



PATENTE DE INVENCION

Your Ref: E.184

365326

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE GLICOSIDO-
CARDIO DERIVADOS.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

Solicitante: Johann A. Wulfing de nacionalidad alemana, residente en 4 Düsseldorf 1, Klosterstrasse 30, República Federal Alemana.



- Los glicósidos cardiacos, que se derivan de la genina k-estrofantidina o bien estrofantidol, por ejemplo, la convallotoxina, el convallotoxol, la k-estrofantina, la cimarina, el cimarol, el helveticósido y el helveticosol, tiene, debido a la calidad de eficacia especial de este tipo de estructura una importancia especial para la terapia cardiaca. La aplicación está sin embargo limitada esencialmente a la inyección, ya que estos glicósidos se resorben muy poco en el canal estómado-intestino.
5. Los porcentajes de resorción, por ejemplo, de la cimari-
na y del helveticósido se encuentran en un 15 hasta un 20%. Por esta razón estos compuestos tienen, en aplicación enteral, una eficacia terapéuticamente insuficiente.
10. No han faltado numerosos ensayos para encontrar bien glicósidos cardiacos del tipo de la estrofantidina de mejor resorción o bien mediante variaciones químicas en las moléculas, por ejemplo, por acilación de grupos hidroxilo, mejorar las propiedades resorptivas.
15. Hasta ahora no se ha dado a conocer sin embargo ningún glicósido que cumpliera las propiedades terapéuticas
- 20.



buscadas; véase "Arzneimittelforschung" (Investigación Médica) tomo 13(1963), páginas 142-149, y la solicitud de patente holandesa publicada 67 020 85.

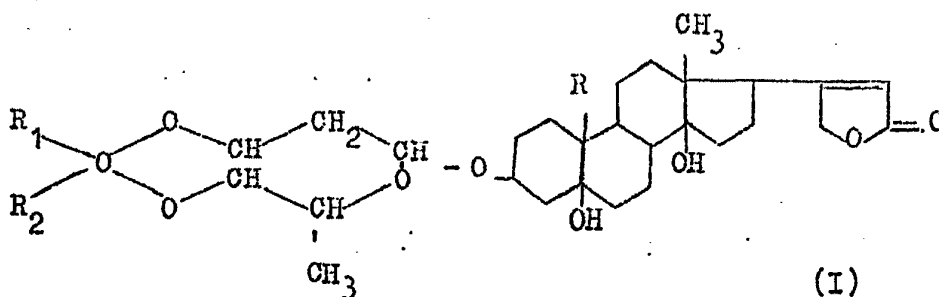
5. El cometido de la invención es crear una nueva clase de derivados de glicósido cardiaco que tengan una buena resorción por el canal estómado-intestino y solamente reducidos efectos secundarios.

10. Otro cometido de la invención es crear un procedimiento para la obtención de una nueva clase de derivados de glicósidos cardiacos.

Finalmente es el cometido de la invención crear unos preparados medicinales para la aplicación oral y parenteral que como mínimo contenga un derivado de glicósido cardiaco de la invención como sustancia activa.

15. Ulteriores cometidos se desprenden de la descripción a continuación.

Los nuevos derivados de glicósido cardiaco de la invención tienen la fórmula general I:





En la fórmula general I significa R el grupo formilo (CHO; genin-estrofantiidina) o el grupo metilol (CH_2OH); genin-estrofantidol. El resto azucar se deriva de la digitoxosa.

5. R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y significar un átomo de hidrógeno o un resto alquilo saturado u olefinicamente insaturado, sin ramificar o ramificado, con 1 hasta 10 átomos de carbono o un resto fenilalquilo con 1 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo, que en la parte alifática puede estar también olefinicamente insaturado o ramificado, o un resto fenilo que, en caso dado, está sustituido por uno a tres restos de alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo metilendioxi, o R_1 y R_2 forman junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, un resto cicloalifático con 5 a 12 átomos de carbono en el anillo, que en caso dado, está sustituido por uno o dos restos de alquilo o cicloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

20. Se puede apreciar que en los nuevos derivados de glicósido cardíaco de fórmula general I se trata de acetales o cetales cíclicos, derivándose el resto R_1-C-R_2 de un aldehído o cetona de la fórmula general IV indicada a continuación.

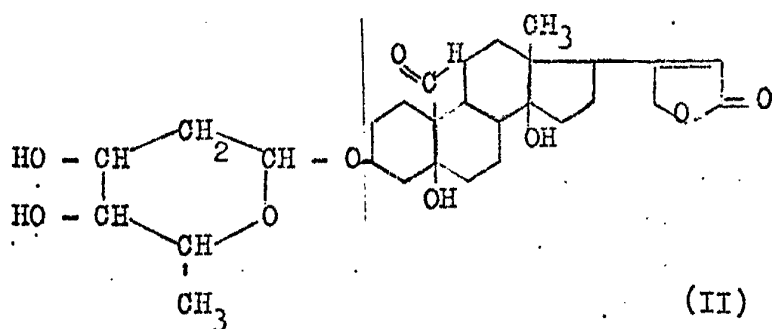
25. Ejemplos especiales de derivados de glicósido cardíaco preferentes de la invención son el acetona-hel-



5. veticósido, el acetofenona-helveticósido, el ciclohexanona-helveticósido, el cinamonaldehido-helveticósido, el crotonaldehido-helveticósido, el metil-n-propilcetona-helveticósido, el di-n-propilcetona-helveticósido, el cicloheptanona-helveticósido y el 4-metilciclohexanona-helveticósido y los correspondientes derivados de helveticosol ($R=CH_2OH$).

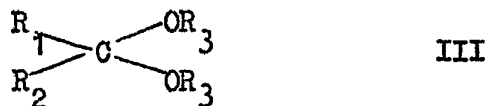
10. Los nombres mencionados anteriormente y en los ejemplos de los derivados de glicósido cardiaco se seleccionaron por razones de claridad; no están en concordancia con la nomenclatura IUPAC. Así se habría de denominar, por ejemplo, el acetona-helveticósido según la nomenclatura IUPAC 3',4'-isopropiliden-helveticósido.

15. La invención se refiere además a procedimientos para la obtención de nuevos derivados de glicósido cardiaco de fórmula general I. Según una forma de ejecución del procedimiento de la invención (Forma de ejecución A) se hace reaccionar un helveticósido, es decir, el estrofan^udino-digitoxosido, de fórmula II:



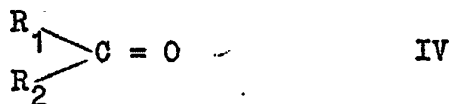


con un acetal o cetal de fórmula general III



5. en la que R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado y R_3 es un resto alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de agente de condensación adecuado, de reacción ácida y, en caso dado, se reduce el acetal o cetal cíclico obtenido, de fórmula general I, en la que R es el grupo formilo, con agentes de reducción adecuados al correspondiente derivado de helveticosol ($R=CH_2OH$).

10. Según la segunda forma de ejecución del procedimiento de la invención (forma de ejecución B) se condensa un helveticosido de fórmula II con el correspondiente aldehído libre o cetona de fórmula general:



15. en la que R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado, en presencia de un agente de condensación adecuado, de reacción ácida, y en caso dado, se reduce el acetal o cetal cíclico obtenido de fórmula I, en la que R es el grupo formilo, con un agente de reducción adecuado al correspondiente derivado de helveticosol.

El acetal o cetal empleado en la forma de ejecu



5. ción A del procedimiento de la invención se deriva del correspondiente aldehído o cetona de fórmula general IV. Como acetales y cetales se emplean preferentemente los metil o etilacetales o bien los metil- o etilcetales. La siguiente relación de los aldehídos y cetonas adecuados para el procedimiento de la invención vale según sentido también para los acetales y cetales.

10. Ejemplos de aldehídos alifáticos, saturados u olefinicamente insaturados, sin ramificar o ramificados, son: formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, n-valeraldehído, capronaldehído, oenantaldehído, caprilaldehído, pelargonaldehído, caprinaldehído, isobutiraldehído, isovaleraldehído, pivalaldehído, 2-metil-n-valeraldehído, 2-etil-butiraldehído, 3,3,5-trimetilhexanal, 2-etilcapronaldehído y crotonaldehído.

15. Ejemplos de aldehídos aromáticos son: benzaldehído, o-, m- y p-tolilaldehído, mesitilaldehído, cuminaldehído, 2-, 3- o 4-metoxibenzaldehído, piperonal, dimetoxibenzaldehídos, por ejemplo, veratrumaldehído y trimetoxibenzaldehído.

