



P.- 55.358

5/555

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en España

por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

Int. Cl.² C07D // A61K

establecida en D-7950-Dieterach/Riss., República Federal
Alemana

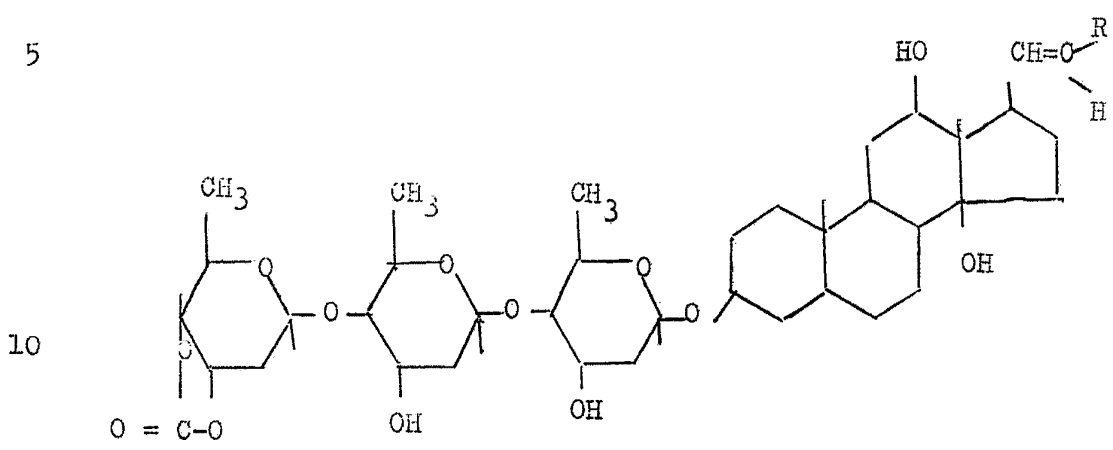
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS CARDIO
GLICOSIDOS"

(Clase Internacional C07d, A61k)

10



Objeto de la presente solicitud son nuevos
cardioglicósidos de la fórmula general I



(I)

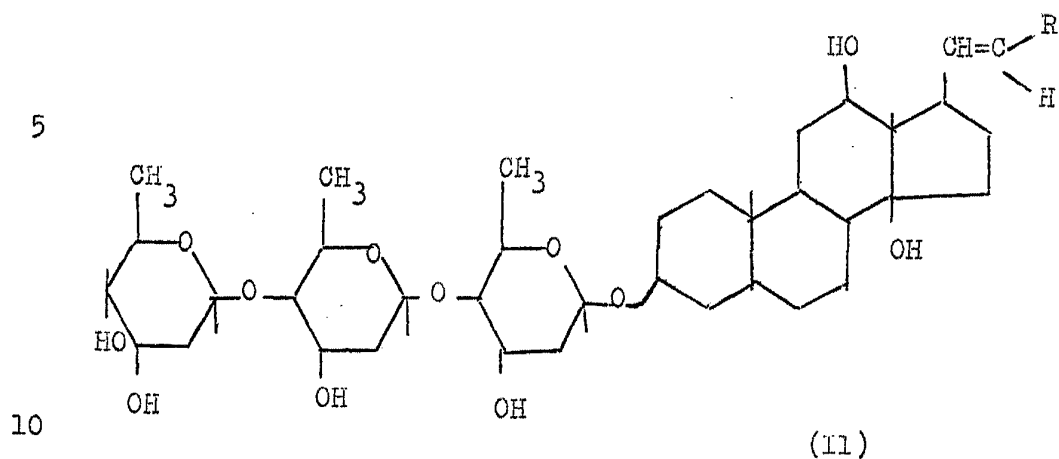
15 en la que R representa el grupo nitrilo o un radical carboalcoxi, pudiendo contener el radical alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

Los compuestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, junto con un grado de resorción oral muy favorable y un grado de disminución del efecto asimismo favorable, poseen un efecto inótropo positivo sobre el corazón. Los nuevos compuestos de la fórmula general I anterior pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:



Reacción de un compuesto de la fórmula general

II



con un compuesto de la fórmula general III



15 en la que X representan átomos de halógeno, radicales imidazolida, y radicales alcoxi, aralcoxi o ariloxi.

