



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	12	AI
			<b>456247</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			24.FEB.1977		

P.- 65.146  
1/535-I  
Verf. b- Div.

**PATENTE DE INVENCION**

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 04 195.6		1-2-75		Rep.Federal Alemana

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7J;AGAK		Nº 444.833

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS PIRANOSIDOS CARDIOACTIVOS"	

71	SOLICITANTE (ES)
C. H. BOEHRINGER SOHN	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana	

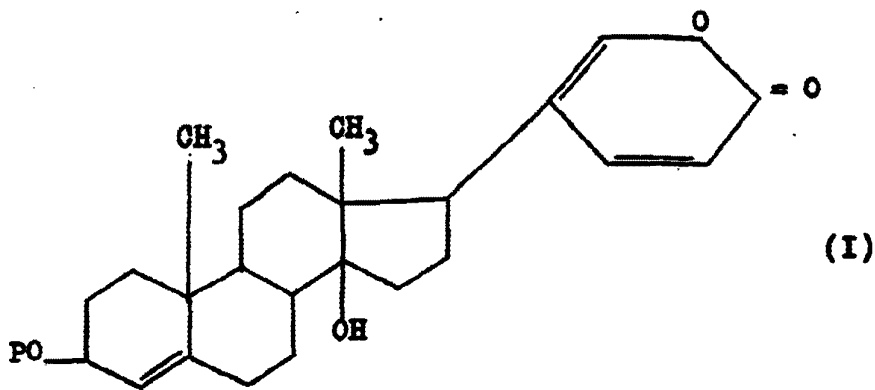
72	INVENTOR (ES)
Dr. Walter Lösel, Dr. Werner Traunecker y Dr. Wolfgang Hoefke.	

73	TITULAR (ES)

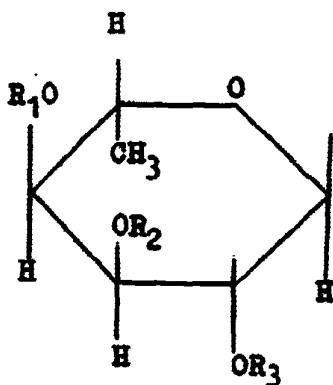
74	REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

LFG

1 El invento concierne a nuevos piranosídeos cardio-  
activos de la fórmula general I



10 en donde P significa el radical

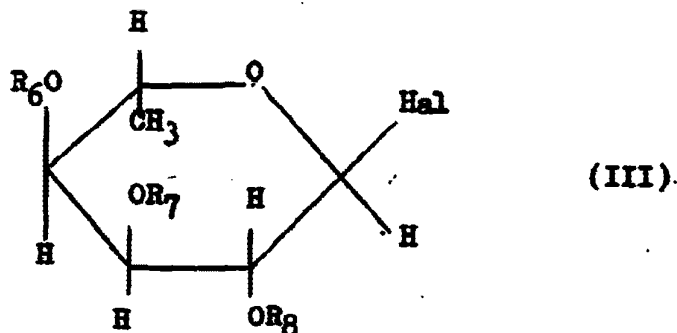


20 En éstas los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados  
de átomos de hidrógeno o grupos acilo, especialmente grupos  
acetilo, benzóilo o para-nitrobenzóilo.

25 Los nuevos compuestos son valiosos agentes farma-  
céuticos con acción cardioactiva así como productos interme-  
dios para la preparación de los mismos.

30 Es objeto del invento, además, un procedimiento  
para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en  
los cuales al radical P corresponde el significado menciona-  
do al comienzo.

El procedimiento está caracterizado porque: se ha  
 ce reaccionar la aglicona  $\beta$ -escilarenina con 1-halógenopirag  
 nosas aciladas de la fórmula III



en presencia de sales de metales pesados de los elementos  
 del primero o segundo subgrupo del Sistema Periódico even-  
 tualmente en presencia de catalizadores básicos en un disol-  
 vente inerte, preferiblemente con simultánea eliminación del  
 agua de reacción, y a continuación en caso deseado se saponi-  
 fican los O-acilglicósidos obtenidos.