20. Ejemplos de los aldehídos alifáticos sustituidos por un resto fenilo, saturados o olefinicamente insaturados, en caso dado sustituidos en la cadena o en el anillo bencénico son: fenil-acetaldehído, cinamonal-

25.

10 JUN



dehído, hidrocinaonaldehído, α -metilfenilacetaldehído, p-metilfenilacetaldehído, α -n-amilcinamonaldehído y β -(4-isopropilfenil)- α -metilpropionaldehído.

Ejemplos de cetonas alifáticas, saturadas u

5. olefinicamente insaturadas, ramificadas o sin ramificar, son: acetona, etilmetilcetona, dietilcetona, metil-n-propilcetona, isopropilmetilcetona, etil-n-propilcetona, butilmetilcetona, etilisopropilcetona, isobutilmetilcetona, sec.butilmetilcetona, pinacolina, di-n-propilcetona, etilbutilcetona, n-amilmetilcetona, isopropilpropilcetona, 3-etilpentanona-(2), butilpropilcetona, etil-n-amilcetona, etil-isobutilcetona, decilmetilcetona, 7-etil-2-metil-nonanon-(4), 2,6,8-trimetilnonanona-(4), di-n-hexilcetona, n-amil-n-heptilcetona, butiloctilcetona, deciletilcetona, decilpropilcetona, diheptilcetona, 6-metil-5-heptenona-(2), propilisoamilcetona, hexilmetilcetona, isobutilpropilcetona, butilisopropilcetona, etilisoamilcetona, 5-metilheptanona-(3), 3-metilheptanona-(2), dibutilcetona, n-amilpropilcetona, etilhexilcetona, heptilmetilcetona, n-amil-isopropilcetona, diisobutilcetona, isopentilisopropilcetona, di-terc.butilcetona, hexilpropilcetona, etilheptilcetona, metiloctilcetona, 3-metilnonanona-(2), hexilisopropilcetona, dipentilcetona, butilhexilcetona, heptilpropilcetona, etiloctilcetona, metilnonilcetona, 3-butylheptanona-(2), diisopentil-



cetona, butilheptilcetona, octilpropilcetona y noniletilcetona.

- Ejemplos de cetonas aromáticas o alifáticas, en caso dado sustituidas, son: acetofenona, 2-, 3- ó 4-metilacetofenona, 4-terc.butilacetofenona, 2,4,5-trimetilacetofenona, 2,4,6-trimetilacetofenona, 2-metoxiacetofenona, 4-metoxiacetofenona, 2,4-dimetoxiacetofenona, 2,5-dimetoxiacetofenona, propiofenona, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpropiofenona, 4-metoxipropiofenona, 2,4-dimetoxipropiofenona, butirofenona, 2-, 3- ó 4-metilbutirofenona, 4-metoxibutirofenona, valerofenona, caprofenona, isopropilfenilcetona, isopentilfenilcetona, bencilmetilcetona, benciletilcetona, bencilpropilcetona, bencilisopropilcetona, dibencilcetona, benzofenona, bencilacetona, feniletil-etilcetona y feniletil-propilcetona.

- Ejemplos de cetonas cicloalifáticas, sin sustituir o sustituidas son: ciclopentanona y sus alquil derivados, tales como 3-metilciclopentanona y 3,4-dimetilciclopentanona, ciclohexanona y sus alquil derivados tal como 2-, 3- y 4-metilciclohexanona, 4-etil- y 4-terc.butilciclohexanona, 3,5,5-trimetilciclohexanona (= dihidroisofarona), mentona, cicloheptanona y sus alquil derivados, ciclooctanona, ciclónonanona, ciclodecanona, ciclododecanona, camfor y biciclo $\begin{matrix} 2,2,1 \end{matrix}$ heptan-1-ona (norcamfor).



- Como agentes de condensación se pueden emplear en el procedimiento de la invención los ácidos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el bisulfato potásico, los ácidos de Lewis anhidros, tales como
5. el cloruro férrico, el cloruro de cinc o el eterato de trifluoruro de boro, o el sulfato de cobre anhidro. Para la reacción de los aldehidos o cetonas libres con helveticósido se da preferencia como agente de condensación al cloruro de cinc anhidro fundido o, especialmente, al
10. sulfato de cobre anhidro. Para la reacción de los acetales de fórmula general II con helveticósido se emplea preferentemente un intercambiador de cationes de forma H^+ , que sea estable dentro del margen de temperaturas de reacción y bajo las condiciones de reacción. Como inter-
15. cambiadores de cationes entran en consideración tanto los intercambiadores orgánicos. Después de la transformación a la forma H^+ mediante tratamiento con un ácido inorgánico fuerte se lava el intercambiador con disolventes orgánicos hasta eliminación total de agua y se seca. Terminada la reacción se aspira la mezcla de reacción del in-
20. tercambiador. De esta manera se evita una neutralización adicional de la mezcla de reacción que, bajo circunstancias puede conducir a reacciones secundarias incontrolables. El agente de condensación se emplea como mínimo en
25. cantidades catalíticas.



5. La variante del procedimiento A con un acetal o cetal de fórmula general III, empleando un intercambiador de cationes en la forma H^+ tiene especial preferencia debido al margen de aplicación mayor, los tiempos de reacción más cortos, los mejores rendimientos y la formación más reducida de productos secundarios.

10. Tanto en la forma de ejecución A como también en la forma de ejecución B se emplea en exceso el aldehído o la cetona, o bien el acetal o el cetal y sirve simultáneamente como disolvente para el helveticósido. Si el helveticósido es de difícil solubilidad en el acetal o cetal, o bien en el correspondiente aldehído o cetona empleado, entonces se puede agregar adicionalmente un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, un alcohol alifático inferior, dioxano, tetrahidrofurano o un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo o tetracloruro de carbono.

15. Para evitar la disociación hidrolítica entre la genina y el resto azucar se debe realizar la reacción ampliamente en medio anhidro.

20. Los procedimientos de la invención se realizan por lo general a temperaturas entre unos 15 hasta $90^{\circ}C$, preferentemente a unos 40 hasta $75^{\circ}C$. Dentro de este margen de temperaturas se limitan las reacciones secundarias a un mínimo. Al emplear un acetal o cetal y en la zona de

25.



temperatura preferentes se encuentran los tiempos de reacción entre unos 2 hasta 6 horas. El desarrollo de la reacción se observa preferentemente a base de un análisis de cromatografía de capa delgada. Tan pronto como en el cromatograma de capa delgada no se puede demostrar más helveticósido se comienza con la elaboración de la mezcla de reacción.

5. Al emplear los aldehidos o cetonas libres y, por ejemplo, cloruro de cinc anhidro fundido o preferentemente sulfato de cobre anhidro, es el tiempo de reacción por lo general considerablemente más largo que en la variante del procedimiento A empleando los acetales o cetales. Asciede por lo general de 20 a 200 horas aproximadamente.

10. Preferentemente se realizan los procedimientos de la invención en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, bajo nitrógeno.

15. La elaboración del producto de reacción se efectúa, según la del agente de condensación empleado, después de la neutralización del agente de condensación o después de separar por filtración el agente de condensación. El aldehido en exceso o la cetona en exceso o bien el acetal o cet al en exceso se separa por destilación bajo presión reducida o en alto vacio a baja temperatura, para evitar así una descomposición del derivado del helveticósido.

20.

25.



- Si las temperaturas de destilación se encuentran sin embargo tan altas que sea de temer una descomposición, entonces se vierte la mezcla de reacción en éter de petróleo de bajo punto de ebullición, en exceso, con lo cual se precipita el producto de reacción. En forma análoga se obtiene frotando el residuo de destilación con éter. Bencina o éter de petróleo o mediante precipitación del residuo de destilación, disuelto en disolventes miscibles con hidrocarburos alifáticos, tal como cloroformo, con éter de petróleo los derivados cristalinos del helveticósido.
- 5.
- 10.

- De los acetales o cetales cíclicos obtenidos del helveticósido de fórmula general I, en la que R significa el grupo formilo, se pueden preparar por reducción los correspondientes derivados de helveticosol ($R=CH_2OH$). Como agentes de reducción se emplean preferentemente hidruros de metal complejo con efecto reductor suave y que no ataquen el anillo lactona, especialmente borohidruro sódico. El actel o cetal cíclico se disuelve en un disolvente miscible con agua, la solución se mezcla con agua y gota a gota con una solución de borohidruro sódico en agua y el mismo disolvente orgánico. El desarrollo de la reducción se sigue mediante cromatografía de capa delgada. Como disolventes miscibles con agua son especialmente adecuados el dioxano y el tetrahi
- 15.
- 20.
- 25.



drofurano. Terminada la reducción se evapora el disolvente y el agua bajo presión reducida y se obtienen análogo al modo de trabajo arriba descrito, los compuestos de helveticosol.

