

14 A



405864

P/ . 51.711
Hoe 71/P 220

F. e. 24-4-75

Int. Cl.²: CO7D/AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING, entidad alema-
na, establecida en Frankfurt/Main, República Fe-
deral Alemana por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIGITOXIGENIN-
-3-ALFA, L-RAMNOSIDO-4'-ACILATOS/".

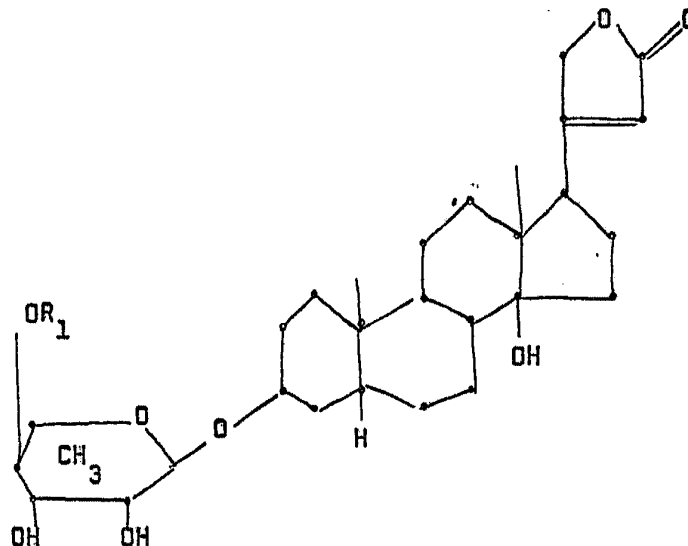
(Clase Internacional CO7d)

405864



Para la preparación de digitoxigenin-3-alfa,
 L-ramnósido-4'-acilatos no se puede llevar a cabo una es-
 terificación selectiva directa del grupo 4'-hidroxi en el
 radical de ramnosa. Sin embargo, ésto se hace posible de
 modo sorprendente por medio de protección del grupo hidroxi
 lo cisoides en las posiciones 2' y 3' pasando por derivados
 cíclicos, que a continuación pueden ser fácilmente separa-
 dos, con buenos rendimientos y con elevado grado de pureza
 de los productos finales.

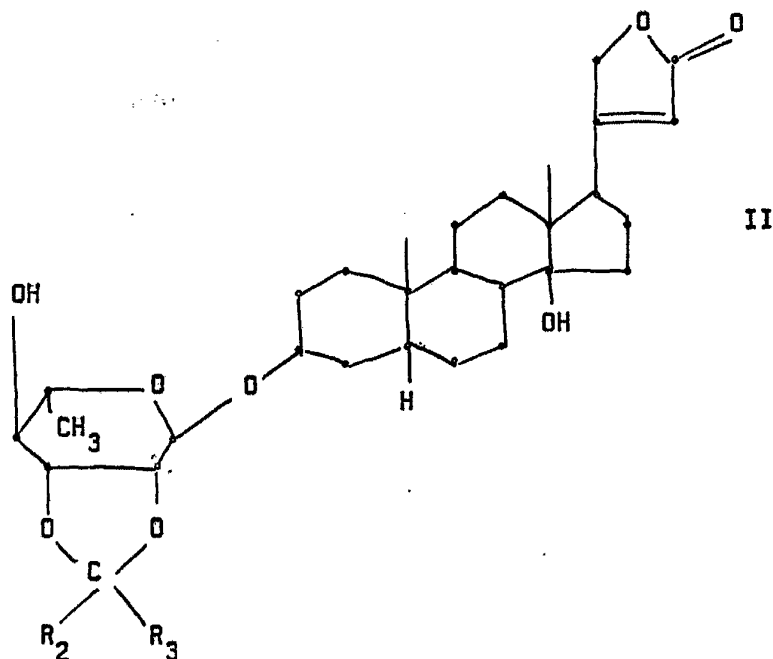
Por consiguiente, son objeto del invento
 4'-acilatos de digitoxigenin-3-alfa, L-ramnósido (avomonó-
 sido) de la fórmula general I



en donde R_1 significa un radical acilo alifático, ciclo-
 alifático, aralifático o aromático con 1 a 8 átomos de
 carbono.



Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de este compuesto, el cual está caracterizado porque se transforma digitoxigenin-3-alfa, L-ramnósido, por reacción con cetonas o cetales de éstas o con ortoésteres de ácido carboxílico, en los digitoxigenin-3-alfa, L-ramnósido-2',3'-acetonidas ó -2', 3'-ortoésteres de ácido carboxílico de la fórmula general II

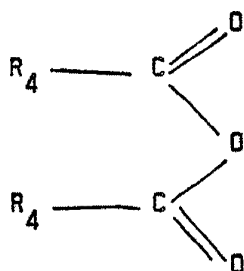


en la que R_2 y R_3 significan un radical alcohilo saturado con 1 a 5 átomos de carbono o R_2 significa hidrógeno o un radical alcohilo saturado con 1 a 3 átomos de carbono y R_3 significa al mismo tiempo un radical acilo con 2 a 4 átomos de carbono, pudiendo también estar intercambiados los significados de R_2 y R_3 , se trata éstos compuestos con

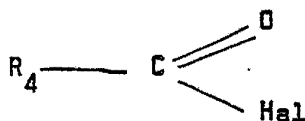
705864



anhídridos de ácido carboxílico o halogenuros de ácido carboxílico de la fórmula general



6



en que R_4 significa un radical alcohilo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático de 1 a 7 átomos de carbono y Hal significa Cl, Br o I, en presencia de una base orgánica, y a continuación se separa el grupo 2', 3'-acetónida o 2', 3'-ortoéster de ácido carboxílico por tratamiento con ácidos.

En la primera etapa del procedimiento, los grupos hidroxilo cisoides en posición 2' y en posición 3' son bloqueados por formación de un derivado cíclico. Para este fin se disuelve el evomonósido convenientemente en un disolvente orgánico inerte, tal como preferiblemente dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, y a continuación, para la formación de acetónida, se añade una cetona, tal como preferiblemente acetona, etilmetilcetona, dietilcetona, propiletilcetona, ciclohexanona y/o un dialcoholcetal, tal como por ejemplo el dimetilcetal o dietilcetal de las cetonas citadas. Para la transformación en 2', 3'-ortoésteres de ácido carboxílico se añade a continua

405864

14 AGO. 1972



ción, en lugar de las cetonas citadas o de sus cetales, un
ortoéster de ácido carboxílico de bajo peso molecular, tal
como preferiblemente ortoéster metílico o etílico de áci-
do fórmico, además también ortoéster metílico o etílico de
5 ácido acético u ortoéster metílico o etílico de ácido pro-
piónico. En todos los casos, para la realización de la for-
mación del derivado se añaden cantidades catalíticas de
un agente con efecto de ácido, inorgánico u orgánico, tal
como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, áci-
10 do para-toluensulfónico, eterato de trifluoruro de boro,
cloruro de zinc, sulfato de cobre, clorhidrato de piridina,
y se deja reaccionar la mezcla de reacción durante 0,5 a
48 horas a temperaturas entre 0°C y los puntos de ebulli-
ción de las correspondientes mezclas de reacción, en que,
15 en el caso de utilización de benceno o tolueno en calidad
de disolvente, éstos durante la reacción pueden ser separa-
dos continuamente por destilación desde la mezcla de reac-
ción. Para el tratamiento se vierte la mezcla de reacción
correspondiente sobre agua, que para la neutralización de
20 los agentes ácidos utilizados contiene bicarbonato de me-
tal alcalino o carbonato de metal alcalino en exceso o una
base orgánica, tal como por ejemplo piridina, y se extraen
los productos de reacción de manera usual con un agente
de extracción orgánico, tal como por ejemplo cloruro de
25 metileno o cloroformo. Los productos de reacción obteni-

405864

14 AGO 1972



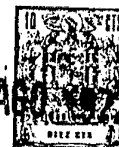
dos, que resultan con rendimiento cuantitativo, son empleados en general sin tratamiento ulterior en la segunda etapa de reacción. Sin embargo, también pueden ser preparados en forma pura por cristalización o por cromatografía.

