



22

415421

P - 54.396

Case 1/454
Rehecha I

415421

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07J//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en D-6507 Ingelheim am Rhein, República
Federal Alemana

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

(Clase Internacional C07c)

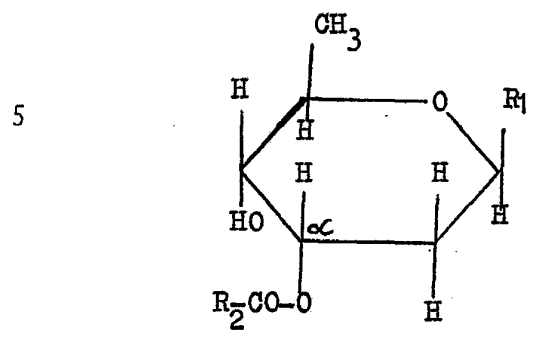
12.2.74

- 1 -

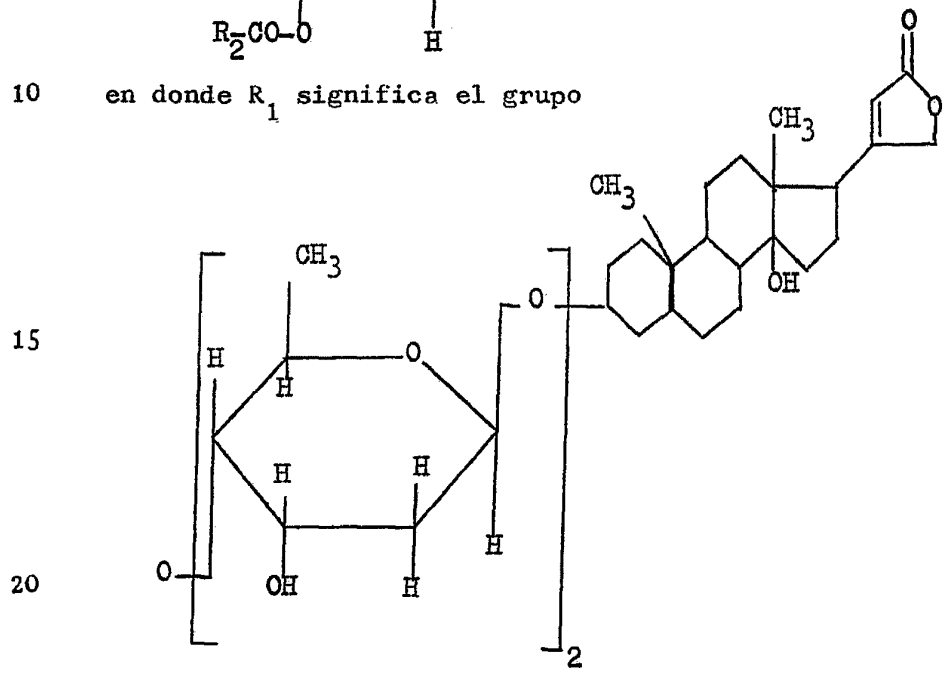
475421



El presente invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula I



10 en donde R₁ significa el grupo



25 y R₂ significa un radical alcohilo preferiblemente de cadena recta con 2 a 15 átomos de carbono, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono /preferiblemente en po-

415421

22

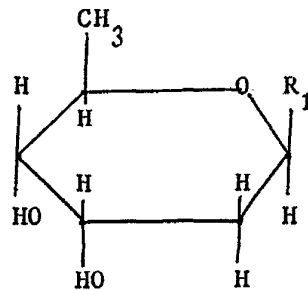


sición terminal] sustituido por un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo carboetoxi o un radical fenilo o fenoxi eventualmente sustituido [especialmente un radical para-tolilo o para-toloxi, un radical para-metoxifenilo o para-metoxifenoxi; o un radical para-clorofenilo o para-clorofenoxi] o un radical cicloalcohilo o cicloalcohilmetilo con 3 a 6 átomos en el anillo o un radical N-trifluorometilcarbonilaminoetilo.

