

417148

P.- 54.902

HOE 72/F 222

21



**Memoria descriptiva**

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPANA por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad/nacionalidad: alemana

con domicilio en Frankfurt, Main, República Federal

Alemana

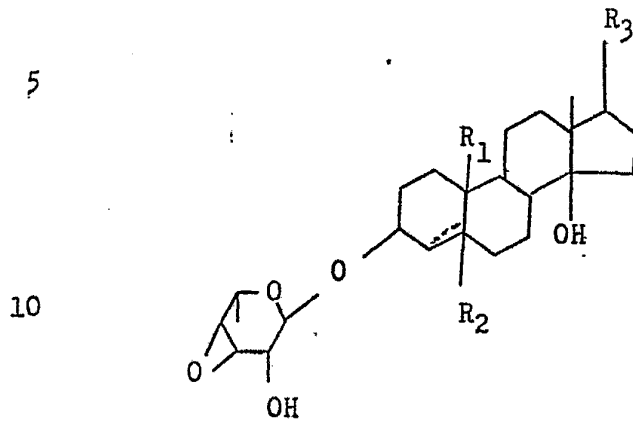
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3',4'-ANHIDRO-  
- $\alpha$ , L-TALOMETILOSIDOS"

(Clase Internacional C07c)



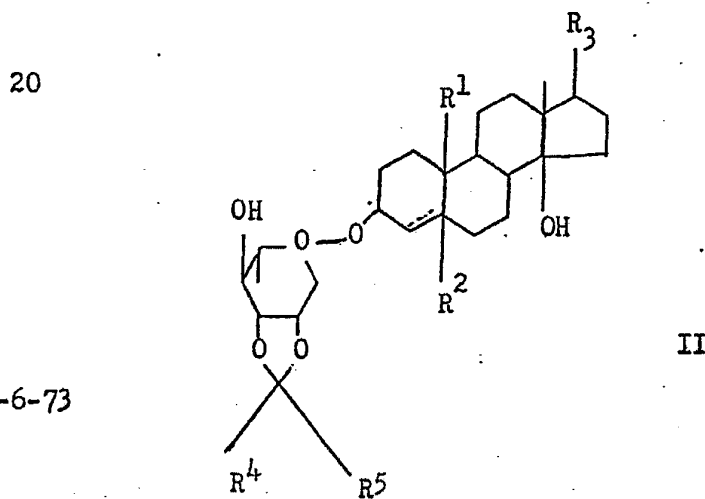
16 FEB 1974

Objeto del invento es un procedimiento para la  
preparación de 3',4'-anhidro- $\alpha$ ,L-talometilósidos de la  
fórmula general I



15

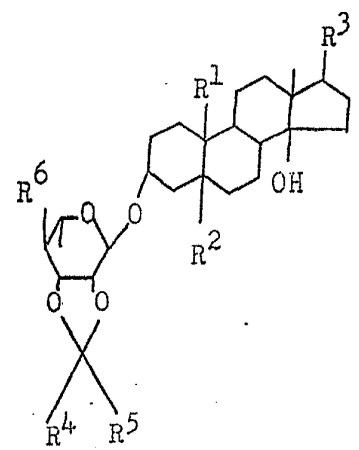
en la que  $R^1$  significa un grupo metilo o formilo y  $R^2$   
representa  $\beta$ -H o  $\beta$ -OH, caso de que no esté presente  
ningún doble enlace en posición 4,5, y  $R^3$  significa un  
anillo butenolida o cumalina, el cual está caracterizado  
porque se hacen reaccionar acetales o cetales de la fór-  
mula general II





en la que R<sup>4</sup> significa alcoholo inferior o fenilo y R<sup>5</sup> significa hidrogeno o alcoholo inferior, con halogenuros de tionilo o de ácido sulfónico en presencia de bases, los compuestos obtenidos de la fórmula III