20 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como éter, dioxano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, dicloroetano o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base tal como trietilamina o piridina.

25 Sí X significa un átomo de halógeno, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina, que al mismo tiempo puede servir como disolvente,



convenientemente con un exceso de un compuesto de la fórmula general III y asimismo convenientemente a temperaturas entre -60°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, pero preferiblemente entre
5 -20°C y $+20^{\circ}\text{C}$.

Si X significa un radical imidazolida, se lleva a cabo la reacción preferiblemente con un equivalente molar de un compuesto de la fórmula general III y convenientemente a temperaturas entre 0 y 100°C , pero
10 preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

Los compuestos de las fórmulas generales II y III utilizados como sustancias de partida son conocidos de la bibliografía (véase memoria de patente belga
15 774.509). Así, por ejemplo, se obtiene un compuesto de la fórmula general II por reacción de 3 β -tridigitoxosil-tetraacetato-12 β -acetoxi-14 β -hidroxi-17 β -formil-5 β -androstando con dietilfosfonoacetnitrilo o con los correspondientes ésteres de ácido dietilfosfonoacético en presencia de una base tal como ter.-butilato de
20 potasio y subsiguiente separación de los radicales acetilo.

Tal como ya se ha indicado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, junto con
25



un grado de resorción oral muy favorable poseen una actividad inótropa positiva muy buena. Además, los compuestos de la fórmula general I tienen un grado de disminución del efecto muy favorable, que se corresponde con el de la g-estrofantina, éste disminuye el peligro de una acumulación y por consiguiente de la aparición de síntomas de intoxicación.

A modo de ejemplo se investigó con más detalle el compuesto

10 A = 3-(3- β -tridigitoxosil-12 β ,14 β -dihidroxi-5 β -androstán-17 β -il)-acrilonitrilo-3''',4'''-carbonato en comparación con

B = 3-(3 β -tridigitoxosil-12 β ,14 β -dihidroxi-5 β -androstán-17 β -il)-acrilonitrilo.

15 1. Toxicidad por infusión en gatos:

Las sustancias a investigar fueron infundidas por vía intravenosa a gatos de 2 a 3 kg de peso según la narcosis con pentobarbital (30 mg/kg i.v.) con respiración artificial (véase R.A. Hatcher y R. Brody en 20 Am. J. Pharmacy. 82, 360 (1910)). En este caso la velocidad de infusión se escogió de manera tal que la muerte por parálisis cardíaca apareció después de 50 a 60 minutos:

Sustancia	Número de los animales	DL	mg/kg i.v.
25 A	8	100	338
31.8.73 B	4		528



2.- Determinación del grado de resorción enteral en ratas.

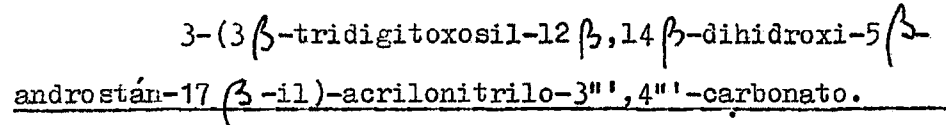
El grado de resorción enteral fue determinado mediante la segregación de K^+ en la orina de ratas mediante las dosis que después de administración por vía intravenosa proporcionaron en el espacio de 2 horas la misma segregación de K^+ que después de administración por vía peroral (véase Arch. Path. und Pharmacol. 233, 468 (1958)):

10	Sustancia	Grado de resorción enteral después de 2 horas
	A	100 %
	B	40 %

Para la administración farmacéutica, los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados en los preparados usuales; la dosis individual mínima o máxima se encuentra en este caso entre 0,125 mg y 2,000 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