Para los compuestos de acuerdo con el invento se ha acreditado especialmente el siguiente método de preparación:

Reacción de un compuesto de la fórmula general II

15

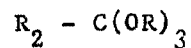


II

20

en donde R_1 tiene los significados arriba indicados, con un ortoéster cíclico trialcohílico de ácido carboxílico de la fórmula general III

25



III

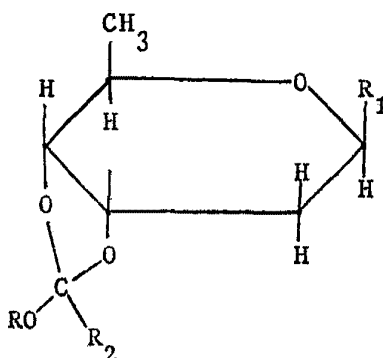
415421



en donde R_2 tiene los significados arriba indicados y R significa un grupo alcoholo inferior, y subsiguiente saponificación parcial de los productos intermedios de la fórmula general IV así preparados

5

10



IV

en donde R y R_2 tienen los significados arriba indicados, en caso deseado después de haber aislado previamente el producto intermedio.

La preparación del ortoéster de la fórmula general IV se efectúa en presencia de catalizadores ácidos; a la mezcla de reacción puede añadirse en caso deseado un disolvente inerte, tal como por ejemplo tetrahydrofurano, dioxano, cloroformo o cloruro de metileno. En calidad de catalizadores ácidos pueden utilizarse ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos fuertes, tales como, por ejemplo, ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido para-toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido tri-

415421

22



cloroacético; ácidos de Lewis, tales como por ejemplo bisulfato de potasio, cloruro de zinc, eterato de trifluoruro de boro o sulfato de cobre; así como intercambiadores de iones ácidos, tales como Amberlite IR 120 o 5 Dowex 50. La reacción se efectúa a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a alrededor de la temperatura ambiente.

La subsiguiente hidrólisis parcial del ortoéster cíclico de la fórmula general IV arriba indicada, que se forma de modo intermedio, se efectúa, eventualmente después de haber recogido de nuevo en un disolvente inerte, por ejemplo acetato de etilo, en presencia de un ácido acuoso. Se ha manifestado que es especialmente favorable mezclar, la mezcla de reacción después 15 de la transesterificación, con el ácido acuoso y llevar a cabo directamente a continuación la hidrólisis parcial. Como ácido acuoso puede utilizarse una solución acuosa cualquiera que tenga un valor de pH de 4 ó menor. La reacción transcurre de modo estereoselectivo de mane- 20 ra tal que en general entre los derivados por de por sí son posibles se obtiene de manera homogénea el producto con un grupo OH esterificado en posición α .

El compuesto utilizado como producto de partida de la fórmula general II es la digitoxina, que 25 puede obtenerse por extracción de partes de diferentes



415421

plantas de la especie Digitalis.

Los compuestos preparados de acuerdo con el invento son valiosos agentes farmacéuticos que son apropiados como cardioglicósidos especialmente para el tratamiento de insuficiencias cardíacas.

En comparación con la α -acetil-digitoxina que puede obtenerse por cuidadoso tratamiento de un extracto de Digitalis lanata, y especialmente en comparación con el alcaloide matriz difitoxina, los compuestos de acuerdo con el invento poseen toda una serie de propiedades favorables, que hacen posible por primera vez un aprovechamiento terapéutico total del glicósido.

Tal como es sabido, la posibilidad de utilizar los cardioglicósidos en la práctica depende en grado especialmente intenso de su comportamiento específico en el organismo. En efecto, con la digitoxina tiene lugar una resorción prácticamente total, pero la eliminación de este compuesto es tan pequeña que existe el peligro de que se produzca una acumulación, que pueda conducir a intoxicaciones. El mantenimiento de un nivel óptimo de glicósidos no es, por lo tanto, con frecuencia posible o al menos lleva aparejado un elevado riesgo para la seguridad. También se establecen estrechos límites, por las razones citadas, a la posibilidad de utilizarse terapéuticamente los derivados acetílicos de la digitoxi-

415421



na. Además de ello, es sabido que por esterificación de
tales cardioglicósidos se produce una disminución fre-
cuentemente esencial del efecto inótropo positivo, la
cual no sólo impide un aprovechamiento satisfactorio del
5 glicósido por razón de la elevada dosificación que es ne-
cesaria, sino que en circunstancias desfavorables debe
temerse también una metabolización del compuesto ya en
el tracto digestivo, la cual metabolización puede condu-
cir luego con facilidad a dosificaciones excesivas inde-
10 seables e incluso a concentraciones que se encuentren den-
tro del margen tóxico.