5  
10



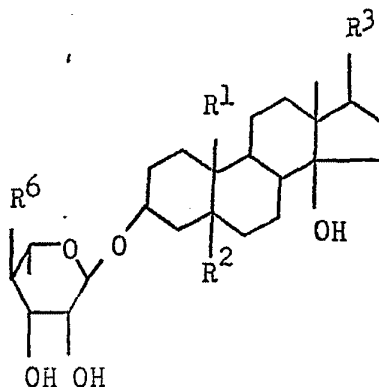
III

15 en la que R<sup>6</sup> significa cloro, bromo, yodo o el radical -O-SO<sub>2</sub>R, en donde R significa un radical alcoholo inferior o un radical arilo, son sometidos a continuación a la hidrólisis ácida, hasta que en el producto de reacción no se puede detectar ningún radical alcoholideno  
20 ni bencilideno, y los compuestos así obtenidos de la fórmula IV



21

5



IV

10

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$  tienen los significados arriba indicados, son tratados con halogenuro de hidrógeno o con agentes que desprenden ácido sulfónico.

15

En calidad de materiales de partida sirven 2',3'-acetales o 2',3'-cetales de los esteroideo-ranmósidos cardioactivos de la fórmula II tales como isopropilidenevomonósido, benciliden convalatoxina, isopropilidenbufalinramnósido, isopropilidenproscilaridina A. Estos acetales o cetales son preparados de manera de por sí conocida, haciendo reaccionar, por ejemplo, evomonósido (= digitoxigenin- $\alpha$ , L-ranmopira nósido) con acetona o benzaldehido en presencia de ácidos minerales o ácidos sulfónicos. Los acetales o cetales de la fórmula II son esterificados en posición 4' con ácidos sulfónicos orgánicos. Esto se efectúa por reacción con halogenuros de ácido sulfónico tales como, por ejemplo, los halogenuros del ácido metansulfónico o del ácido para-toluen

20

25

30-6-73



sulfónico en presencia de bases terciarias tales como trietilamina o piridina. La reacción puede efectuarse también de acuerdo con Schotten-Baumann, trabajándose en suspensión acuosa y utilizándose en lugar de las bases orgánicas terciarias lejías alcalinas diluidas o también otras bases orgánicas, tales como carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino, carbonatos o hidróxidos de metal alcalino-térreo. En lugar de los halogenuros de ácido sulfónico se pueden hacer reaccionar los acetales o cetales también con halogenuros de tionilo en presencia de aminas terciarias para formar los correspondientes 4'-halogenuros.

La eliminación de los radicales alcohilideno o bencilideno que sirven como grupos protectores a partir de los 4'-ésteres de ácido sulfónico o 4'-halogenuros se efectúa de acuerdo con las condiciones que se utilizan usualmente en el caso de isopropiliden-ramnósidos (calentamiento con ácido acético diluido) sólo de modo incompleto, y en el caso de largo calentamiento conduce a la formación de subproductos. No obstante, se hace posible de manera fácil y rápida con utilización de ácidos sulfónicos o ácidos minerales diluidos en mezclas de disolventes orgánicos inertes tales como tetrahidrofurano o dioxano y agua a temperaturas entre 20 y 70°C, sirviendo el límite superior de temperaturas para menores



concentraciones de ácido y el límite superior de temperatura para mayores concentraciones de ácido o para ácidos más fuertes, especialmente ácidos minerales. Convenientemente se procede utilizando en primer término una temperatura algo más baja y, después de control mediante cromatografía en capa delgada, se comprueba en qué grado desaparece el material de partida y eventualmente aumenta la temperatura y/o la concentración de los ácidos utilizados.

En calidad de agente eluyente para la cromatografía en capa delgada sobre placas de gel de sílice son apropiadas de modo especial mezclas de acetato de etilo y cloroformo con una adición de 5 a 20% de metanol. En este caso los compuestos alcoholidénicos o bencilidénicos empleados se caracterizan por un valor  $R_f$  claramente más elevado que el del compuesto hidrolizado. Es especialmente apropiada una solución de tetrahidrofurano y agua con 5 a 15% de ácido para-toluensulfónico a una temperatura de 40 a 60°C y un tiempo de reacción de 1 a 4 horas.