5. Por la química orgánica preparativa general se conoce el método A empleado en el procedimiento de la invención como reacetilización. Se emplea especialmente para la acetilización o bien cetalización de compuestos carbonílicos sensibles. El procedimiento B es una acetilización o bien cetalización.

10. De la química de los azúcares se conoce la preparación de los compuestos de isopropilideno y bencilideno de acetona y azúcar o bien de benzaldehído y azúcar en presencia de ácidos. En la reacción directa de los glicósidos cardíacos con aldehídos o cetonas en presencia de ácidos se obtienen sin embargo también varios productos secundarios. Esto es también de esperar teniendo en consideración la conocida inestabilidad de los acetales y cetales en presencia de protones. Por C. Mannich y G. Siewert, Ber. dtsh.Chem.Ges. 75 (1942) página 737, se emplea la reacción de glicósidos cardíacos con acetona y ácidos minerales en el ejemplo de g-estrofantina para la disociación del resto azúcar.

20. La variante del procedimiento (A) preferente de la invención suministra con elevado rendimiento productos unitarios. El logro de la reacetilización en el

25.



- glicósido cardíaco helveticósido es sorprendente ya que además de los grupos hidroxilo en las posiciones 1,2 en el resto digitoxo de la molécula están presentes otros grupos capaces de reacción que bajo las condiciones de reacción podrían reaccionar o bien en forma preferente o en paralelo. Así se podría en forma inversa, es decir, en analogía a la aplicación usual de la reacetilización, acetilarse el grupo aldehído en la posición 10 del armazón esteroide por el componente alcohólico del acetal o cetal correspondiente. Además se podría presentar, en cierta analogía a la mencionada disociación Mannich-Siewert, según las condiciones, una reacetilización del azúcar bajo disociación en genina y acetal o bien cetal de azúcar.
- 5.
- 10.
15. Asimismo sería posible, bajo las condiciones de reacción, una reesterificación en el anillo butenolídico de la genina disociándose, bajo disociación del acetal o bien cetal cíclico al aldehído o bien cetona, el grupo lactona y formando un enlace éster. El helveticósido empleado en el procedimiento de la invención se puede obtener, por ejemplo, según el procedimiento de la patente alemana 1 082 007 o la solicitud de patente alemana publicada 1 221 764. Los acetales o bien cetales se preparan según métodos en sí conocidos de los correspondientes aldehídos o cetonas, por ejemplo, por reacción
- 20.
- 25.



con ortoformiatos.

- Los derivados del helveticósido y helveticosol obtenidos según el procedimiento de la invención anteriormente descrito muestran, contrariamente a los compuestos de partida, que solamente en aplicación intravenosa tienen un efecto muy fuerte comparable con la estrofantina, sorprendentemente un grado de resorcpción enteral muy elevada, de manera que se pueden emplear como estrofantina oral para la terapia de la insuficiencia cardiaca. La comprobación farmacológica de los nuevos compuestos de la invención se efectuó en forma en sí conocida con gatos. Se determinó la dosis letal tanto en infusión intraduodenal como también intravenosa de una solución del derivado del glicósido cardiaco. El cociente de la dosis intraduodenal y de la dosis intravenosa, referido a la dosis intravenosa (= 100%) da el porcentaje de la cuota de resorcpción. En la tabla I se mencionan, como ejemplo, los grados de resorcpción encontrados para algunos de los compuestos de la invención.
- 5.
- 10.
- 15.



T a b l a 1

Grados de resorcpción de derivados de aldehido y cetona del helveticosido y helveticosol en gatos

Ejemplo nº	Compuestos	Grado de resorcpción %
5.	1a Acetona-helveticósido	30
	1b Acetona-helveticosol	35
	2a Benzaldehido-helveticósido	80
	3a Acetofenona-helveticósido	54
	4a Ciclohexanona-helveticósido	100
10.	8a Cinamonaldehido-helveticósido	30
	17a Crotonaldehido-helveticósido	68
	18a Metilpropilcetona-helveticósido	100
	20a Di-n-propilcetona-helveticósido	100
	35a Cicloheptanona-helveticósido	68
15.	37 4-metilciclohexanona-helveticósido	65

La invención se refiere finalmente a preparados farmacéuticos y a su preparación, que contienen como mínimo uno de los derivados de glicósido cardiaco de fórmula general I. Los preparados se pueden preparar para la aplicación parenteral o preferentemente oral según los procedimientos farmacéuticos usuales. El contenido en sustancia activa por unidad de dosificación asciende por lo general de unos 0,2 a 1 mg. La dosis depende, entre otros, de la gravedad de la enfermedad, de la



actividad del acetal o cetal cíclico empleado en cada caso, de la edad del paciente y de otros factores. Generalmente se ingieren por el paciente formas de aplicación oral 2 a 4 veces diarias. Para las formas de aplicación

5. orales se pueden emplear, por ejemplo, tabletas, píldoras, cápsulas o grageas. Los preparados orales pueden dotarse también de un revestimiento resistente a los jugos gástricos.

Los preparados inyectables, que contienen un

10. derivado de glicósido cardiaco de la invención, se preparan asimismo en la forma usual. Las sustancias se ponen en solución acuosa con ayuda de un adyuvante de solubilización orgánico y mediante sustancias básicas se ajustan a un pH neutro a ligeramente alcalino. Las soluciones

15. se llenan en ampollas y se esterilizan en forma conocida mediante calentamiento.

La figura 1 representa los análisis de cromatografía de capa delgada de los productos obtenidos según el ejemplo 1 a 4 y de otros productos. Los rendimientos

20. ascienden entre un 40 y un 80% de la teoría. Los ensayos se realizaron sobre placas de gel de sílice. Como agente fluido sirvió una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (30:70). Los cromatogramas se revelaron con reactivo de vanilina-ácido fosfórico a 120°C en el armario secador.

25. Algunos cromatogramas mostraban ligeras impurezas, por ejemplo helveticósido y estrofantidina, de cuya eli-



minación se prescindió ya que su ligera proporción no tiene influencia alguna sobre la aplicación médica.

5. En la figura 2 se representan como ejemplos algunos aspectos de absorción infrarrojo de los nuevos derivados de glicósido cardiaco en bromuro potásico.

Los ejemplos siguientes explican procedimientos típicos de la invención para la preparación de los derivados de glicósido cardiaco.



Ejemplo 1

a) Acetona-helveticósido

5. 1,5 g de helveticósido se vierten en 200 cc de 2,2-dimetoxipropano y se mezcla con 1,5 g de un intercambiador de cationes en forma H⁺ (Lewatit S.100). Bajo agitación se calienta a 50°C; el helveticósido se disuelve. El desarrollo de la reacción se observa mediante cromatografía de capa delgada (gel de sílice; 10 % de metanol en cloroformo como disolvente). Después de algún tiempo
10. se separan de la solución unos cristales. Después de 6 horas de reacción no se puede detectar ya ningún helveticósido. El intercambiador de iones se separa por aspiración. Los cristales adheridos al intercambiador de iones se disuelven con un poco de etanol caliente. La solución
15. se agrega al filtrado y se evapora. El residuo se recristaliza en una mezcla de éter y etanol. Rendimiento: 1 g de acetona-helveticósido de p.f. 210°C.

20. Bandas de lactona-carbonilo en 1730 y 1775 cm⁻¹, bandas de aldehído-carbonilo en 1703 cm⁻¹, bandas de doble enlace C,C en 1612 cm⁻¹, bandas de grupos metilo geminales en 1362 y 1372 cm⁻¹.

C₃₂H₄₈O₉ (Peso molecular 576,7); calculado: C 66,6; H 8,4
hallado : C 66,4 H 8,0

25. LD₁₀₀ (gato, intravenosa): 0,16 mg/kg



b) Acetona-helveticosol.

5. 1,5 g de acetona-helveticósido se disuelven en 20 cc de dioxano acuoso al 80 % y gota a gota se mezcla en el plazo de una hora con una solución de 0,35 g de borohidruro sódico en 20 cc de dioxano al 75 %. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, después ya no se puede detectar ningún acetona-helveticósido más. La solución se ajusta con ácido sulfúrico diluido a un pH de 7 y el dioxano se evapora bajo presión reducida en el evaporador rotativo. La fase acuosa se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se limpia cromatográficamente en gel de sílice. Como disolvente se emplea cloroformo. Rendimiento: 750 mg de acetona-helveticosol de p.f. 193 a 195°C.
- 10.
- 15.