Los compuestos de acuerdo con el invento
combinan en sí de modo sorprendente todos los criterios
que se deben establecer en lo que se refiere a la activi-
15 dad y a la posibilidad de manipular con seguridad un car-
dioglicósido capaz de emplearse en terapéutica. Mientras
que la actividad terapéutica y la posibilidad de resor-
ción prácticamente total de la digitoxina se han conser-
vado totalmente, estos compuestos manifiestan velocida-
20 des de eliminación dentro de un margen óptimo, que ex-
cluyen totalmente el peligro de fenómenos de acumulación,
que por otro lado hacen posible, no obstante, al especia-
lista clínico, mediante selección juiciosa del agente,
dependiendo de las necesidades, mantener durante un tiem-
25 po más o menos largo un índice óptimo de nivel en la san-



415421

gre. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser empleados de modo excelente para el tratamiento de insuficiencias cardíacas. Para ello son especialmente bien apropiados aquellos compuestos en los que R_2 significa un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 4 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente 3 a 4 átomos de carbono, sustituido en posición terminal por un átomo de cloro o por el radical nitrilo o etoxicarbonilo. Como dosificación se proponen cantidades de 0,05 a 5,0 mg, preferiblemente entre 0,125 y 2,0 mg.

Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr el efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

415421



De modo correspondiente pueden prepararse grageas revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para disminuir incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. Asimismo, también la envoltura de grageas puede consistir en varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo utilizarse para ello las sustancias auxiliares arriba citadas 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 azúcares así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener también sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sólida, 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



415421

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.

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

10 Los siguientes Ejemplo sirven para explicar el invento, pero sin limitar su extensión.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1.

d(-propionil-digitoxina (Variante a)

15 En una solución de reacción que consiste en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto, 5 ml de ortoéster trietilico de ácido propiónico y 100 mg de ácido para-toluensulfónico se llevan a reacción 5 g de digitoxina, con agitación a la temperatura ambiente. Cuando después de aproximadamente media hora está terminada la reacción
20 se mezcla con 2 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. Después de alrededor de 10 minutos se neutraliza con trietilamina, se separa el disolvente por destilación en vacío a 50°C, y se cristaliza el residuo remanente en cloroformo/metanol/éter.

25 Rendimiento: 4,5 g correspondientes a 83%

415421



de la teoría.

P. de f.: 159°C.

α-propionil-digitoxina (Variante b)

5 g de digitoxina son hechos reaccionar
5 a la temperatura ambiente en 150 ml de tetrahidrofurano
absoluto con 5 ml de ortoéster trietílico de ácido pro-
piónico y 100 mg de ácido para-toluensulfónico. Una vez
terminada la reacción se neutraliza con trietilamina,
se concentra por evaporación en vacío a 50°C, se recoge
10 el residuo en 150 ml de acetato de etilo y se agita du-
rante 2 minutos con 50 ml de ácido clorhídrico 0,1 N.
Después de lavar dos veces con agua se seca la fase or-
gánica sobre sulfato de sodio anhidro, se elimina el di-
solvente en vacío a 50°C y se cristaliza el residuo en
15 cloroformo/metanol/éter.

Rendimiento: 4,35 g, correspondientes a
81% de la teoría.

P. de f.: 159°C.

Ejemplo 2.

20 α-butiril-digitoxina

7,5 g de digitoxina son hechos reaccionar
y tratados de modo análogo al Ejemplo 1a en 160 ml de
tetrahidrofurano absoluto con 8 ml de ortoéster trietíli-
co de ácido butírico y 100 mg de ácido para-toluensulfó-
25 nico. El producto de reacción fue purificado mediante

415421



cromatografía en columna sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) y fue cristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo (2:3).

5 Rendimiento: 6,6 g correspondientes a 80% de la teoría.

P. de f. 217-219°C.

Ejemplo 3.