20 Ejemplo 1



Una solución de 1,5 g (1,9 milimoles) de 3-(3 β -tridigitoxosil-12 β ,14 β -dihidroxi-5 β -androstán-17 β -il)-acrilonitrilo en 75 ml de piridina es mezclada gota a gota, enfriando con hielo, con 18 ml de una solución de fosgeno al 10% en tolueno. Después de agitar



durante una hora a 0°C se vierte la mezcla de reacción en 200 ml de agua helada. Se extrae varias veces con cloroformo, los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico diluído, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad en el evaporador rotatorio. Por cromatografía sobre 200 g de gel de sílice activado con cloroformo/acetona (6:1 hasta 2:1) se obtienen 530 mg (25,6% de la teoría) del producto final deseado, que después de recrystalizar dos veces en cloroformo/ciclohexano tiene un punto de fusión de 250 - 252°C.

Valor de Rf: 0,45 (agente eluyente: acetato de etilo).

Bandas de IR (sólido en KBr): 3400 - 3550 (-OH), 2230 (-CN), 1810 (carbonato), 1625 (-C = C-)cm⁻¹.

Ejemplo 2

3-(3β-tridigitoxosil-12β,14β-dihidroxi-5β-androstán-17β-il)-acrilonitrilo-3'',4''-carbonato

1,5 g (1,9 milimoles) de 3-(3β-tridigitoxosil-12β,14β-dihidroxi-5β-androstán-17β-il)-acrilonitrilo y 0,32 g (1,9 milimoles) de N,N'-carbonildiimidazol son calentados a reflujo durante 2 horas en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se diluye con 100 ml de agua y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos orgáni-



cos reunidos son lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio y concentrados hasta sequedad en vacío. Por cromatografía sobre 350 g de gel de sílice activada con cloroformo/acetona (6:1 hasta 2:1), junto con 0,7 g de material de partida inalterado se obtienen 310 mg (15% de la teoría) del producto deseado del procedimiento.

Punto de fusión 250-252°C (en cloroformo/ciclohexano).

Ejemplo 3

10 3-(3 β -tridigitoxosil-12 β ,14 β -dihidroxi-5 β -androstán-17 β -il)-acrilato de metilo-3'',4''-carbonato

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 1,5 g (1,9 milimoles) de 3-(3 β -tridigitoxosil-12 β ,14 β -dihidroxi-5 β -androstán-17 β -il)-acrilato de metilo y 18 ml de una solución al 10% de fosgeno en tolueno. Después de recristalización en cloroformo/ciclohexano se obtienen 620 mg (30% de la teoría) del compuesto puro de punto de fusión 225 - 227°C. Valor Rf: 0,45 (agente eluyente: acetato de etilo).

20 Bandas de Ir (sólido en KBr): 3550 - 3200 (OH), 1810 (carbonato -C = O), 1715 (éster -C = O), 1630 (-C = C-) cm⁻¹.

Ejemplo 4

25 3-(3 β -tridigitoxosil-12 β ,14 β -dihidroxi-5 β -androstán-17 β -il)-acrilato de metilo-3'',4''-carbonato



Preparado de modo análogo al Ejemplo 2 a partir de 1,5 g (1,9 milimoles) de 3-(3 β -tridigitoxosil-12 β , 14 β -dihidroxi-5 β -androstán-17 β -il)-acrilato de metilo y 0,32 g (1,9 milimoles) de N,N-carbonildiimidazol. Rendimiento: 210 mg (10% de la teoría). Punto de fusión: 225-227°C (en cloroformo/ciclohexano).