En el espectro infrarrojo ya no se puede detectar ningún grupo aldehído. Además de la banda hidroxilo reforzada en la zona de 3500 cm^{-1} se mantienen las bandas de lactona-carbonilo y los dobles enlaces.

20. LD₁₀₀ (gato, intravenosa): 0,32 mg/kg.

Ejemplo 2

a) Benzaldehído-helveticósido

25. 1,5 g de helveticósido se disuelven en 20 cc de benzaldehidodietilacetal y se mezcla con 1,5 g de un intercambiador de cationes en la forma H⁺ (Lewatit S.100). Bajo agitación se calienta a 55°C y el desarrollo de la



reacción se observa por cromatografía de capa delgada. Después de un tiempo de reacción de unas 4 horas no se puede detectar ningún helveticósido más. El intercambiador de iones se separa por aspiración y del filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío e la trompa de agua en el evaporador rotativo. El residuo se frota con éter de petróleo. Rendimiento: 950 mg de benzaldehido-helveticósido de p.f. 90°C (descomposición).

5.

Bandas infrarrojo : Bandas aromáticas en

10.

3030, 3050, 695 y 755 cm^{-1} , banda de lactona-carbonilo en 1740 y 1775 cm^{-1} ; banda de aldehído-carbonilo en 1719 cm^{-1} , banda de enlace doble C,C en 1618 cm^{-1} , max 207 m u (en CH_3OH)

$\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_9$: Calculado: C 68,2 H 8,5

 Hallado : C 69,2 H 8,5

15.

LD_{100} (gato, intravenosa): 1,44 mg/kg

b) Benzaldehido-helveticosol

1,5 g de benzaldehido-helveticósido se disuelven en 20 cc de dioxano acuoso al 80 % y gota a gota se mezcla en el plazo de una hora con una solución de 0,35 g de borohidruro sódico en 20 cc de dioxano al 75 %. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, después ya no se puede detectar ningún benzaldehido-helveticósido más.

20.

La solución se ajusta con ácido sulfúrico diluido a un pH 7 y el dioxano se evapora bajo presión reducida en el evaporador rotativo. La fase acuosa se extrae varias veces

25.



b) Acetofenona-helveticosol

5. 1,5 g de acetofenona-helveticósido se disuelven en 20 cc de dioxano acuoso al 80 % y gota a gota se mezcla en el plazo de una hora con una solución de 0,35 g de borohidruro sódico en 20 cc de dioxano al 75 %.

10. La mezcla de reacción se agita durante una hora, después ya no se puede detectar ningún acetofenona-helveticósido más. La solución se ajusta con ácido sulfúrico diluido a un pH de 7 y el dioxano se separa por evaporación bajo presión reducida en el evaporador rotativo. La fase acuosa se extrae varias veces con cloroformo.

15. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se limpia cromatográficamente en gel de sílice. Como disolvente se emplea cloroformo. Rendimiento: 750 mg de acetofenona-helveticosol.

20. En el espectro infrarrojo ya no se puede demostrar ningún grupo aldehído. Además de la banda hidroxilo reforzada en la zona 3500 cm^{-1} se mantienen las bandas de lactona-carbonilo y las bandas de doble enlace.

Ejemplo 4

a) Ciclohexanona-helveticósido

25. 1,5 g de helveticósido se disuelven en 20 cc de ciclohexanonadietilcetal y se mezclan con 1,5 g de intercambiador de cationes en la forma H^+ (Lewatit S.100).

10 JUN. 1969

con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan con sulfato sódico anhidro y se evapora. Rendimiento: 750 mg de benzaldehído-helveticosol.

5. En el espectro infrarrojo ya no se puede demostrar el grupo aldehído. Además de la banda hidroxilo reforzada en la zona 3500 cm^{-1} se mantienen las bandas de lactona-carbonilo y las bandas de doble enlace.

Ejemplo 3

a) Acetofenona-helveticósido

10. 1,5 g de helveticósido se disuelven en 20 cc de acetofenonadietilcetal y se mezcla con 1,5 g de un intercambiador de cationes en la forma H^+ (Lewatit S.100). Bajo agitación se calienta a 55°C y el desarrollo de la reacción se observa por cromatografía de capa delgada
15. (gel de sílice, 10 % de metanol en cloroformo como disolvente). Después de un tiempo de reacción de unas 4 horas ya no se puede demostrar ningún helveticósido más. El intercambiador de iones se separa por aspiración y del filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío a la trompa de agua en el evaporador rotativo. El
20. residuo se frota con éter de petróleo. Rendimiento: 950 mg de acetofenona-helveticósido de p.f. 126°C (descomposición).

25. Bandas de lactona-carbonilo en 1740 y 1776 cm^{-1} , bandas de aldehído-carbonilo en 1713 cm^{-1} .
 LD_{100} (gato, intravenosa): $0,71\text{ mg/kg}$.



5. ción bajo presión reducida en el evaporador rotativo. La fase acuosa se extree varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se limpia cromatográficamente en gel de sílice. Como disolvente se emplea cloroformo. Rendimiento: 750 mg de ciclohexanona-helveticosol.

10. En el espectro infrarrojo ya no se puede detectar ningún grupo aldehído. Además de las bandas de hidroxilo reforzadas en la zona 3500 cm^{-1} se mantienen las bandas de lactona-carbonilo y las bandas de doble enlace.

15. En igual forma que la descrita en los ejemplos la a 4a se prepararon los derivados de helveticósido mencionados en la tabla II mediante reacción de helveticósido con los acetales o cetales correspondientes.

Mediante reducción de los derivados de helveticósidos obtenidos con bórhidruro sódico según los ejemplos 1b a 4b se obtienen los correspondientes derivados de helveticosol.

JUN. 1969



T A B L A II

Ejemplo	Derivado de helveticósido o bien derivado de helveticosol	LD ₁₀₀ en el gato mg/kg i.v.
	5 p-metilbenzaldehido-helveticósido	-
	6 p-metoxibenzaldehido-helveticósido	-
5.	7 fenilacetaldehido-helveticósido	-
	8a cinamonaldehido-helveticósido	0,37
	8b cinamolaldehido-helveticosol	-
	9 α-amilcinamonaldehido-helveticósido	-
	10 acetaldehido-helveticósido	-
	11 butiraldehido-helveticósido	-
10.	12a capronaldehido-helveticósido	-
	12b capronaldehido-helveticosol	-
	13 caprilaldehido-helveticósido	-
	14 caprinaldehido-helveticósido	-
	15 2-etilbutiraldehido-helveticósido	-
	16 pivalaldehido-helveticósido	-
15.	17a crotonaldehido-helveticósido	0,36
	17b crotonaldehido-helveticosol	-
	18a metilpropilcetona-helveticósido	0,86
	18b metilpropilcetona-helveticosol	-
	19 dietilcetona-helveticósido	-
	20a di-n-propilcetona-helveticósido	1,48
	20b di-n-propilcetona-helveticosol	-
20.	21 butiletilcetona-helveticósido	-



Ejemplo Derivado de helveticósido o bien LD₁₀₀ en el gato
derivado de helveticosol mg/kg i.v.

	22	metilfenilcetona-helveticósido	-
	23	difenilcetona-helveticósido	-
	24	metilisopropilcetona-helveticósido	-
	25	metilisobutilcetona-helveticósido	-
	26	metil-1-etilpropilcetona-helveticósido	-
	27	etil-2-metilbutilcetona-helveticósido	-
	28	etil-3-metilbutilcetona-helveticósido	-
10.	29	pinacolin-helveticósido	-
	30a	hexen-1-ona-5-helveticósido	-
	30b	hexen-1-ona-5-helveticosol	-
	31	propiofenona-helveticósido	-
	32	etilbencilcetona-helveticósido	-
15.	33a	bencilacetona-helveticósido	-
	33b	bencilacetona-helveticosol	-
	34	ciclopentanona-helveticósido	-
	35a	cicloheptanona-helveticósido	0,86
	35b	cicloheptanona-helveticosol	-
20.	36	ciclododecanona-helveticósido	-
	37	4-metilciclohexanona-helveticósido	1,02
	38	2-metilciclohexanona-helveticósido	-
	39	dihidroisoforona-helveticósido	-
	40	mentona-helveticósido	-
25.	41	2-butilciclohexanona-helveticósido	-
	42	2-ciclohexilciclohexanona-helveticósido	-
	43	(+)-canfor-helveticósido	-



En los ejemplos 43 y 44 se describe la obtención de preparados medicinales.

