3beta- [(beta-D-digitoxosil) -1 → 4) -0- (beta-D-digitoxosil) - (1 → 4) -0- (beta-D-digitoxosil)] -12beta, 14beta-dihidroxi-5beta-androstan-17beta-il } -acrilonitrilo.

1 g (1,3 milimoles) de 3- { 3beta- [(beta-D-digitoxosil) - (1 → 4) -0- (beta-D-digitoxosil) - (1 → 4) -0- (beta-D-digitoxosil)] -12beta, 14beta-dihidroxi-5beta-androstan-17beta-il } -acrilonitrilo y 0,5 g de isopropilato de aluminio son disueltos en una mezcla de 5 ml de dimetilformamida

y 10 ml de cloruro de metileno y son mezclados bajo agitación en el espacio de 30 minutos, gota a gota, con 150 ml de una solución al 5% de diazometano en cloruro de metileno, Después de 2 horas se diluye con agua y se extrae varias veces con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas son extraídas varias veces por agitación con agua, secada sobre Na_2SO_4 y concentradas en vacío. El producto resultante consiste en una mezcla del compuesto 3'''-monometílico y del compuesto 4'''-monometílico. El desdoblamiento y separación de los dos compuestos se efectúa por cromatografía en capa preparativa sobre gel de sílice mediante revelado múltiple, utilizándose de modo sucesivo los sistemas eluyentes de benceno/acetato de etilo = 2/1, 1/1, 1/2 y 1/4.

La banda de sustancia que se encuentra en la posición más elevada en el cromatograma en capa preparativo contiene el compuesto 4'''-monometílico en forma pura.

Rendimiento: 270 mg (27% de la teoría).

Valor Rf: 0,55 (GSW; D : acetato de etilo/etanol = 95/5).

RMN (CDCl_3 , 60 MHz): δ -OCH₃ = 3,42 ppm.

A partir de la banda de sustancia que se encuentra en la posición más inferior en el cromatograma en capa preparativo se aísla el compuesto 3'''-monometílico.

Rendimiento: 180 mg (18% de la teoría).

Valor Rf: 0,52 (GSW; D : acetato de etilo/
etanol = 95/5).

RMN (CDCl₃, 60 MHz) : δ -OCH₃ = 3,45 ppm.

Ejemplo 2

5 3''' y 4'''-monometiléteres de

3-{3beta- Γ (beta-D-digitoxosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(beta-D-digito-
xosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(beta-D-digitoxosil) Γ -12beta,14beta-
dihidroxi-5beta-androstan-17beta-il} -acrilonitrilo.

10 1 g (1,3 milimoles) de 3-{3beta- Γ (beta-D-
digitoxosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(beta-D-digitoxosil)-(1 \rightarrow 4)-O-
(beta-D-digitoxosil) Γ -12beta,14beta-dihidroxi-5beta-an-
drostan-17beta-il} -acrilonitrilo son disueltos en 12 ml de
15 dimetilformamida y son mezclados, en presencia de 1,3 g de
Ba(OH)₂ y 1,3 g de BaO a 0°C, con lentitud y bajo agitación,
con 0,19 ml de sulfato de dimetilo. La solución de reacción
se agita durante otras dos horas a la temperatura ambiente,
se diluye luego con 100 ml de cloroformo y se separa por
20 filtración. El filtrado es extraído varias veces por lava-
do a fondo con agua, es secado sobre Na₂SO₄ y se concentra
en vacío en el evaporador rotatorio. El residuo es desdobra-
do de modo análogo al Ejemplo 1 por cromatografía en capa
preparativa y se obtienen el compuesto 4'''-monometílico
con un rendimiento de 370 mg (37% de la teoría) y el com-
25 puesto 3'''-monometílico con un rendimiento de 220 mg (22%

9.8.72

de la teoría).

Los presentes compuestos son idénticos a los 3'- y 4'- monometiléteres obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 1.

