



451976

10 ES	11 NUMERO	10 A I
21	22 FECHA DE PRESENTACION	
	30.SET.1976	

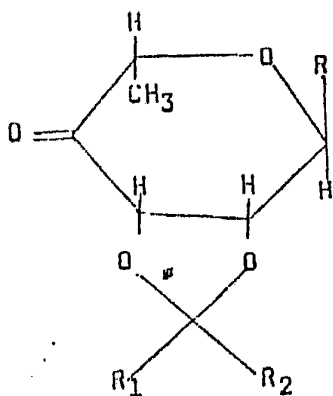
PATENTE DE INVENCION

P.- 63.807

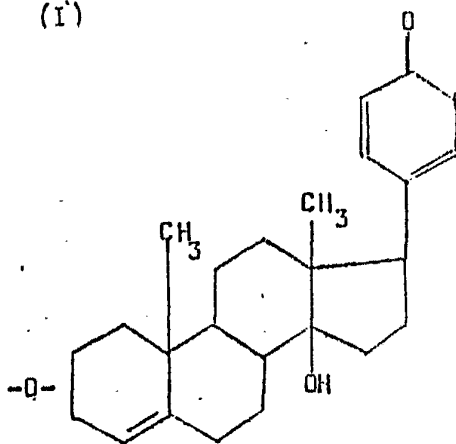
Case 1/514-I
Div. I

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 24 37 693.0	5-8-74	Rep.Fed.AL.
37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J;A61K	Nº 440.004
40 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PROSCI-LARIDINA"		
41 SOLICITANTE (S)		
C. H. BOEHRINGER SOHN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
42 INVENTOR (ES)		
Dr. Walter Lösel, Dr. Werner Traunecker y Dr. Wolfgang Hoefke		
43 TITULAR (ES)		
44 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

El presente invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general I



(I)



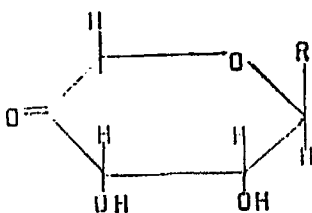
en donde R significa el grupo

R₁ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono;

R₂ significa un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o R₁ y R₂ significan conjuntamente un átomo de oxígeno, así como a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados convenientemente de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general III,



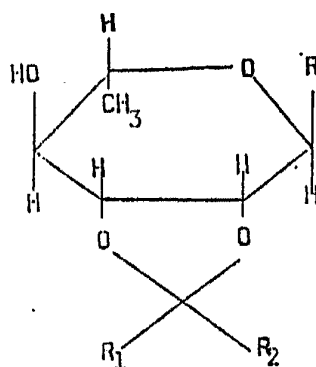
(III)

en donde R tiene los significados antes indicados, con un ortoéster de la fórmula IV



en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxí con 1 a 4 átomos de carbono y R_4 significa grupos alcohilo con 1^a a 4 átomos de carbono o con un derivado activado de ácido carbónico, tal como por ejemplo 1,1'-carbonyldiimidazol, éster bencílico de ácido imidazol-N-carboxílico, ésteres de ácido clorocarbónico, fosgeno o ésteres de ácido pirocarbónico, de manera en sí conocida.

La preparación de los compuestos de partida se efectúa por oxidación de compuestos de la fórmula general II,



(II)

en donde R, R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados, y subsiguiente hidrólisis, de un modo en sí conocido.

Para la oxidación de los compuestos descritos por la fórmula II se han acreditado especialmente los siguientes métodos en sí conocidos a causa de la simplicidad de la realización y de la reacción que transcurre rápidamente y con muy elevados rendimientos:

1 Oxidación con dimetilsulfóxido en presencia de
díciclohexilcarbodiimida y cloruro de piridinio. La reac-
ción se lleva a cabo convenientemente a la temperatura am
biente, eventualmente en presencia de un disolvente orgáni-
5 co inerte anhidro. Son apropiados especialmente hidrocarbu-
ros aromáticos tales como benceno o también acetato de eti-
lo, ya que en estos medios es insoluble la díciclohexilurea
formada, y précipita. La oxidación de dimetilsulfóxido se
puede realizar también en presencia del complejo de piridi-
10 na y trióxido de azufre así como de trietilamina.

* De acuerdo con el modo de procedimiento b) se
puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con
grupos hidroxí libres por transesterificación con ortoéste-
res trialcohólicos de ácidos carboxílicos o con ortoésteres
15 tetraalcohólicos de ácido carbónico en presencia de catali-
zadores ácidos, tales como, por ejemplo, ácido para-tolueno-
sulfónico o por esterificación con un derivado activo de
ácido carbónico tal como, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimida-
zol, éster bencílico de ácido imidazol-N-carboxílico, éste-
20 res de ácido clorocarbónico, fosgeno o ésteres de ácido pi-
rocarbónico, convenientemente en un disolvente orgánico an-
hidro inerte a la temperatura ambiente o a temperatura mo-
deradamente elevada, en caso necesario en presencia de un
agente fijador de ácidos.