α-dodecanoil-digitoxina

10 7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster trietilico de ácido dodecancarboxílico y 10 mg de ácido para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar y tratados posteriormente en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto del modo descrito en el Ejemplo 1a. Después de purificación por comatografía sobre gel de sílice desactivada en el, 15 sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo (1:2).

Rendimiento: 6,8 g correspondientes a 73% de la teoría.

P. de f.: 123-125°C.

20 Ejemplo 4.

α-hexadecanoil-digitoxina

25 La carga de 7,5 g de digitoxina, 10 ml de orotóester trietilico de ácido hexadecancarboxílico y 100 mg de ácido para-toluensulfónico en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se hizo reaccionar y trató de

415421



acuerdo con el Ejemplo 1b. Después de cromatografía sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetona/éter de petróleo (3:7).

5 Rendimiento: 5,8 g correspondientes a 58% de la teoría.

P. de f.: 167-168°C.

Ejemplo 5.

α-cloroacetil-digitoxina

10 De acuerdo con el Ejemplo 1a se hicieron reaccionar y trataron 7,6 g de digitoxina, 8 ml de ortoéster trietílico de ácido cloroacético y 100 mg de ácido para-toluensulfónico en 160 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de cromatografía en columna sobre gel
15 de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetona-éter de petróleo (1:1).

Rendimiento: 5,4 g, correspondientes a 66% de la teoría.

20 Ejemplo 6. P. de f.: 167-168°C

α-4-clorobutiril-digitoxina

Análogamente al Ejemplo 1a se hicieron reaccionar y trataron 7,5 g de digitoxina con 9 ml de
25 ortoéster trietílico de ácido 4-clorobutírico en 170 ml

415421



de tetrahidrofurano absoluto. Para la purificación se cromatografió sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) y se cristalizó en cloroformo/éter de petróleo/éter (1:1:1).

5 Rendimiento: 6,3 g correspondientes a 74% de la teoría.

P. de f.: 141-143°C.

Ejemplo 7.

α -5-clorovaleroil-digitoxina

10 Una carga de 7,5 g de digitoxina, 9 ml de ortoéster trietílico de ácido 5-clorovalérico y 100 mg de ácido para-toluensulfónico así como 180 ml de tetrahidrofurano absoluto fue hecha reaccionar y tratada tal como se describe en el Ejemplo 1a.; se cromatografió sobre
15 gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) y se cristalizó en cloroformo/éter/éter de petróleo (1:1:1).

Rendimiento: 7,1 g correspondientes a 82% de la teoría.

20 P. de f.: 129°C.

Ejemplo 8.

α -fenilacetil-digitoxina

25 8 g de digitoxina fueron hechos reaccionar y tratados, de acuerdo con el Ejemplo 1b, con 8 ml de ortoéster trietílico de ácido fenilacético y 100 mg de áci-

415421



do para-toluensulfónico en 160 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se cristalizó en acetona/éter de petróleo (2:1).

Rendimiento: 6,3 g correspondientes a 73% de la teoría.

5 P. de f.: 231°C.

Ejemplo 9.

α -3-fenilpropionil-digitoxina

La reacción y el tratamiento de una carga de 8 g de digitoxina, 100 mg de ácido para-toluensulfónico y 180 ml de tetrahidrofurano absoluto se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1b. El producto bruto fue triturado con éter de petróleo y cristalizado en tolueno/éter de petróleo (1:1).

10 Rendimiento: 6,8 g correspondientes a 77% de la teoría.

15 P. de f.: 139-141°C.

Ejemplo 10.

α -4-fenilbutiril-digitoxina

7,5 g de digitoxina fueron hechos reaccionar y tratados de acuerdo con el Ejemplo 1b con 6 ml de ortoéster trietilico de ácido 4-fenilbutírico y 100 mg de ácido para-toluensulfónico en 160 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de purificación sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona
20 (3:1) se cristalizó en acetona/éter de petróleo (1:2).
25

415421

22



Rendimiento: 6,1 g correspondientes a 66%
de la teoría.

P. de f.: 129°C.

Ejemplo 11.