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 18 de Septiembre de 1.972, bajo el Número P 22 45 726.7, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

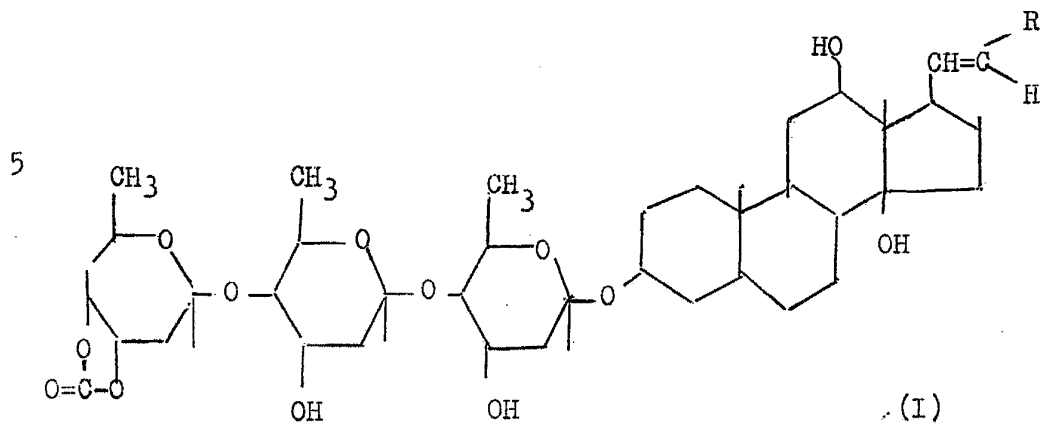
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos

OMCE

14.9.73



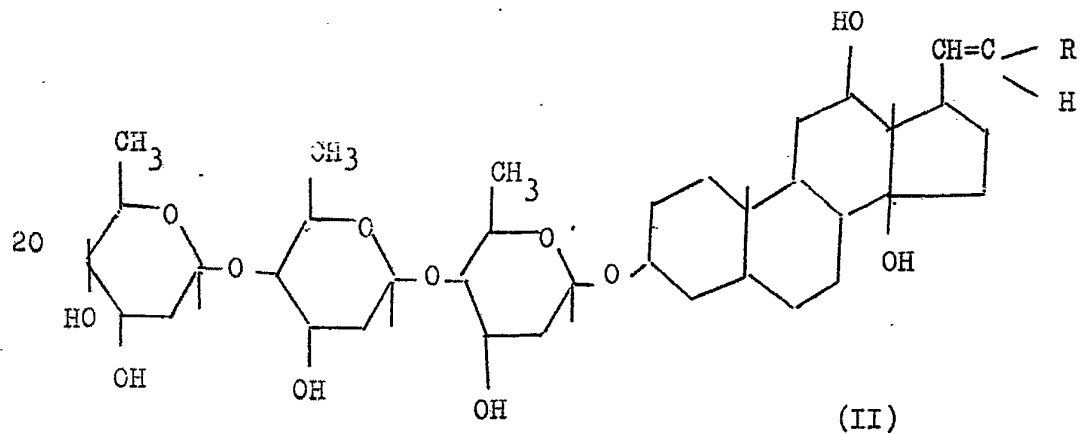
cardioglicósidos de la fórmula general I



10

en la que R significa el grupo nitrilo o un radical carboalcoxi, pudiendo contener el radical alcoxi 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

15



25

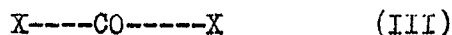
en la que R es como se ha definido inicialmente, con un

ME

14.9.73



compuesto de la fórmula general III



5 en la que X representan átomos de halógeno, radicales imidazolidina, radicales alcoxi, aralcoxi o ariloxi, preferiblemente en un disolvente y convenientemente a temperaturas entre -60°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 3-(3 β -tridigitoxosil-12 β , 14 β -dihidroxi-5 β -androstán-17 β -il)-acrilonitrilo-3''', 4'''-carbonato.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica terciaria y a temperaturas entre -20°C y $+20^{\circ}\text{C}$, caso de que X represente un átomo de halógeno.

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0° y 100°C , caso de que X represente un radical imidazolidina.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos cardioglicósidos.

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

M/E
25



Esta memoria consta de doce hojas escritas a
máquina por una sola de sus caras.

Madrid, -4 OCT. 1973

P.A.

[Handwritten signature]

14.9.73/RIA.-

MGE