5 Para ello, los productos brutos obtenidos se disuelven en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo tetrahydrofurano o dioxano, se agrega una base orgánica terciaria, preferiblemente piridina, y se añade un anhídrido de ácido carboxílico, tal como por ejemplo anhídrido acético, anhídrido de ácido propiónico, anhídrido de ácido butírico, anhídrido de ácido valérico o el anhídrido mixto de ácido fórmico y de ácido acético, o un halogenuro de ácido carboxílico, preferiblemente un cloruro de ácido carboxílico, tal como por ejemplo cloruro de acetilo, 10 cloruro de ácido propiónico, cloruro de ácido butírico, cloruro de ácido valérico, cloruro de benzoilo, cloruro de ácido ciclohexancarboxílico. En este caso se añade al menos una cantidad de base orgánica equivalente a la cantidad añadida del correspondiente derivado de ácido carboxílico.

15 A continuación, las mezclas de reacción son mantenidas durante 1 hasta 120 horas a temperaturas entre 0°C y eventualmente 110°C y son tratadas de manera usual. Para este fin, se vierte en agua la mezcla de reacción y se la extrae, siempre que los productos de reacción no precipiten en forma sólida susceptible de ser filtrada, con 20

405864

14 A



5 un agente de extracción, preferiblemente con cloruro de metileno, cloroformo o acetato de etilo. Los productos de reacción, que resultan con un rendimiento cuantitativo, son empleados en las reacciones sucesivas bien sea en forma de producto bruto bien sea después de cristalización en un disolvente apropiado.

10 Para la separación de las 2', 3'-acetónidas cíclicas o de los 2', 3'-ortoésteres de ácido carboxílico cíclicos, los productos de reacción que se acaban de obtener son tratados, en una forma de realización ventajosa, en ácido acético glacial acuoso durante desde 5 minutos hasta 100 horas entre 0°C y 110°C, preferiblemente son calentados durante 5 a 40 minutos a 70°C hasta 110°C. Después del enfriamiento y de la dilución con agua, los compuestos de la fórmula I son aislados en forma pura por extracción con un disolvente apropiado, tal como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, así como por recristalización. La preparación en forma pura se puede efectuar también por cromatografía sobre gel de sílice u óxido de aluminio.

20 Los rendimientos en la tercera etapa del procedimiento llegan hasta 90%. En este caso es muy sorprendente en esta forma de realización preferida el hecho de que se observan en una extensión apenas digna de mención las reacciones secundarias, tales como especialmente la separación del grupo 14beta-hidroxilo inestable frente a los

25

405864



ácidos que es importante para la actividad cardiaca.

Para la separación de los derivados cíclicos en las posiciones 2', 3' sin embargo también se puede disolver los productos de reacción de la segunda etapa del procedimiento en alcoholes acuosos y después de agregar ácidos, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido para-toluensulfónico, se pueden tratar a aquellos entre 0°C y los puntos de ebullición de los alcoholes utilizados (etanol, propanol, metanol) durante desde 1 minuto hasta 100 horas, y se les puede trabajar y preparar en forma pura, tal como se acaba de describir.

Los productos del procedimiento tienen varias propiedades farmacológicas. Se caracterizan por un elevado efecto inótrope positivo y pueden ser aprovechados especialmente en la terapia humana para el tratamiento de enfermedades cardíacas, especialmente de la insuficiencia cardíaca. En comparación con el evomonósido no esterificado en posición 4', los 4'-acilatos muestran después de administración oral un grado de resorción enteral esencialmente más elevado en el tracto gastro-intestinal y por lo tanto pueden ser utilizados de manera ventajosa en la terapia para la medicación oral. Debido al grado de resorción más elevado, se logra en la práctica una mejor aptitud para el control de los preparados de evomonósido-4'-acilato.

14



405864

Los nuevos compuestos son valiosos preparados farmacéuticos contra enfermedades cardíacas. Como dosis en la medicina humana se pueden administrar aproximadamente 0,1 a 0,5 miligramos/unidad. Los nuevos compuestos pueden ser

5 utilizados en la terapia, sobre todo en el caso de aplicación oral, en forma de grageas, tabletas o cápsulas, para las que se pueden utilizar los excipientes usuales, por ejemplo almidón, lactosa, tragacanto, estearato de magnesio y talco. Para inyecciones intravenosas pueden servir agua o una solución

10 fisiológica de sal común como disolventes para las ampollas.