5 α -4-cianbutiril-digitoxina

Se hicieron reaccionar y trataron, de acuerdo con el Ejemplo 1b, 7,5 g de digitoxina, 100 mg de ácido para-toluensulfónico y 8 ml de ortoéster trietilico de ácido 4-cianbutírico en 160 ml de tetrahydrofurano. Después de una cromatografía en columna sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1).

15 Rendimiento: 3,7 g correspondientes a 44%
de la teoría.

P. de f.: 197-199°C.

Ejemplo 12.

20 α -5-cianvaleroil-digitoxina

7,5 g de digitoxina, 8 ml de ortoéster trietilico de ácido 5-cloro-valérico y 180 mg de ácido para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar, de acuerdo con el Ejemplo 1b, en 180 ml de tetrahydrofurano absoluto, y fueron tratados tal como allí se describe. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona



415421

(3:1) se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo (1:2).

Rendimiento: 4,7 g correspondientes a 54% de la teoría.

5 P. de f.: 204-206°C.

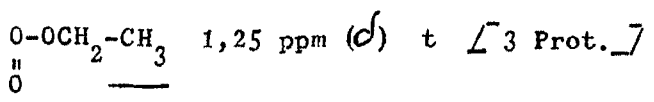
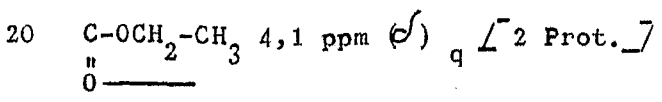
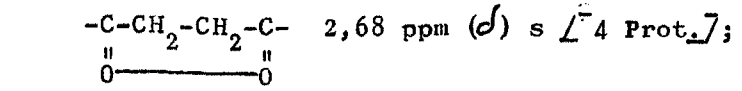
Ejemplo 13.

α-3-carboetoxi-propionil-digitoxina

Una carga de 7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster trietilico de ácido 3-carboetoxipropiónico y 100 mg de ácido para-toluensulfónico en 180 ml de tetrahidrofurano absoluto fue hecho reaccionar y tratado de acuerdo con el Ejemplo 1a. El producto purificado sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) no pudo ser cristalizado.

15 Rendimiento: 5,8 g correspondientes a 66% de la teoría.

Datos de RMN : (en metanol)





415421

Ejemplo 14. α -4-carboetoxi-butiril-digitoxina

La reacción y el tratamiento de la carga (a base de 7,5 g de digitoxina, 100 mg de ácido para-toluensulfónico y 10 ml de ortoéster trietilico de ácido 4-carboetoxibutírico en 180 ml de tetrahidrofurano absoluto) se efectuaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1a. Después de purificación sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo (2:3).

Rendimiento: 5,2 g correspondientes a 58% de la teoría.

P. de f.: 153-155°C.

15 Ejemplo 15. α -4-clorofenilacetil-digitoxina

6,8 g de digitoxina fueron hechos reaccionar y tratados, de acuerdo con el Ejemplo 1a, en 160 ml de tetrahidrofurano absoluto con 150 mg de ácido para-toluensulfónico y 8 ml de ortoéster trimetilico de ácido 4-clorofenilacético. Después de purificación sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetona-éter de petróleo (1:2).

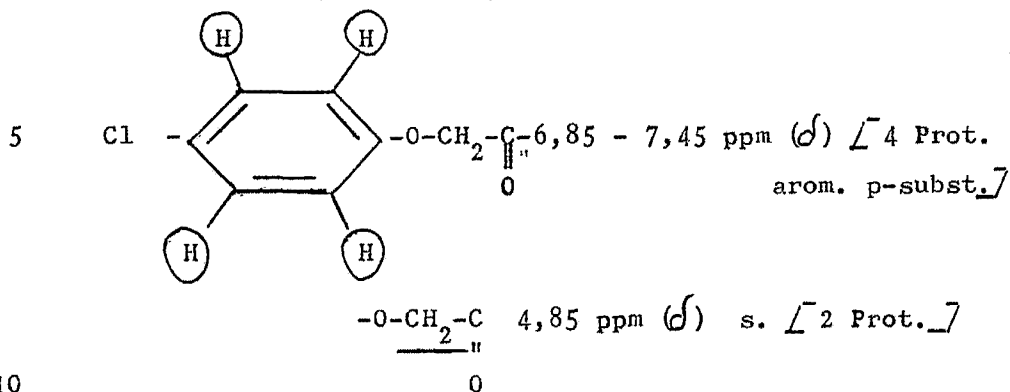
25 Rendimiento: 5,3 g correspondientes a 59%

415421



de la teoría.