Ejemplo 44

5. Para la obtención de un preparado inyectable se mezclan entre si los siguientes componentes en las cantidades señaladas:

1,2-propilenglicol 187,5 cc

Solución acuosa 10⁻³
molar de trietanolamina 62,5 cc

Ciclohexanona-helveticósido 62,5 cc

10. 1 cc de esta solución contienen aproximadamente 0,25 mg de ciclohexanona-helveticósido. El pH de la solución asciende aproximadamente a 7,3. La solución se llena en ampollas de cristal de 1 cc de capacidad y se esteriliza calentando durante 1 hora a 110°C.

15.

Ejemplo 45

20. Para la preparación de 10.000 núcleos de gragea con un contenido en sustancia activa de 0,25 mg de ciclohexanona-helveticósido y un peso de 70 mg se emplean los compuestos siguientes:

	<u>Componentes</u>	<u>Gramos</u>
	Lactosa	350,0
	Fécula de maíz	270,0
25.	Acido silícico altamente disperso (Aerosil R)	35,0
	Fécula soluble	35,0
	Estearato de magnesio	7,5
	Ciclohexanona-helveticósido	<u>2,5</u>
	en total	700,0 g de masa de núcleo.



5. La sustancia activa se mezcla primeramente con una reducida parte de la fécula de maiz mediante frotación, después, y bajo mezcla intima, se agregan poco a poco y en pequeñas porciones, primero, el resto de la fécula de maiz, después la lactosa. A continuación se adicionan y mezclan el aerosol, la fécula soluble y el estearato de magnesio. Después de pasar a través de un tamiz con un ancho de mallas de 0,25 mm se sigue mezclando durante otra hora en un mezclador. Se hacen tablillas con la masa, se granula y el granulado se prensa a núcleos de grácea de 70 mg.

10' Los núcleos de gragea desempolvados se recubren con 40 capas de material sintético usual en el mercado, resistente a los juegos gástricos, bajo adición de estearato de magnesio y previo recubrimiento con melaza de cobertura y talco, y se seca. Después se hacen grageas con melaza de cobertura, pasta de talco y melaza de alisamiento hasta un peso total de 120 mg y se pule en forma rutinaria.

20.

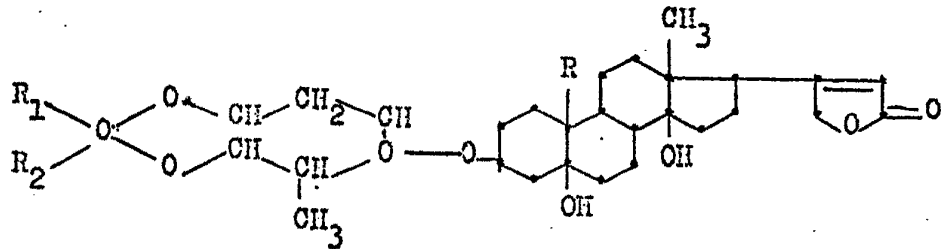
N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se



- refiere a solicitudes de patentes presentadas en Alemania con los números y fechas siguientes: Nr. 17 68 054.5 de 27 de marzo de 1.968, Nr. 17 68 140.2 de 4 de abril de 1.968, Nr. 17 68 142.4 de 4 de abril de 1.968, Nr. 17 68 143.5 de 4 de abril de 1.968, y Nr. 19 12 518.9 de 12 de marzo de 1.969; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y por lo que se solicita una patente de invención en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE GLICOSIDO-CARDIO DERIVADOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de glicosido-cardio derivados de fórmula general:

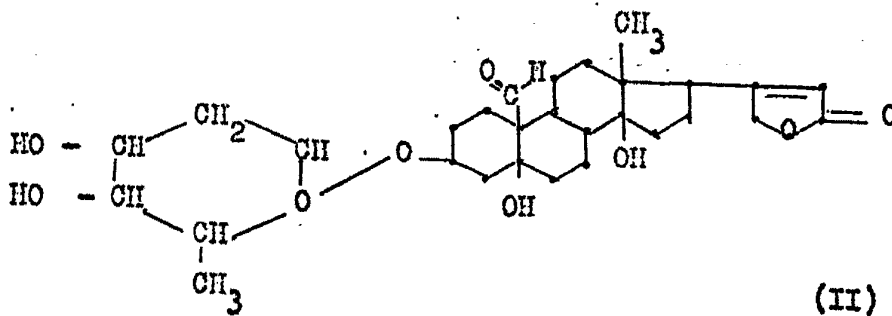


- en la que R significa el grupo formilo (CHO) o metilol (CH₂OH) y R₁ y R₂ que son iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un resto alquilo saturado o olefinicamente insaturado, sin ramificar o ramificado, con 1 a 10 átomos de carbono, o un resto fenilalquilo con 1 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo, que en la parte alifática puede estar también olefini-

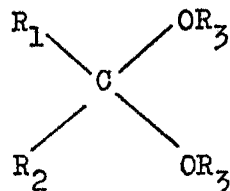


5. camente insaturado o ramificado, o un resto fenilo que, en caso dado está sustituido por uno a tres restos de alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo metilendioxi, o R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al cual están enlazados un resto cicloalifático con 5 a 12 átomos de carbono en el anillo que, en caso dado, está sustituido por uno o dos restos de alquilo o cicloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque un helveticósido de fórmula II

10.



se hace reaccionar con un acetal o cetal de fórmula general III



15. en la que R_1 y R_2 tienen el significado de arriba y R_3 signifique un resto alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un agente de condensación adecuado, de

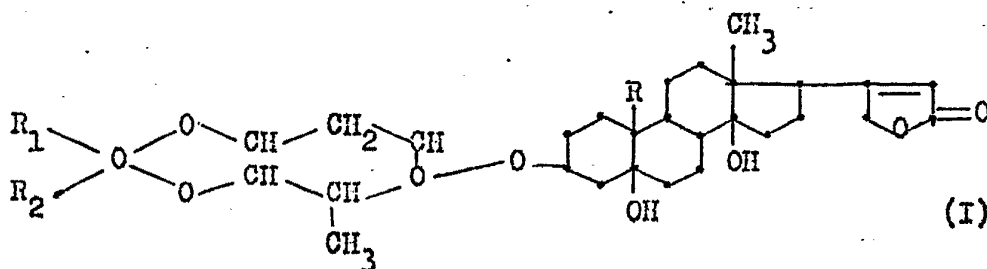


reacción ácida, y en caso dado, el acetal o cetal cíclico obtenido de fórmula general I, en la que R es el grupo formilo, se reduce con un agente de reducción adecuado al correspondiente derivado helvetisol

5. (R = CH₂OH).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente de condensación de reacción ácida se emplea un intercambiador de cationes en forma de ácido, forma H⁺.

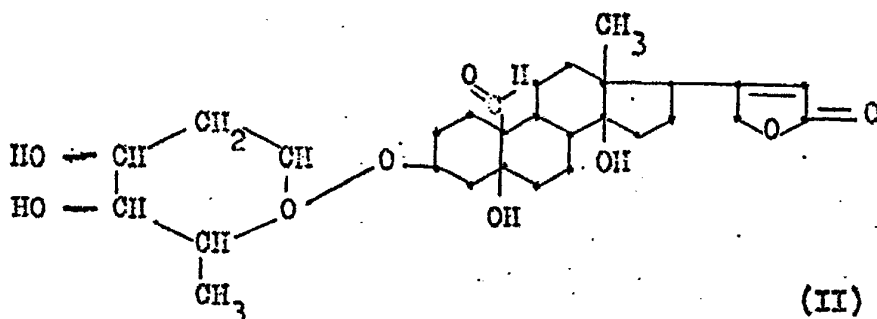
10. 3.- Procedimiento para la obtención de glicósido-cardio derivado de fórmula general:



15. en la que R significa el grupo formilo (CHO) o metilol (CH₂OH) y R₁ y R₂ que son iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un resto alquilo saturado o olefinicamente insaturado, sin ramificar o ramificado, con 1 a 10 átomos de carbono, o un resto fenilalquilo con 1 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo, que en la parte alifética puede estar también olefinicamente insaturado o ramificado, o un resto fenilo que,
20. en caso dado esté sustituido por uno a tres restos de alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo



- metilendioxi, o R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al cual estén enlazados un resto cicloalifático con 5 a 12 átomos de carbono en el anillo que, en caso dado, esté sustituido por uno o dos restos de alquilo o cicloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque un helveticósido de fórmula II
- 5.



se hace reaccionar con un aldehído o una cetona de fórmula general IV



10. en la que R_1 y R_2 tienen el significado de arriba, en presencia de un agente de condensación de reacción ácida y en caso dado, el acetal o cetal cíclico obtenido de fórmula general I, en la que R es el grupo formilo, se reduce con un agente de reducción adecuado al corres-



pondiente derivado helvetisol (R = CH₂OH).