De acuerdo con el procedimiento del invento se pueden preparar los siguientes evomonósido-4'-acilatos:

- Evomonósido-4'-acetato
- 15 Evomonósido-4'-propionato (n- ó iso-)
- Evomonósido-4'-formiato
- Evomonósido-4'-butirato (n- ó iso-)
- Evomonósido-4'-valeriato (n- ó iso-)
- Evomonósido-4'-caproato (n- ó iso-)
- 20 Evomonósido-4'-benzoato
- Evomonósido-4'-ciclohexilcarboxilato
- Evomonósido-4'-ciclopentilcarboxilato
- Evomonósido-4'-ciclopentilpropionato
- Evomonósido-4'-ciclopentilacetato
- 25 Evomonósido-4'-trimetilacetato

405864



Evomonósido-4'-heptilato

Evomonósido-4'-metoxiacetato.

Ejemplo 1

5 a). Una solución de 0,92 g de evomonósido en
30 ml. de dioxano absoluto, 20 ml de acetona y 10 ml de
acetondimetilcetal es mezclada con 120 mg de ácido para-
toluensulfónico y es agitada o dejada reposar durante 4 horas
a 20°C. A continuación se vierte sobre 300 ml de solución
10 acuosa semisaturada de sal común, que para la neutraliza-
ción del ácido contiene bicarbonato de sodio en exceso, se
extrae con cloroformo, se lavan los extractos con agua, se
seca y se concentra por evaporación. Se obtienen 1,1 g de
evomonósido-2', 3'-acetonida en forma de espuma, la cual es
empleada en la reacción sucesiva sin tratamiento ulterior.

15 Bandas de IR características (en KBr):

3460, 1780, 1750 (meseta) 1620, 1130, 1065, 1050, 1020 cm^{-1} .

20 b)) Una solución de 1,1 g de evomonósido-
-2', 3'-acetonida en 30 ml de piridina es mezclada con 19
ml de anhídrido acético y es dejada reposar a 20°C durante
40 horas. A continuación se vierte sobre 200 ml de solu-
ción acuosa semisaturada de sal común, se extrae con cloro-
formo, se lava con agua, se seca y se concentra por evapo-
ración en vacío. Se obtienen 1,3 g de evomonósido-2', 3'-
25 acetónid-4'-acetato oleoso.

405864



Bandas de IR características (en aceite):

3490, 1775, 1750, 1730, 1620, 1230, 1070, 1040, 1020, 1000
cm⁻¹.

5 β) A una solución de 220 mg de evomonósido-2', 3'-acetónida en 2 ml de dioxano absoluto y 2 ml de piridina se añade gota a gota, bajo agitación y enfriamiento externo, una solución de 0,3 ml de cloruro de acetilo en 0,6 ml de dioxano. Se agita durante 16 horas a 20°C y se trata tal como se indica en a). Se obtienen 0,25 g de evomonósido-2', 3'-acetónid-4'-acetato con el mismo espectro de I.R. que se indica en a).

10 c) 2,1 g de evomonósido-2', 3'-acetónid-4'-acetato obtenido de acuerdo con b) α) ó β) son disueltos en 12 ml de ácido acético glacial, y después de añadir 15 12 ml de agua son calentados durante 20 minutos bajo atmósfera de N₂ a 100°C. A continuación se vierte en 600 ml de agua, que contiene una cantidad de bicarbonato de sodio necesaria para la neutralización del ácido acético, se extrae con cloruro de metileno, se lava y se seca. Se obtienen 20 2,0 g de espuma, que es llevada a cristalización en isopropil-éster. Se obtienen 1,7 g de evomonósido-4'-acetato de punto de fusión 239-242°C. Después de la recristalización en cloruro de metileno/acetona/éster el punto de fusión se encuentra en 244°C (banco de Kofler).

25

405864



Bandas de IR características (en KBr):

3550, 3470, 1745-1725, mesetas a 1800 y 1775 así como 1635 y 1625, 1615, 1240, 1035 (con varias sub-bandas en el margen de longitudes de onda más cortas y más largas) cm^{-1}

5 UV: $\lambda_{\text{max}} = 216,5 \text{ nm}$ (en metanol); $\Sigma = 16.300$
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50^{\circ}$ (en metanol).