Es sorprendente que la separación de los grupos protectores que, como consecuencia de la presencia del radical  $R^6$ , es posible sólo en condiciones relativamente drásticas, pueda llevarse a cabo sin que se efectúe el desdoblamiento de glicósido en



21

mayor grado o se realice la separación de  $H_2O$  para formar compuestos 14-anhidro. Así, de acuerdo con "Steroids" (Fieser y Fieser, Reinhold Publ. Corp., 1959, páginas 742 y 743) los derivados de estrofantidina se convierten con facilidad en derivados 14-anhidro bajo la acción de ácidos.

La formación de los 3', 4'-epóxidos de la fórmula general I de acuerdo con el invento por separación del halogenuro de hidrógeno o del ácido sulfónico se efectúa bien sea con amoníaco o con bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias o terciarias, bien sea con bases inorgánicas tales como lejías alcalinas diluídas, carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino-térreo u óxido de aluminio o intercambiadores de iones básicos. Se trabaja en disolventes orgánicos tales como alcoholes alifáticos inferiores o éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano o dioxano a temperaturas de 0 a 25°C. Se puede proceder también disolviendo los compuestos de la fórmula II en disolventes tales como cloroformo o cloruro de metileno y absorbiendo en  $Al_2O_3$  y eluyendo después de 20 a 60 horas el epóxido formado de la fórmula I.

De acuerdo con el procedimiento del invento pueden prepararse por ejemplo:

30-6-73



Digitoxigenin- $\alpha$ , L-talometilósido

Estrofantidin- $\alpha$ , L-talometilósido

Büfalin- $\alpha$ , L-talometilósido

Escilarenin- $\alpha$ , L-talometilósido.

5

Los anhidrotalometilósidos obtenidos de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades cardiotónicas. No sólo muestran un intenso efecto inótrope positivo que supera al de los compuestos fundamentales, sino que se caracterizan también por buena aptitud para la resorción en el caso de administración por vía oral. Así, por ejemplo, los anhidrotalometilósidos de la digitoxigenina, de la estrofantidina y de la escilarenina se muestran, con respecto a la segregación de potasio y al efecto inótrope positivo en el corazón de Langendorff (cobaya), como 2 a 3 veces tan activos como los correspondientes ramnósidos, evomonósido, convalatoxina y proscilaridina A.

10

15

20

Los productos del procedimiento son apropiados por lo tanto para el tratamiento medicamentoso de enfermedades cardíacas tales como insuficiencia, taquicardia y perturbaciones del sistema conductor de los estímulos.

25

Para el tratamiento de perturbaciones de la actividad cardíaca o de la circulación se utilizan en general 1 a 3 dosis por día de aproximadamente 50 a 500

30-6-73



microgramos de los nuevos compuestos de acuerdo con el invento.

5 Los nuevos compuestos son administrados por vía oral en forma de tabletas, grageas o cápsulas. Como sustancias aditivas entran en consideración las sustancias usuales para estos preparados, por ejemplo lactosa, almidón, ácido silícico finamente dividido, talco o carbonato de calcio. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden también ser administrados por inyección.

10 Para la inyección por vía intravenosa entran en consideración soluciones acuosas isotónicas de sal común, eventualmente con adición de sustancias tampón y/o de un agente favorecedor de la disolución.

15 Ejemplos.

Ejemplo i.

a) Evomonósido-2',3'-acetónida.

6 g de evomonósido son disueltos en 60 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de acetona y son agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas con 300 mg de ácido para-toluensulfónico. A continuación se añaden 0,3 ml de piridina y la solución de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El residuo es disuelto nuevamente en acetona y la acetónida es precipitada con agua, separada

25  
28-6-73





5 es filtrado con succión y secado en el desecador. Este producto bruto es disuelto en un poco de cloruro de metileno y, por adición de isopropiléter, es llevado a cristalización. Rendimiento: 4 g; punto de fusión: 145-150°C, con descomposición.

d) Digitoxigenin-3',4'-anhidro- $\alpha$ ,L-talometilósido

10 4 g de evomonósido-4'-tosilato son absorbidos en 40 ml de cloruro de metileno sobre 60 g de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutro, etapa de actividad II) y después de 40 horas son eluidos con cloruro de metileno. El residuo de concentración en vacío de estos eluatos (2,2 g) es cromatografiado en 14 g de gel de sílice. Con cloruro de metileno, que contiene 0,1 % de metanol, se obtienen 1,7 g de anhidrotalometilósido, que son cristalizados en éter. Punto de fusión: 15 195-198°C. La recrystalización en acetato de etilo proporciona un punto de fusión de 201-203°C (sin corregir)  $[\alpha]_D^{23} = -35,5^{\circ}$  (en metanol, 1%).