En la realización del modo de procedimiento se ha  
 ce reaccionar la aglicona  $\beta$ -escilarenina con un 1-halo-tria-  
 cil-L-piranósido del tipo descrito en presencia de sales de  
 metales pesados de los elementos del primero y segundo sub-  
 grupo del Sistema Periódico, en un disolvente inerte, even-  
 tualmente en presencia de un catalizador básico en un disol-  
 vente inerte con simultánea eliminación del agua de reac-  
 ción, y a continuación se saponifican los O-acilglicósidos  
 resultantes.

Como sales de metales pesados son apropiados, sob-  
 re todo, los carbonatos, óxidos y cianuros de los elementos  
 del primero y segundo subgrupo del Sistema Periódico tales  
 como, por ejemplo,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{HgO}$ ,  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ ,  $\text{CaCO}_3$  pero  
 también  $\text{ZnCl}_2$ , o las sales de plata de ácidos  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -hi

1 droxicarboxílicos alifáticos o aromáticos. La sal de metal pesado puede estar fijada también en un soporte (por ejemplo Kieselgur) o puede ser llevada a disolución mediante un agente formador de complejos (por ejemplo poliéteres cíclicos).

5 Como sustancias básicas entran en consideración los carbonatos, bicarbonatos, óxidos o hidróxidos de los elementos formadores de bases de los grupos principales 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup> del Sistema Periódico, tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, óxido de magnesio, óxido de calcio e hidróxido de aluminio; pero también pueden utilizarse aminas terciarias aromáticas o alifáticas, tales como piridina, quinoleína, 2,6-lutidina, colidina o trietilamina.

15 En el último caso, un exceso de la base utilizada puede servir al mismo tiempo como disolvente. En general se emplean 1 a 5 moles de base equivalente, referido a la aglicona empleada.

20 Como halogenuros de O-acilglicosilo entran en consideración sobre todo los correspondientes bromuros, pero también cloruros o yoduros, tales como por ejemplo bromuro de 2', 3', 4'-tri-O-acetil- $\beta$ -L-altrometilosilo. Como radical acilo, además de ellos, pueden entrar en consideración preferentemente radicales benzóilo y para-nitrobenzóilo.

25 Las 1-halógeno-2', 3', 4'-triacilpiranosas del tipo descrito, utilizadas como material de partida, se obtienen a partir de las correspondientes tetraacil-L-piranosas por reacción con ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico en ácido acético glacial.

30 La reacción de la aglicona con el 1-halogenoacilpiranosido se lleva a cabo de modo ventajoso en los disolven

tes que al mismo tiempo, en calidad de agente de arrastre, eliminan constantemente por destilación azeótropa el agua que se pone en libertad durante la reacción.

Son apropiados cloroformo, benceno, tolueno, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, benceno-dioxano, tolueno-dicloroetano, etc.

De modo correspondiente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del oportuno disolvente.

El disolvente es reemplazado por disolvente de nueva aportación a medida que se efectúa la separación por destilación, o se lleva a cabo la reacción en el refrigerante de reflujo y se hace circular el disolvente refluente a través de un cartucho de extracción, en la que se encuentra un agente secante, o se concentra lentamente durante la reacción la mezcla de reacción sin introducir nueva cantidad de disolvente. Por otro lado, el agente secante puede ser añadido convenientemente a la mezcla de reacción, trabajándose de modo ventajoso con intensa agitación.

Como agentes secantes, que eliminan el agua formada durante la reacción, son apropiados hidróxidos, óxidos y sulfatos de metales alcalinos, alcalino-térreos o térreos.

La realización del procedimiento se efectúa ventajosamente disponiendo previamente la aglicona en el disolvente en estado disuelto o suspendido, y añadiendo en porciones a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, a iguales intervalos, 1-halógenopiranosas aciladas y sal de plata; o disponiendo previamente la genina y la 1-halógenopiranosas aciladas conjuntamente con una parte de la sal de plata utilizada en total y la cantidad catalítica (aproximadamente 0,1 a 3% referido a la cantidad de azúcar)

1 de la sustancia básica indicada al comienzo, y la mezcla de  
reacción se hace reaccionar durante 5 a 10 minutos, depen-  
diendo de la magnitud de la temperatura de ebullición y de  
la velocidad de reacción de los reaccionantes. El resto de  
5 la 1-halógenoacilpiranosa se añade a intervalos iguales en  
3 a 5 porciones.