Datos de RMN (en metanol):



Ejemplo 18.

α -4-(4'-clorofenoxi)-butiril-digitoxina

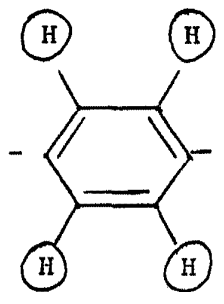
De modo correspondiente al Ejemplo 1a se hicieron reaccionar y trataron 7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster trimetilico de ácido 4-(4'-clorofenoxi)-butírico y 250 mg de ácido para-toluensulfónico en 175 ml de tetrahidrofurano absoluto, y se cromatografió sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1). El producto no pudo ser cristalizado.

Rendimiento: 7,0 g correspondientes a 75% de la teoría.

Datos de RMN: (en metanol):

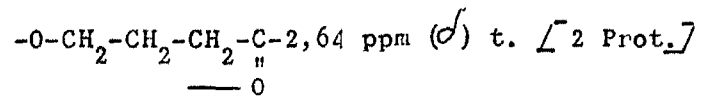


415421

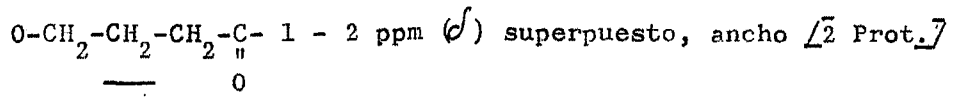
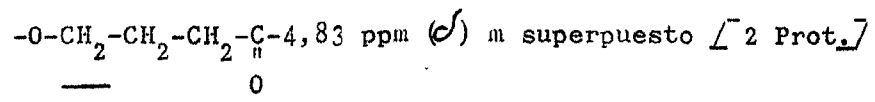


6,85 - 7,35 ppm (δ) [4 Prot. arom. p-Subst.]

5



10



Ejemplo 19.

15

α -para-toliloxiacetil-digitoxina.

20

Una carga de 7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster trimetilico de ácido para-toliloxiacético y 100 mg de ácido para-toluensulfónico en 180 ml de tetrahydrofurano absoluto fue hecha reaccionar y tratada de modo correspondiente a la receta de síntesis del Ejemplo 1a. El producto purificado sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) no pudo ser cristalizado.

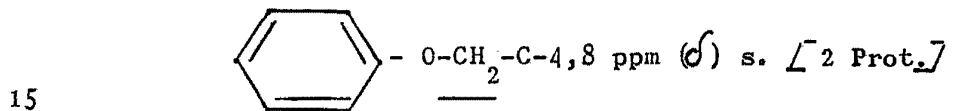
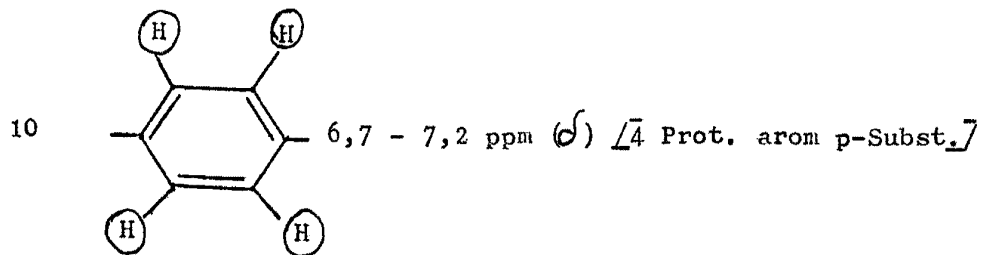
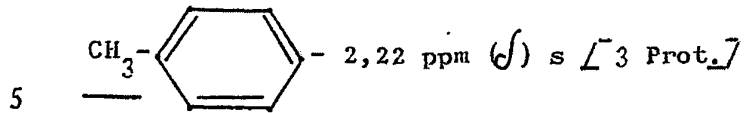
25

Rendimiento: 6,1 g correspondientes a 68% de la teoría.