Ejemplo 2

a) Una solución de 0,5 g de evomonósido en 23 ml de dioxano absoluto y 3 ml de ortocéster trifílico de ácido fórmico es mezclada con 60 mg de ácido para-toluensulfónico y es agitada o dejada reposar durante 3 horas a 20°C. A continuación se vierte sobre 100 ml de solución acuosa semisaturada de sal común, que para la neutralización del ácido contiene bicarbonato de sodio en exceso, se extrae con cloroformo, se lavan los extractos con agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 0,5 g de evomonósido-2', 3'-ortoformiato de etilo en forma de espuma.

Bandas de IR características (en KBr):

20 3470, 1780, 1750 (meseta), 1740, 1620, 1120, 1060, 1025, 980 cm^{-1} .

b) Una solución de 0,5 g de evomonósido-2', 3'-ortoformiato de etilo (empleado en forma de espuma, tal como se obtiene de acuerdo con a)) en 20 ml de piridina es mezclada con 13 ml de anhídrido acético y es dejada repo-

405864



5 sar a 20°C durante 20 horas. A continuación se vierte sobre 100 ml de solución acuosa semisaturada de sal común, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 604 mg de evomonósido-2',3'-ortoformiato de etilo-4'-acetato oleoso.

En el espectro de IR (en aceite) bandas adicionales a 1240 cm^{-1} .

10 c). 1 g de evomonósido-2', 3'-ortoformiato de etilo-4'-acetato oleoso son hechos reaccionar y tratados en 6 ml de ácido acético glacial así como 6 ml de agua del modo descrito en el Ejemplo 1c). Después de la cristalización del residuo obtenido en cloruro de metileno/acetona se obtiene el evomonósido-4'-acetato, que es
15 idéntico en todos sus datos al producto del procedimiento obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1c).

Ejemplo 3

20 a) A una solución de 0,5 g de evomonósido-2', 3'-acetonide (Ejemplo 1a) en 4 ml de dioxano absoluto y 4 ml de piridina se añaden gota a gota 0,7 ml de cloruro de n-propionilo en 1,2 ml de dioxano. Después de agitar durante 16 horas a 20°C se trata del modo indicado de acuerdo con el Ejemplo 1b). Se obtienen 540 mg de evomonósido-2', 3'-acetonid-4'-n-propionato oleoso con
25 las bandas de IR características (en aceite): 3500, 1775, 1750-1725, 1620, 1240, 1075, 1045, 1020, 990 cm^{-1} .



405864

b) 0,5 g de evomonósido-2', 3'-acetónid-4'-
-n-propionato obtenido de acuerdo con a) son hechos reac
cionar y tratados en 3 ml de ácido acético glacial y 6
ml de agua del modo descrito en el Ejemplo 1c). Después
5 de la recristalización del residuo obtenido en cloruro
de metileno/acetona/éter se obtiene el evomonósido-4'-
-n-propionato con las bandas de IR características (en
KBr): 3480, 1780, 1745-1725, 1625, 1245, 1040 (con varias
sub-bandas en el margen de las longitudes de onda más lar
10 gas y más cortas) cm^{-1} .

UV: λ max. = 217 nm (en metanol); ϵ = 16.100.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada
en la República Federal Alemana, el 19 de Agosto de 1.971,
bajo el número P 21 41 599.6, se acoge a los beneficios
15 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

20 - REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
25 tente de Invención en España, por VEINTE años, son los