En total se utiliza un exceso aproximadamente 1 a  
3 veces mayor de 1-haloacil azúcar acilado y sal de plata.  
Algunas veces es conveniente llevar a cabo la reacción en  
10 atmósfera de gas protector (nitrógeno, argón).

La saponificación de los grupos acilo se efectúa  
del modo usual en la química de los azúcares o en el caso  
de la saponificación de cardioglicósidos acilados, por ejem-  
plo con bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio en me-  
15 dio acuoso-alcohólico, o con amoníaco en metanol o etanol.

Los nuevos productos tienen valiosas propiedades  
farmacológicas; especialmente, poseen un efecto inótrofo po-  
sitivo.

Los compuestos de acuerdo con el invento reúnen en  
20 sí de modo sorprendente todos los criterios que han de esta-  
blecerse con respecto a la actividad y a la segura manipula-  
bilidad para un cardioglicósido apto para emplearse terapéu-  
ticamente. Mientras que compuestos, en los que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$   
significan átomos de hidrógeno, son especialmente bien apro-  
25 piados como agentes farmacéuticos cardiacos, el centro  
de gravedad en cuanto a la indicación de los derivados aci-  
licos se encuentra desplazado más hacia el lado de los pro-  
ductos intermedios. Mientras que la aptitud para resorción  
de la proscilaridina es sólo muy incompleta, los compuestos  
30 de acuerdo con el invento son resorbidos totalmente. Las ve

1 localidades de eliminación se encuentran en el margen óptimo,  
de manera que hay que excluir plenamente un peligro de fenó-  
menos de acumulación. De este modo se hace posible al espe-  
cialista clínico mantener un nivel óptimo en la sangre du-  
5 rante un tiempo más o menos largo, dependiendo de las necesi-  
dades, mediante selección cuidadosa del agente. Los com-  
puestos de acuerdo con el invento pueden ser empleados por  
lo tanto excelentemente para el tratamiento de insuficien-  
cias cardíacas.

10 Formas de administración apropiadas son, por ejem-  
plo, tabletas, cápsulas, supositorios, zumos, emulsiones o  
polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden obtenerse,  
por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con sus-  
tancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes  
15 inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio  
o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz  
o estearato de magnesio o bien talco, y/o agentes para lo-  
grar el efecto de liberación retardada, tales como carboxi-  
polimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celu-  
20 losa, o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden constar también de varias ca-  
pas.

De modo correspondiente se pueden preparar grageas  
revistiendo núcleos preparados de manera análoga a las table-  
tas con agentes usualmente utilizados en revestimientos de  
25 grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, ta-  
lco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de  
liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el  
núcleo puede constar también de varias capas. Asimismo,  
30 también la envolvente de grageas puede constar de varias ca-

pas para lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina, o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando con excipientes provistos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados del mismo.

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar el invento, sin limitar su extensión.

Ejemplo 1.

3 $\beta$ -(triacetil- $\alpha$ -L-altrometilosil)-14 $\beta$ -hidroxi-bu-  
fa-4,20,22-trienolida.

0,960 g (2,5 milimoles) de  $\beta$ -escilarenina, disueltos en 20 ml de cloruro de etileno, son mezclados con 3,5 g

1 (10 milimoles) de 2', 3', 4'-triaceto-bromo-L-altrometilosil,  
disueltos en 10 ml de cloruro de etileno, y con 1,30 g (5  
milimoles) de cianuro de mercurio, y son mantenidos en ebu-  
llición durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Lue-  
5 go se separa el disolvente lentamente por destilación, se  
agita el residuo remanente con acetato de etilo, se filtra  
y se concentra por evaporación. La mezcla de reacción es se-  
parada sobre una columna de gel de sílice (0,2-0,5 mm) (sig-  
tema: cloroformo-acetona-acetato de etilo 80:15:10).