415421



Datos de RMN: (en metanol):



Ejemplo 20.

α-4-(para-toliloxi)-butiril-digitoxina

7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster trimetilico de ácido 4-(para-toliloxi)-butilico y 180 mg de ácido para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar y tratados de acuerdo con el Ejemplo 1a en 180 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de purificación sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo (10:13)



415421

Rendimiento: 3,8 g correspondientes a 41% de la teoría.

P. de f. 199-202°C.

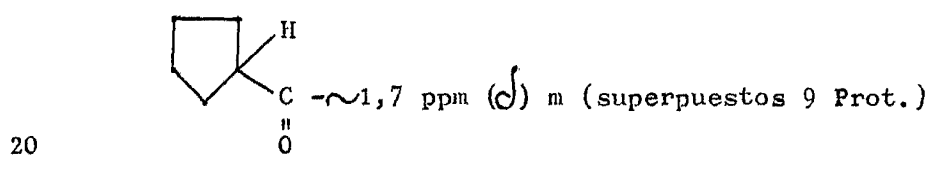
Ejemplo 21.

5 α-ciclopentilcarbonil-digitoxina

7,5 g de digitoxina fueron hechos reaccionar y tratados de acuerdo con el Ejemplo 1a con 10 ml de ortoéster trimetilico de ácido ciclopentancarboxílico y 200 mg de ácido para-toluensulfónico en 180 ml de tetrahidrofurano absoluto. El producto purificado sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) no pudo ser cristalizado.

Rendimiento: 6,0 g correspondientes a 71% de la teoría.

15 Datos de RMN (en metanol):



Ejemplo 22.

25 α-ciclohexilcarbonil-digitoxina

7,7 g de digitoxina fueron hechos reaccionar y tratados de acuerdo con el Ejemplo 1a en 175 ml de tetrahidrofurano absoluto con 10 ml de ortoéster trimetilico de ácido ciclohexancarboxílico y 100 mg de

415421



ácido para-toluensulfónico. Después de la purificación sobre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo (2:3).

5 Rendimiento: 6,5 g correspondientes a 75% de la teoría.

P. de f.: 220-222°C.

Ejemplo 23.

α-ciclopentilacetil-digitoxina.

10 7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster trimetilico de ácido ciclopentilacético y 250 mg de ácido para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1a en 180 ml de tetrahydrofurano absoluto; después del tratamiento se purificó sobre gel
15 de sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona (3:1) y se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo (2:3).

Rendimiento: 6,85 g correspondientes a 76% de la teoría.

20 P. de f.: 189-190°C.

Ejemplo 24.

α-ciclohexilacetil-digitoxina

25 7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster trimetilico de ácido ciclohexilacético en 250 ml de ácido para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar y trata-

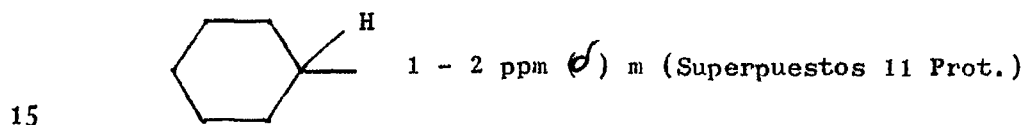
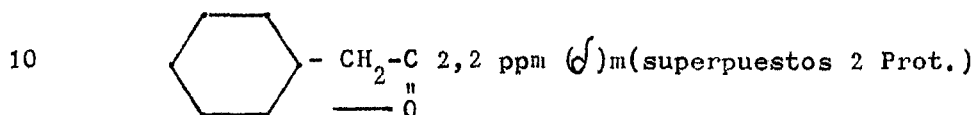
415421



dos, de modo análogo al Ejemplo 1a, en 180 ml de tetra-
hidrofurano absoluto. Se purificó sobre gel de sílice de-
sactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona
(3:1). El producto no pudo ser cristalizado.