Ejemplo 2.

20 a) Convalatoxin-2',3'-acetonida.

8 g de convalatoxina son disueltos en 80 ml de tetrahidrofurano y 80 ml de acetona y después de añadirse 8 ml de acetondimetilacetal y 400 mg de ácido para-toluen sulfónico son agitados a la temperatura ambiente durante 2 25 horas. Después de tratamiento tal como se describe en el



Ejemplo la se obtienen 6,55 g de la acetónida de punto de fusión 160-165°C.

b) Convalatoxin-2',3'-acetónida-4'-tosilato.

5 4 g de convalatoxin-acetónida son agitados a la temperatura ambiente durante 60 horas en 16 ml de piridina y 4 ml de acetona con 6 g de cloruro de para-toluensulfónico. Para efectuar el tratamiento se mezcla cuidadosamente con agua y después de cesar el desprendimiento de calor se precipita el tosilato formado mediante  
10 adición de más cantidad de agua y se recristaliza con un poco de metanol. Rendimiento: 3,5 g; punto de fusión: 200°C (con descomposición).

c) Convalatoxin-4'-tosilato

15 3,5 g de convalatoxin-acetónida-tosilato son mezclados en 105 ml de tetrahidrofurano a 50°C, con agitación, en el transcurso de 30 minutos con una solución de 10,5 g de ácido para-toluensulfónico en 70 ml de H<sub>2</sub>O y son agitados a esta temperatura durante 4 horas. Después del enfriamiento se ajusta a pH 3,5 hasta  
20 4 con solución 2 N de acetato de sodio y se concentra la solución en el evaporador rotatorio hasta aproximadamente 100 ml. El precipitado separado es filtrado, secado, triturado con isopropiléter y filtrado nuevamente. Rendimiento: 3,05 g; punto de fusión: 160-165°C.

25 d) Estrofantidin-3',4'-anhidro- $\alpha$ ,L-ta-



lometilósido.

3 g de convalatoxin-tosilato son absorbi-  
dos en 30 ml de cloruro de metileno sobre 40 g de  $Al_2O_3$   
(neutro, etapa de actividad II) y son eluidos durante  
5 60 horas más con cloruro de metileno que contiene 0,5 %  
de metanol. El residuo del eluato es cristalizado en  
metanol. Rendimiento: 1,65 g; puntos de fusión: 143-147°C  
y 238-240°C. (punto de fusión doble);  $[\alpha]_D^{23} = -10,7^\circ$   
(en metanol, 1%).

10 Ejemplo 3.

Escilarenin-3',4'-anhidro- $\alpha$ ,L-talome-  
tilósido.

Partiendo de proscilaridina A (Escilare  
nin- $\alpha$ ,L-ramnósido) se obtiene, pasando por el 4'-to  
15 silato (punto de fusión: 123°C con descomposición), de  
modo análogo a los Ejemplos 1 y 2, escilarenin-3',4'-an  
hidro- $\alpha$ ,L-talometilósido. Rendimiento: 40 mg (a par-  
tir de 200 mg); punto de fusión: 215-218°C;  $[\alpha]_D^{25} =$   
-66,6°, (en metanol, 0,5%).

20 Esta solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en la República Federal Alemana, el día 28 de  
Julio de 1972, bajo el nº P 22 37 144.4 se acoge a los  
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se  
30-6-73



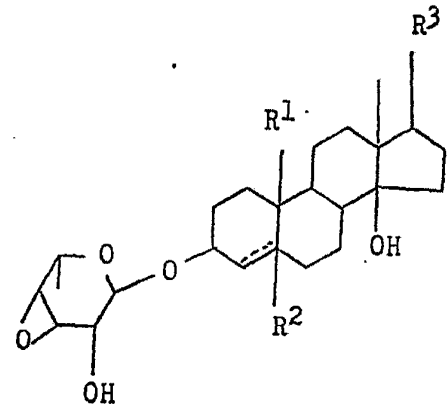
73

recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 3',4'-anhidro- $\alpha$ ,L-talometilósidos de la fórmula general I