25 Los compuestos de partida de la fórmula II pueden
ser preparados a partir de proscilaridina A mediante reac-
ción catalizada por ácidos con ortoésteres tetraalcohólicos
de ácido carbónico o con ortoésteres trialcohólicos de áci-
do fórmico o por reacción con un derivado activo de ácido
30 carbónico tal como, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, és

1 ter bencílico de ácido imidazol-N-carboxílico, ésteres de ácido clorocarbónico, fosgeno o ésteres de ácido pirocarbónico, en caso necesario con adición de un agente fijador de ácidos.

5 El producto de partida de la fórmula general III puede ser preparado según procedimientos de hidrólisis en sí conocidos, preferiblemente con ácidos o bases diluidos a la temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada, convenientemente en un disolvente orgánico inerte a
10 partir del compuesto de la fórmula I.

Los nuevos cardioglicósidos preparados de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas. Hay que resaltar aquí especialmente los compuestos, en los cuales R_1 significa el átomo de hidrógeno y R_2 significa un grupo metoxi o etoxi. Manifiestan una buena actividad
15 cardiotónica, especialmente se mejora esencialmente su grado de resorción en comparación con el cardioglicósido procilaridina mencionado al comienzo, que constituye el fundamento de los mismos. Pueden ser empleados para el tratamiento de insuficiencias cardíacas. Como dosificación se
20 proponen cantidades entre 0,05 y 5,0 mg, preferiblemente entre 0,125 y 2,0 mg. Además de ello, debido a su grupo oxo capaz de reaccionar junto al radical ramnosa, constituyen productos intermedios utilizables de modo múltiple.

25 Formas de administración farmacéuticas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden ser preparadas, por ejemplo, por mezclado de la o de las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por
30 ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de

1 calcio o estearato de magnesio o talco, y/o con agentes pa
ra lograr un efecto de liberación retardada, tales como car
boxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de
celulosa, o poli(acetato de vinilo).

5 Las tabletas pueden consistir también en varias
capas.

De modo correspondiente se pueden preparar gra-
geas por revestimiento de núcleos preparados de modo aná-
logo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en re
10 vestimientos de grageas, por ejemplo coloidón o goma laca,
goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lo-
grar un efecto de liberación retardada o para evitar incom
patibilidades, el núcleo puede consistir también en varias
capas. Igualmente, también la envolvente de grageas, con
15 el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede
consistir en varias capas, utilizándose las sustancias auxi
liares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones
de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden con
20 tener adicionalmente además un agente edulcorante, tal co-
mo sacarinas, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un
agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáti
cas, tales como vainillina o extracto de naranja. Estos pue
den contener además de ello sustancias auxiliares de suspen
25 sión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa
sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de con-
densación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sus-
tancias protectoras, tales como l-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen una o varias sustan-
30 cias activas o combinaciones de sustancias activas pueden

1 ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias ac-
tivas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbi-
ta, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

5 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por
ejemplo, mezclando con agentes excipientes previstos para
ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o deri-
vados de éste.

10 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el
invento, sin limitar su extensión; en los datos acerca de
los valores Rf la abreviatura KG 60 F-254 significa placas
terminadas para cromatografía en capa delgada sobre gel de
sílice 60 F-254 de la firma E. Merck, Darmstadt, y E signi-
fica agente eluyente.

15 Ejemplo 1

3β -(2',3'-metoximetiliden-4'-oxo- α -L-ramnosil)-14 β -hidro-
xi-bufa-4,20,22-trienolida

20 520 mg de 3β -(4'-oxo- α -L-ramnosil)-14-hidroxi-
bufa-4,20,22-trienolida son disueltos en 10 ml de dioxano
absoluto y son hechos reaccionar y tratados con 0,5 ml de
ortoéster trimetílico de ácido fórmico y 10 mg de ácido
para-toluenosulfónico anhidro, tal como se describe en el
Ejemplo 1. Después de cristalización en cloroformo-metanol-
25 -éter de petróleo (40-80°C) quedan 319 mg (es decir 56% de
la teoría) de compuesto deseado.

Punto de fusión: 213-215°C.

30 Ejemplo 2

3β -(2',3'-etoxietiliden-4'-oxo- α -L-ramnosil)-14 β -hidro-

1 xi-bufa-4,20,22-trienolida.