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como agente de condensación de reacción ácida se emplea cloruro de cinc anhidro fundido.

5.

5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como agente de condensación de reacción ácida se emplea sulfato de cobre anhidro.

10.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la reacción del acetal de fórmula general III o del aldehído o cetona de fórmula general IV con helveticósido se efectúa a temperaturas de unos 15 hasta 90°C.

15.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como agente de reducción se emplea borohidruro sódico.

8.- Procedimiento para la obtención de glicósido-cardio derivados; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria, y dibujos.

20.

Esta Memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

10 JUN. 1969

Johann A. Wülfing.

J. GOMEZ ACEDO Y MODESTO
P. p. Firmado: GARCIA BRAVO

FIG.1



ESCALA VARIABLE

	→	
HELVETICOSID		
STROPHANTHIDIN		
1a		
1b		
2a		
2b		
3a		
3b		
4a		
4b		
5		
6		
7		
9		
11		
12a		
12b		
13		
14		
15		
16		

10 JUN. 1968

J. GOMEZ AC BO Y MOL
P. P. Firmado A. GARCIA BRANG

ESCALA
METRICA



FIG.1

	→	
17a	▷	
17b		
18a	▷	
18b		
19	▷	
20a	▷	
21		
22	▷	
23	▷	
25	▷	
26	▷	
27	▷	
28	▷	
29	▷	
30a		
30b		
31		
32	▷	
33a	▷	
33b	▷	
34	▷	
35a	▷	
36	▷	

100 300 450

10 JUN 1909

ESCALA VARIABLE

FIG. 1

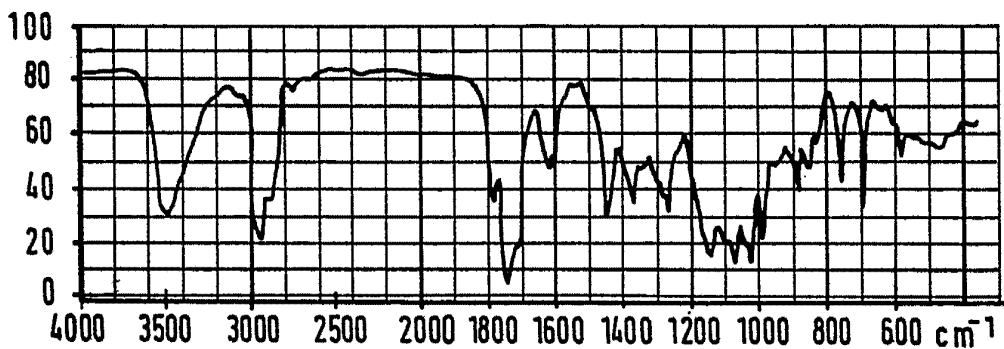
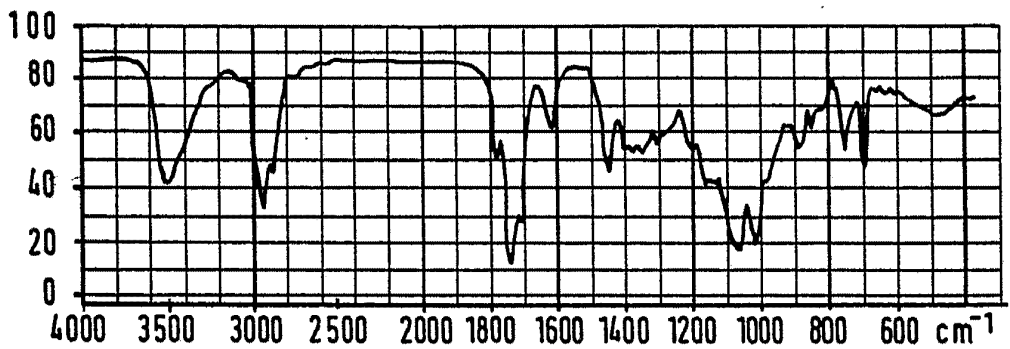
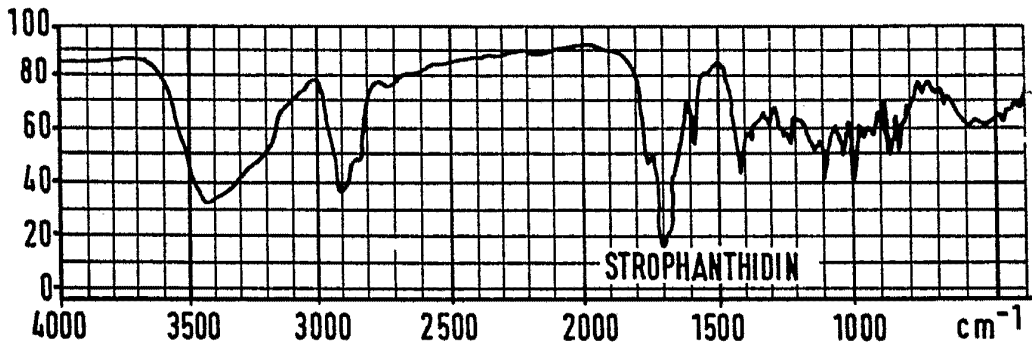
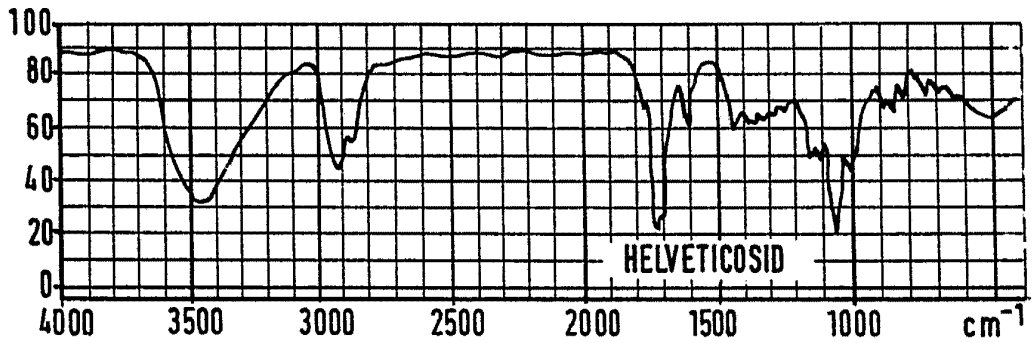
	→	
37	·	▨ =
38	· ·	▨
39	· · ·	▨ · ·
40	· · · ·	= ▨ =
41	· · · · ·	▨ · ·
42	· · · · · ·	▨ =
43	· · · · · · ·	· · ▨ · ·

10 JUN 1909

WULFING
MUSEO DE HISTORIA NATURAL
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