10 Las fracciones que contienen  $3\beta$ -(2', 3', 4'-triacet-  
etil- $\alpha$ -L-altrometilosil)- $14\beta$ -hidroxi-bufa-4,20,22-trienoli-  
da son recogidas, concentradas por evaporación y cristaliza-  
das en acetato de etilo-éter de petróleo de 40-80°. Rend-  
miento: 0,481 g, es decir 29% de la teoría. Punto de fusión:  
15 240-243°C.

#### Ejemplo 2

$3\beta$ -( $\alpha$ -L-altrometilosil)- $14\beta$ -hidroxi-bufa-4,20,22-  
-trienolida.

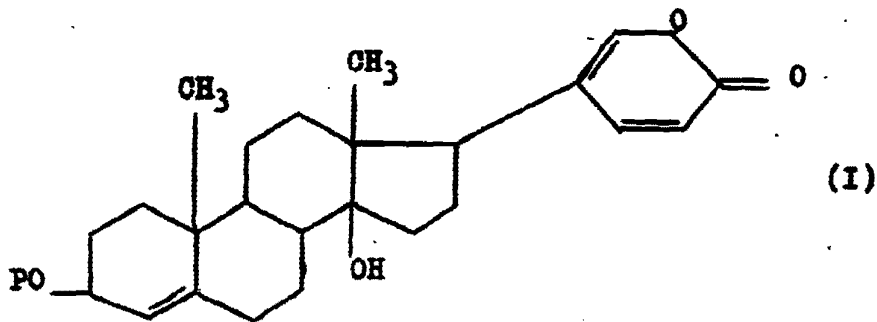
20 El triacetato obtenido según el Ejemplo 1 es di-  
suelto en 20 ml de metanol y es hidrolizado a 50°C con 2 ml  
de una solución semisaturada de bicarbonato de sodio. Des-  
pués de terminada la reacción se concentra ampliamente por  
evaporación; el residuo es repartido entre acetato de etilo  
y agua, la fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y  
25 concentrada por evaporación en vacío. El residuo es recog-  
do en 5 ml de una mezcla de cloroformo y metanol (100 + 4),  
y purificado sobre una columna de gel de sílice (0,2-0,5  
mm).

30 Rendimiento: 0,188 g es decir 14% de la teoría;  
punto de fusión: 196-202°C.

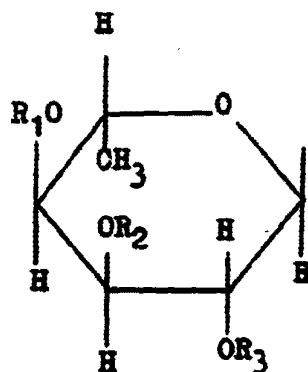
- REIVINDICACIONES -

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:

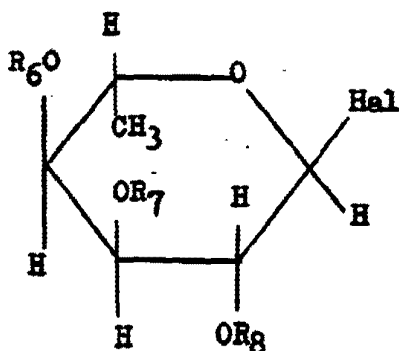
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos piranósidos cardioactivos de la fórmula general I



en donde P significa el radical



en donde los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan átomos de hidrógeno o grupos acilo, especialmente grupos acetilo, benzóilo o para-nitrobenzóilo, caracterizado porque se hace reaccionar la aglicona  $\beta$ -escilarenina con 1-halógenopiranosas aciladas de la fórmula III



en donde  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  significan grupos acilo, especialmente grupos acetilo, benzofilo o para-nitrobenzofilo y Hal significa un átomo de halógeno, en presencia de sales de metales pesados eventualmente con adición de catalizadores básicos en un disolvente inerte, y en caso deseado se separan a continuación por hidrólisis los grupos acilo.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos piranosidos cardioactivos.

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

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

Madrid, 24 FEB. 1977

P.A.  
Alberto de Elizaburu  
Por Poder,