B3

405864

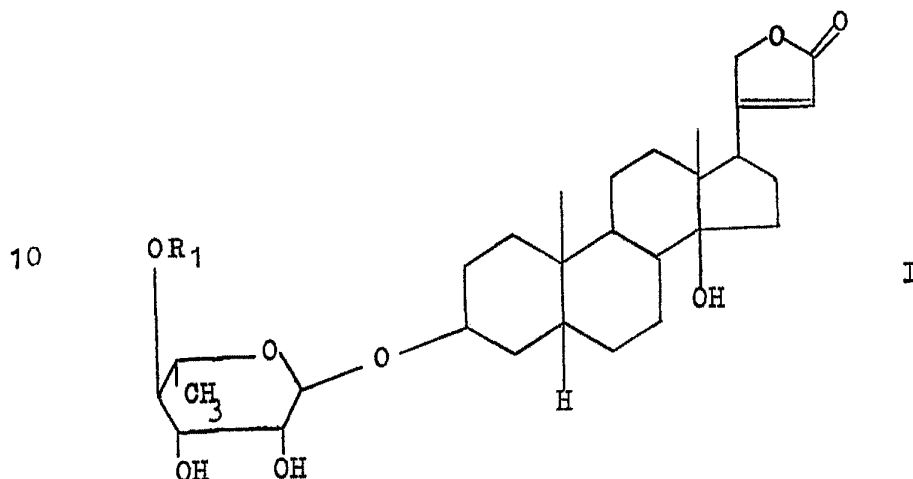
17



que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de digi-
toxigenin-3-alfa,L-ramnósido-4'-acilatos de la fórmu-
la general I

5



15 en la que R_1 significa un radical acilo alifático, ciclo-
alifático, aromático o aralifático de 1 a 8 átomos de car-
bono, caracterizado porque se transforma digitoxigenin-3-
-alfa,L-ramnósido, por reacción con cetonas o cetales de
éstas o con ortoésteres de ácido carboxílico, en los digi-
20 toxigenin-3-alfa,L-ramnósido-2', 3'-acetonidas ó -2', 3'-
-ortoésteres de ácido carboxílico de la fórmula general

II

25

13-3-75

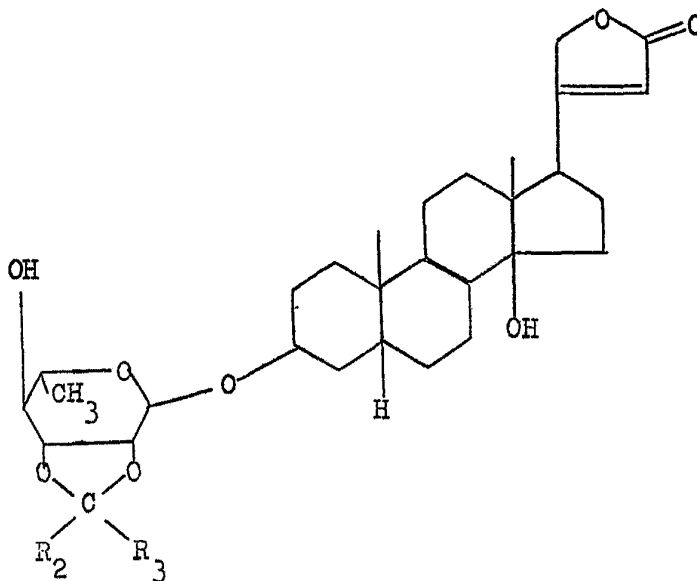
- 15 -

405864 17 MAR 1975



5

10



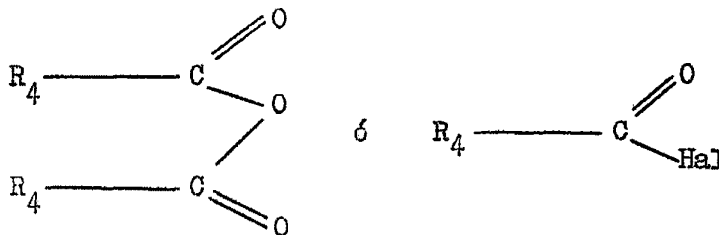
II

15

20

en la que R_2 y R_3 significan un radical alcoholo saturado con 1 a 5 átomos de carbono o R_2 significa hidrógeno o un radical alcoholo saturado con 1 a 3 átomos de carbono y R_3 significa al mismo tiempo un radical acilo con 2 a 4 átomos de carbono, pudiendo los significados de R_2 y R_3 también estar intercambiados entre sí, se trata estos com puestos con anhídridos de ácido carboxílico o halogenuros de ácido carboxílico de la fórmula general

25



Dez

405864

17 MAR. 1975



5 en la que R_4 significa un radical alcohilo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático de 1 a 7 átomos de carbono, y Hal significa Cl, Br, o I, en presencia de una base orgánica y a continuación se separa el grupo 2',3'-acetónida ó 2',3'-ortoéster de ácido carboxílico por tratamiento con ácidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de digi-
toxigenin-3-alfa,L-ramnósido-4'-acilatos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

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

17 MAR. 1975

Madrid,

P.A.

15 **Alberto de Elzaburu**

For Poder,

13-3-75
jui

- 17 -