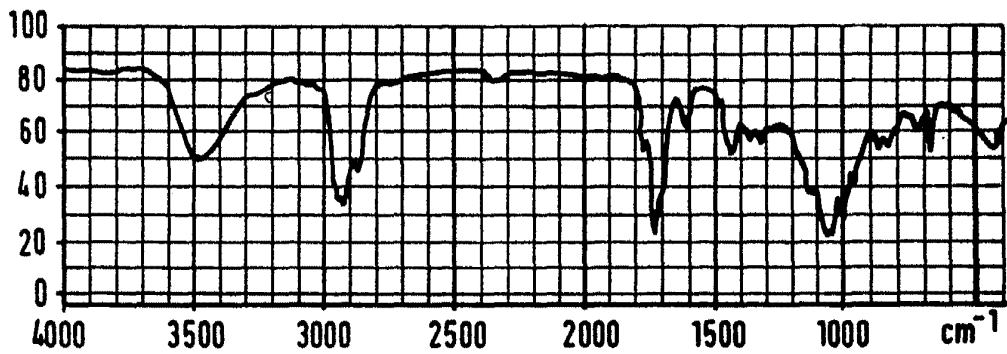
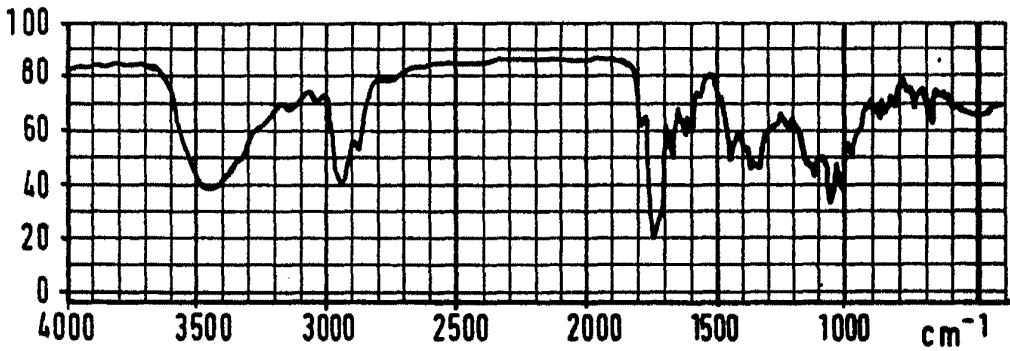
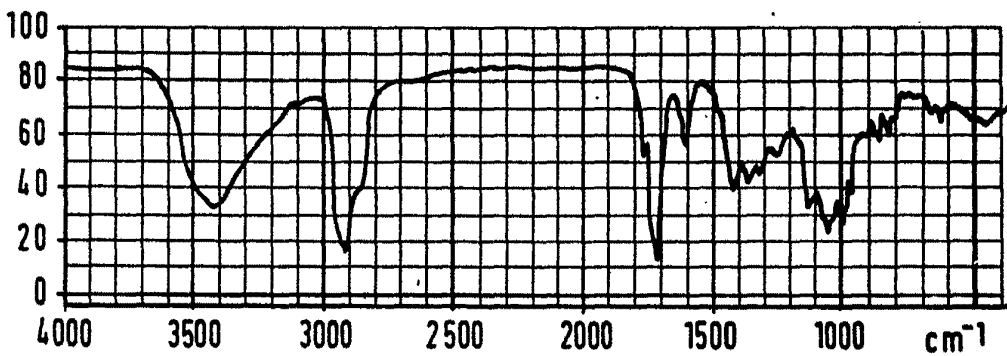
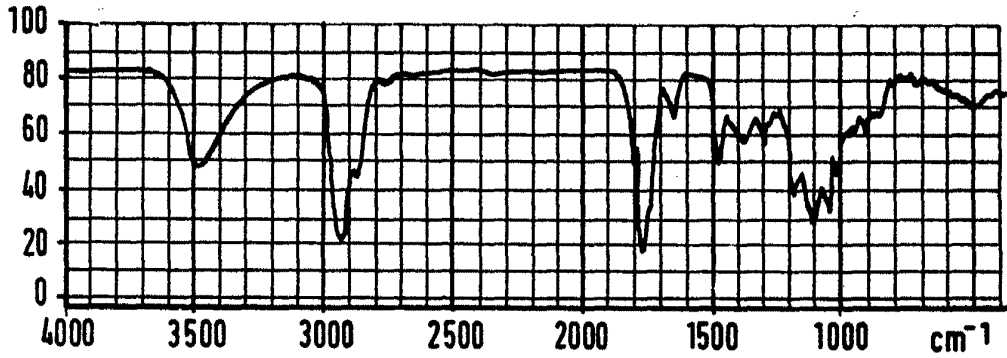
FIG. 2

BOGALA
...BLE



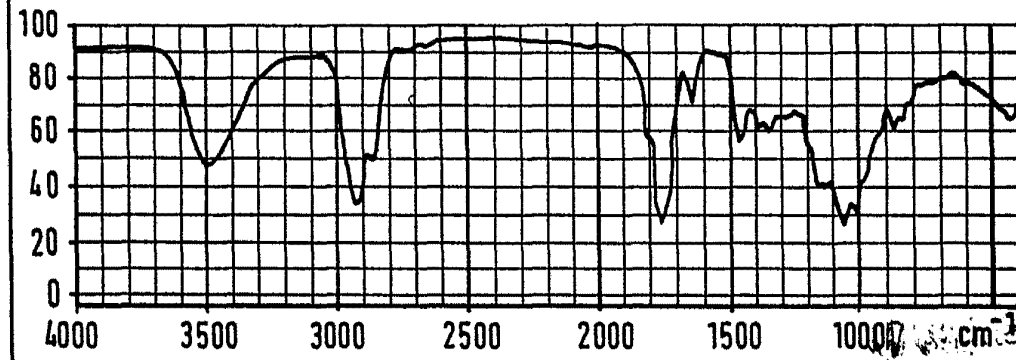
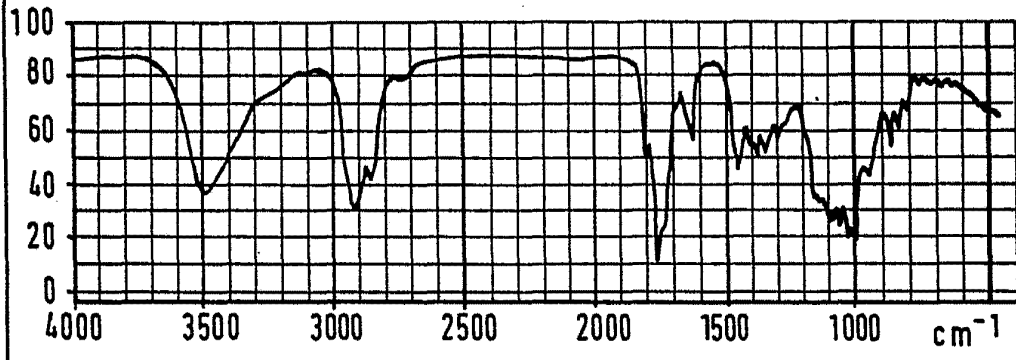
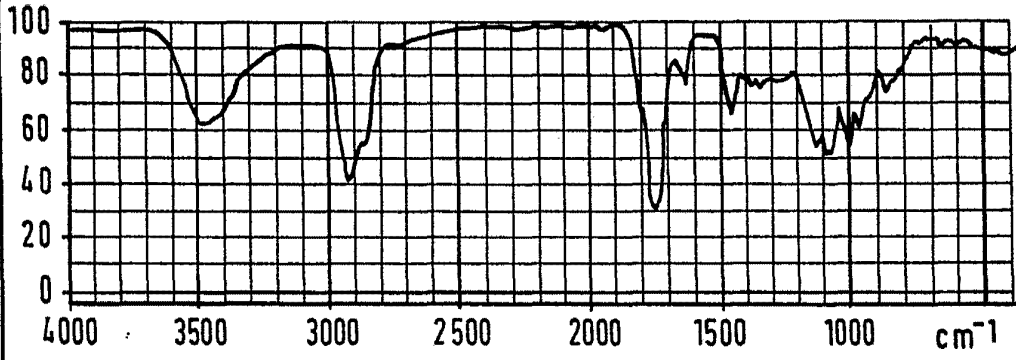
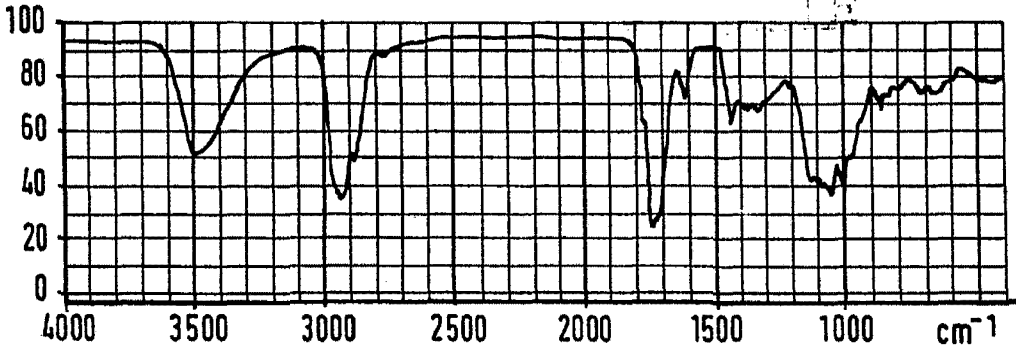
Madrid