5 Para la administración farmacéutica, las sustancias preparadas de acuerdo con el invento pueden ser incorporadas en los preparados usuales. La dosis individual mínima o máxima se encuentran entre 0,125 mg y 2,00 mg.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 5 de Mayo de 1971, bajo el Nº P 21 22 209.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

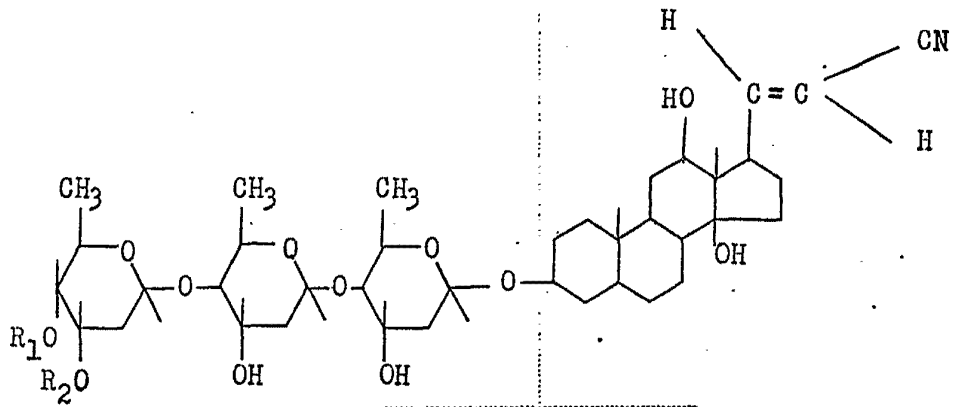
REIVINDICACIONES

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:

20 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del 3-(3beta-tridigitoxosil-12beta,14beta-dihidroxi-5beta-androstan-17beta-il)-acrilonitrilo de la fórmula general I

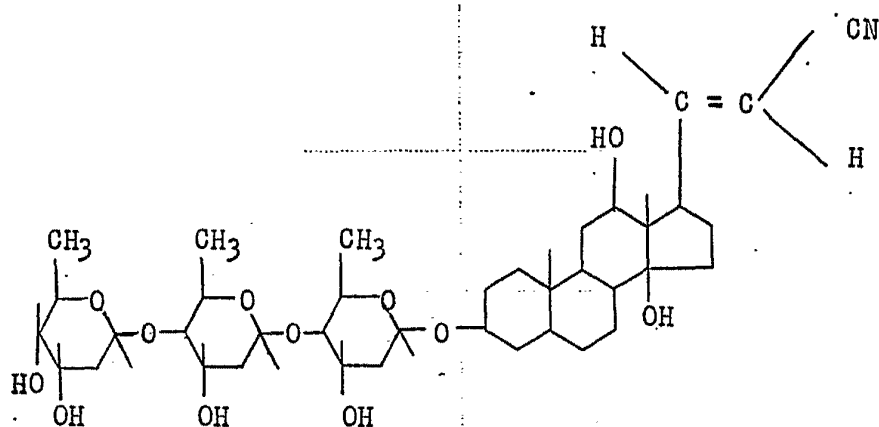
25

9.8.72



9.8.72

en la que uno de los radicales R_1 ó R_2 significa un átomo de hidrógeno y el otro de los radicales R_1 ó R_2 significa un radical alcohilo inferior, caracterizado porque un acrilonitrilo de la fórmula II



9.8.72

es alcoholado con un agente de O-alcoholación, preferible
mente con un diazoalcano, un sulfato de dialcoholo o un
halogenuro de alcoholo y la mezcla formada de 3'- y 4'-
alcoholéteres es desdoblada por cromatografía en columna,
5 cromatografía en capa gruesa, o por reparto multiplicati
vo.

2.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque la alcoholación se lleva a cabo con
un diazoalcano en presencia de un ácido diluido en un disol
10 vente inerte.

3.- Procedimiento según las reivindicacio
nes 1 y 2, caracterizado porque en calidad de ácido diluido
se utiliza ácido tetrafluorobórico, isopropilato de alumi
nio, cloruro de hierro trivalente, ácido bórico o un éster
15 trialcohílico de ácido bórico.

4.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque la alcoholación se lleva a cabo con
un halogenuro de alcoholo o un sulfato de dialcoholo en pre
sencia de un agente fijador de ácidos.

5.- Procedimiento según las reivindicacio
nes 1 y 4, caracterizado porque en calidad de agente fija
20 dor de ácido se utiliza una mezcla de hidróxido de bario y
óxido de bario.

6.- Procedimiento para la preparación de
nuevos derivados del 3-(3beta-tridigitoxosil-12beta, 14be-

ta-dihidroxi-5beta-androstan-17beta-il)-acrilonitrilo.

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

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

5

Madrid,

14 AGO. 1972

P.A.

Alberio de Elizaburu
Per Buzo

9.8.72

f.b.