5

10



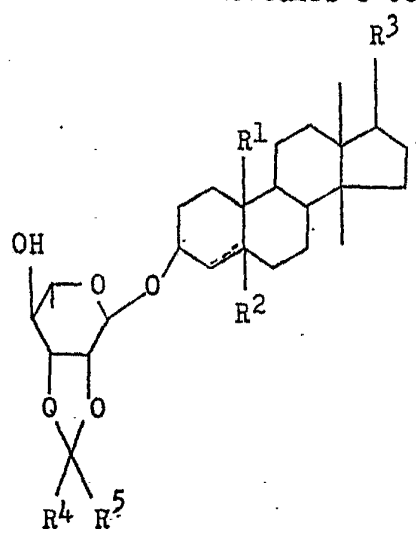
I

en la que R<sup>1</sup> significa un grupo metilo o formilo y R<sup>2</sup> representa  $\beta$ -H ó  $\beta$ -OH, caso de que no esté presente ningún doble enlace en posición 4,5, y R<sup>3</sup> significa un anillo de butenolida o cumalina, caracterizado porque se hacen reaccionar acetales o cetales de la fórmula general

15

II

20



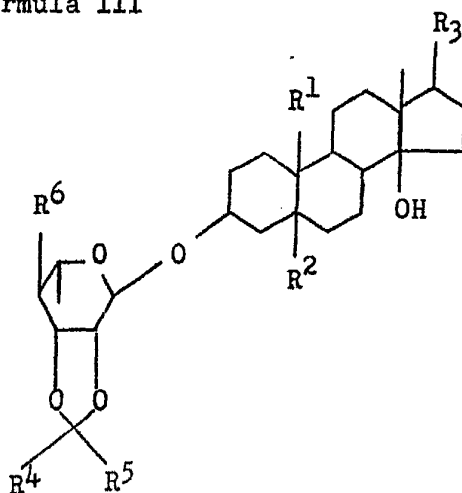
II

30-6-73



en que  $R^4$  significa alcoholo inferior o fenilo y  $R^5$  significa hidrógeno o alcoholo inferior, con halogenuros de tionilo o de ácido sulfónico en presencia de bases, los compuestos obtenidos de la fórmula III

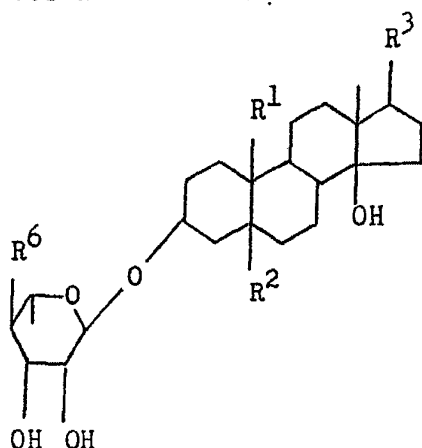
5  
10



III

en que  $R^6$  significa cloro, bromo, yodo o el radical  $-O-SO_2R$ , en donde R significa un radical alcoholo inferior o un radical arilo, son sometidos a continuación a la hidrólisis ácida, hasta que en el producto de reacción ya no se puede detectar ningún radical alcoholeno ni bencilideno, y los compuestos así obtenidos de la fórmula IV

15



IV



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados arriba  
 indicados, son tratados con halogenuro de hidrógeno o con  
 agentes que desprenden ácido sulfónico.

5 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación  
 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la hidrólisis ácida se lleva a ca-  
 bo en una mezcla de disolventes orgánicos miscibles con  
 agua inertes, agua y ácido para-toluensulfónico.

10 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación  
 2<sup>a</sup>, caracterizado porque se trabaja en concentraciones de  
 5 a 15% de ácido toluensulfónico y a una temperatura de  
 40-60°C.

4<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
 DE 3',4'-ANHIDRO-  $\alpha$ , L-TALOMETILOSIDOS.

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

Esta Memoria consta de dieciseis hojas es-  
 critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 OCT: 1975

P. A.

Alberto de Elizaburu

Per. P. A.