J. COMEJANES
P. B. FERRER A. GARCIA BRAVO



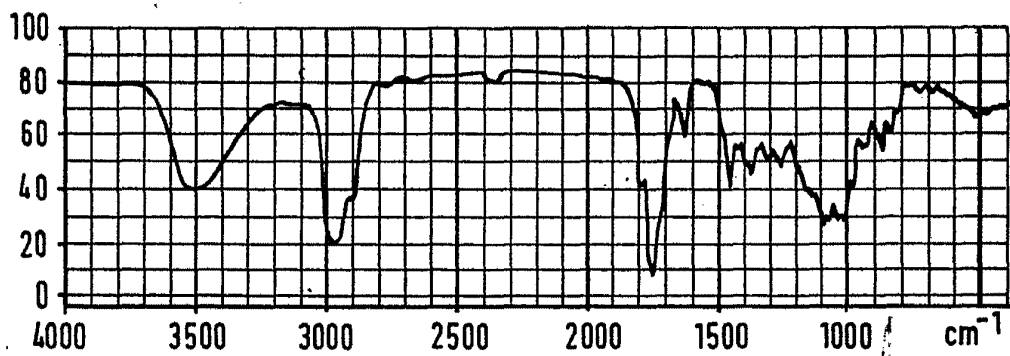
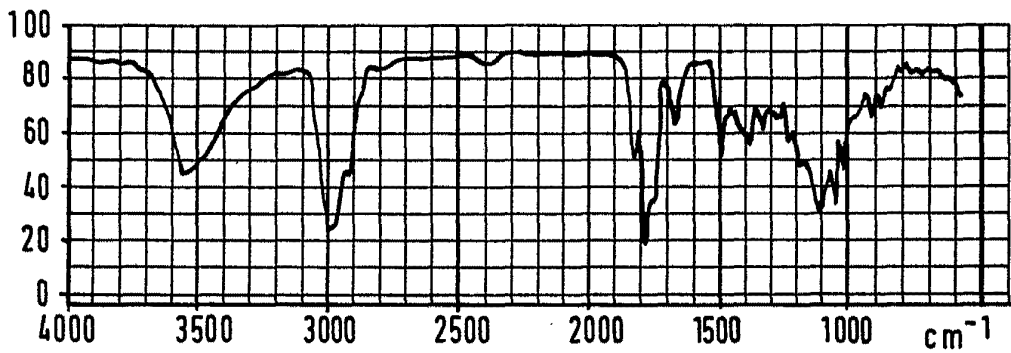
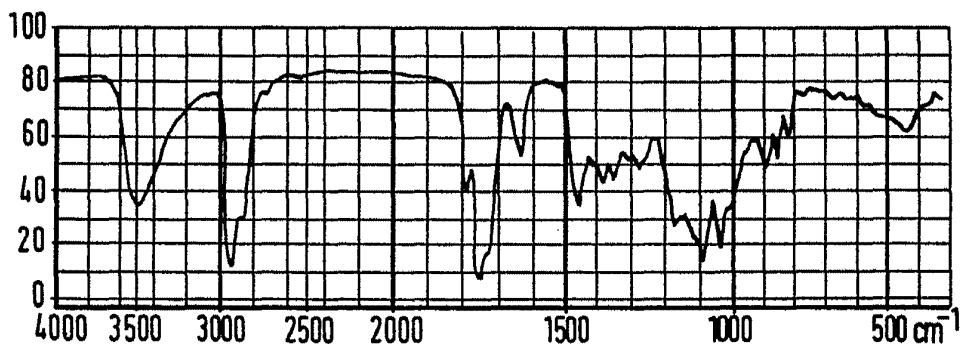
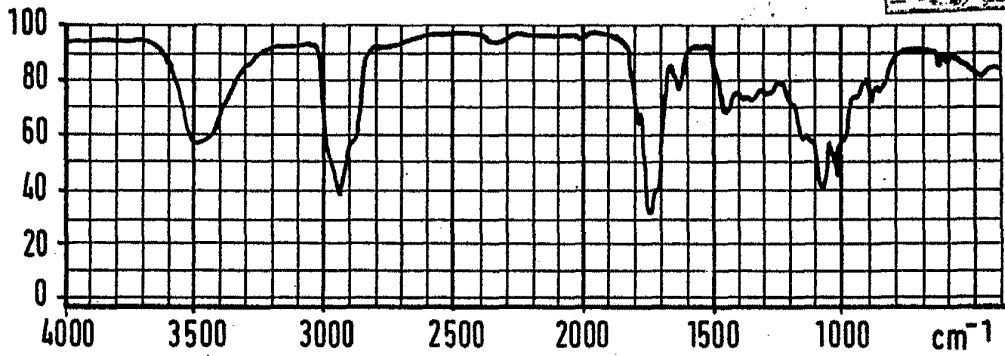
Madrid
10 JUN 1951
J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ
p. p. Firmador: A. GARCIA BRAVO

10



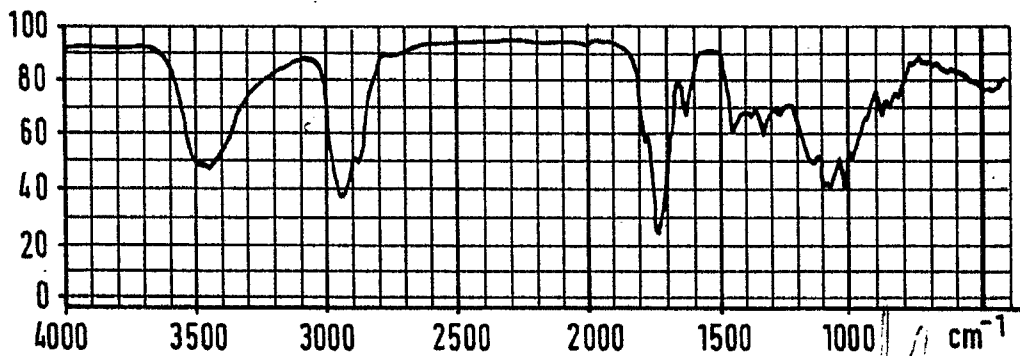
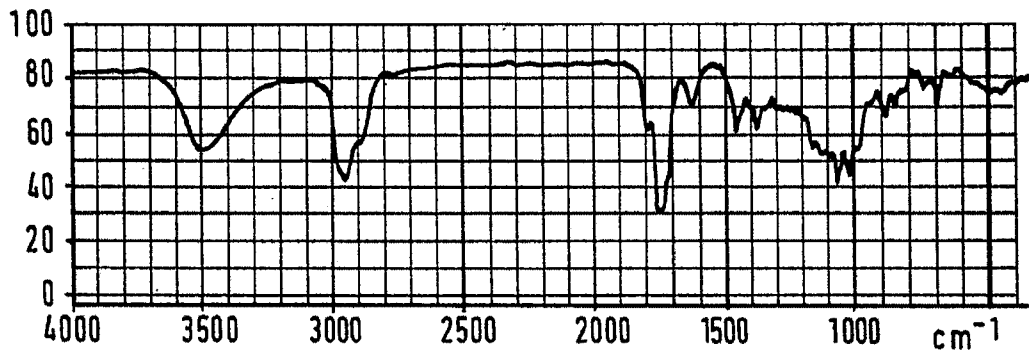
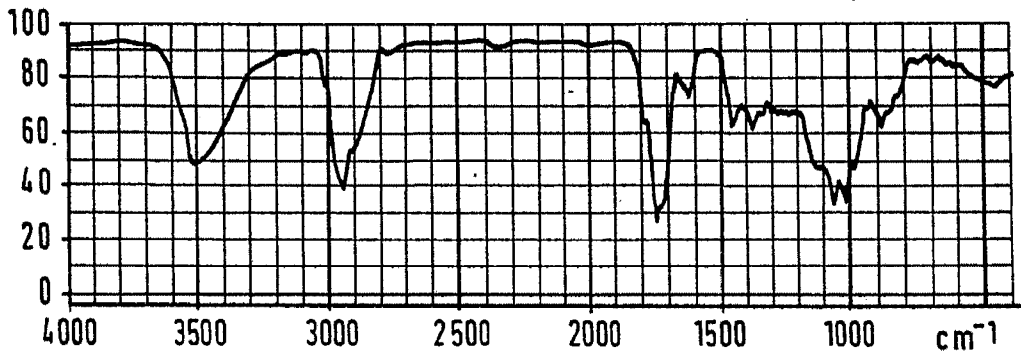
Madrid
D. F. GARCIA DE LA CRUZ

10 JUN 1968



10 JUN 1968
Madrid
Dr. P. FERNÁNDEZ V. GARCÍA LEVY

ESCALA
VARIABLE



Madrid

L. GONZALEZ ACIBO Y MOD. I
Paseo de la Castellana, 21. CAJAS DE PAGO