529 mg (1 milimol) de 3β -(4'-oxo- α -L-ramnosil)-
14 β -hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son hechos reaccionar,
5 tal como se especifica en el Ejemplo 5, con 0,5 ml de or
toéster trietílico de ácido fórmico y 10 mg de ácido para-
-toluenosulfónico anhidro en 20 ml de tetrahidrofurano ab
soluta. Se obtienen 287 mg, es decir 49% de la teoría, de
3 β -(2',3'-etoxiliden-4'-oxo- α -L-ramnosil)-14 β -hidroxi-
10 -bufa-4,20,22-trienolida.

Punto de fusión: 113-116°C (amorfo).

De modo análogo se obtienen:

3 β -(2',3'-dimetoximetiliden-4'-oxo- α -L-ramnosil)-14 β -
-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

15 3 β -(2',3'-dietoximetiliden-4'-oxo- α -L-ramnosil)-14 β -hi-
droxi-bufa-4,20,22-trienolida.

Margen de fusión: 106-107°C. (amorfo).

3 β -(2',3'-ciclocarbonil-4'-oxo- α -L-ramnosil)-14 β -hidro-
xi-bufa-4,20,22-trienolida.

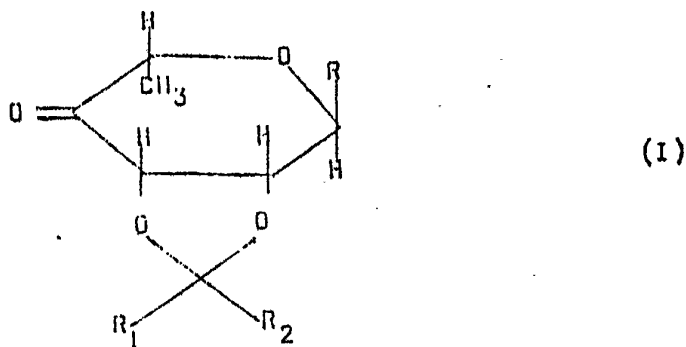
20 Valor Rf : 0,44; E : cloroformo-acetona (7:3):so
porte:KG 60 F 254: valor Rf (material de partida) : 0,58
(E y soporte como arriba se mencionan).

25 La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en República Federal Alemana, el 5 de Agosto de
1974, bajo el número P 24 37 693.0, se acoge a los benefi-
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial.

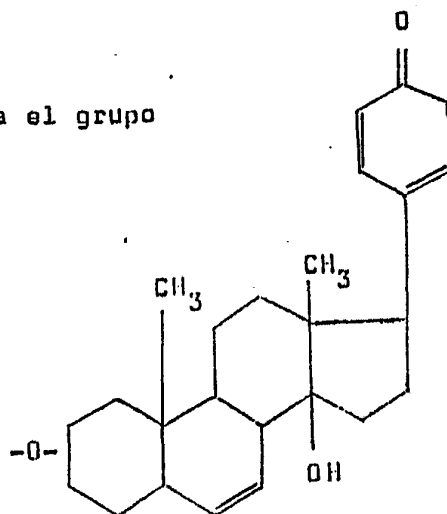
REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de proscilaridina de la fórmula general I



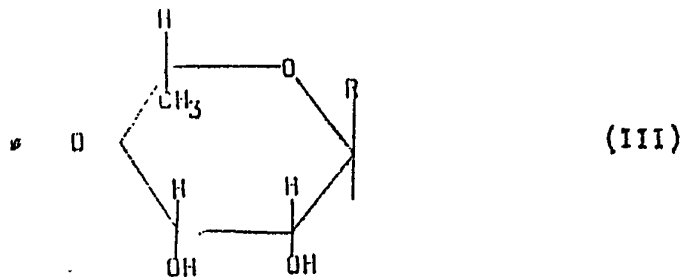
en donde R significa el grupo



R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono; R_2 significa un grupo alcoxi 1 a

20

1 4 átomos de carbono o R_1 y R_2 significan conjuntamente un
 átomo de oxígeno, caracterizado porque se hace reaccionar
 de manera en sí conocida un compuesto de la fórmula gene-
 ral III



en donde R tiene los significados arriba indicados, con
 un ortoéster de la fórmula general IV



en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
 coxi con 1 a 4 átomos de carbono y R_4 significan grupos al-
 cohilo con 1 a 4 átomos de carbono, o con un derivado ac-
 20 tivado de ácido carbónico, tal como por ejemplo 1,1'-car-
 bonildimidazol, éster bencílico de ácido imidazol-N-car-
 boxílico, ésteres de ácido clorocarbónico, fosgeno o éste-
 res de ácido pirocarbónico.

25 2ª.- Procedimiento para la preparación de deri-
 vados de proscilaridina.

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

Esta Memoria consta de once hojas escritas a má



1 quina por una sola cara.

Madrid, 30. SET. 1976

P.A.

5 **Alberto de Elzaburu**
Por Poder.



10

15

20

25

 30
EBL. -