5 Rendimiento: 6,5 g correspondientes a 74%
de la teoría.

Datos de RMN (en metanol):



Ejemplo 25.

α-fenoxiacetil-digitoxina

7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster
trimetilico de ácido fenoxiacético y 250 mg de ácido
20 para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar y tratados,
de acuerdo con el Ejemplo 1a, en 180 ml de tetrahidrofu-
rano absoluto. Después de la purificación sobre gel de
sílice desactivada en el sistema: cloruro de metileno/
acetona (3:1) se cristalizó en acetona/éter de petróleo
25 (1:2).

415421



Rendimiento: 4,7 correspondientes a 53%
de la teoría.

P. de f.: 198-201°C.

Ejemplo 26.

5 α -3-(4'-metoxifenil)-propionil-digitoxina

7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster
trimetilico de ácido 3-(4'-metoxifenil)-propiónico y 250
mg de ácido para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar
y tratados, de acuerdo con el Ejemplo 1a, en 150 ml de
10 tetrahidrofurano absoluto. Después de cromatografía so-
bre gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de
metileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetato de etilo/
éter de petróleo (2:3).

Rendimiento: 4,6 g correspondientes a 50%
15 de la teoría.

P. de f.: 137-140°C.

Ejemplo 27.

20 α -3-(para-tolil)-propionil-digitoxina

7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster
trimetilico de ácido 3-(para-tolil)-propiónico y 180 mg de
ácido para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar y tra-
25 tados, de acuerdo con el Ejemplo 1a, en 150 ml de tetra-
hidrofurano absoluto. Después de la purificación sobre
gel de sílice desactivada en el sistema: cloruro de me-
tileno/acetona (3:1) se cristalizó en acetato de etilo/

415421



éter de petróleo (2:3).

Rendimiento: 5,6 g correspondientes a 63%
de la teoría.

P. de f.: 196-197°C.

5 Ejemplo 28.

α -N-trifluoroacetyl-alanyl-digitoxina

7,5 g de digitoxina, 10 ml de ortoéster
trimetilico de N-trifluoroacetyl-alanina y 250 mg de áci-
do para-toluensulfónico fueron hechos reaccionar y tra-
10 tados, de acuerdo con el Ejemplo 1b, en 180 ml de tetra-
hidrofurano absoluto. Se purificó sobre gel de sílice
desactivada en el sistema: cloruro de metileno/acetona
(3:1) y se cristalizó en acetona/éter de petróleo (1:2).

Rendimiento: 3,9 g correspondientes a 42%
15 de la teoría.

P. de f.: 206-208°C.

Ejemplo 29.

α -3-bromopropionil-digitoxina

7,5 g de digitoxina fueron hechos reac-
20 cionar de acuerdo con el Ejemplo 1a con 10 ml de or-
toéster trietilico de ácido 4-bromopropiónico en 170 ml
de tetrahidrofurano absoluto. Después de purificación
por cromatografía sobre gel de sílice desactivada con
cloruro de metileno/acetona (3:1) se obtiene un produc-
25 to amorfo.

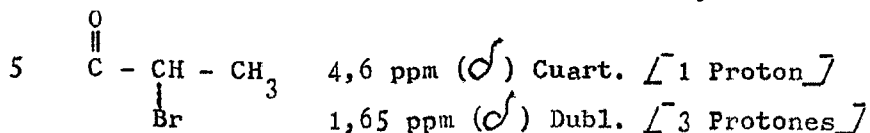
415421

227



Rendimiento: 5,3 g correspondientes a 60% de la teoría.

Datos de RMN : (En CDCl_3):



Ejemplo 30.

α -valeroil-digitoxina

10 7,5 g de digitoxina son hechos reaccionar en 160 ml de tetrahydrofurano absoluto, de acuerdo con el Ejemplo 1a, con 8 ml de ortoéster trietilico de ácido valérico. Después de tratamiento por cromatografía en el sistema gel de sílice desactivada/cloruro de metileno
15 y acetona (3:1) se cristaliza el producto en acetato de etilo/éter de petróleo.

Rendimiento: 6,8 g correspondientes a 81% de la teoría.

P. de f.: 190-203°C.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Aleman, el 31 de Mayo de 1972, bajo el número P 22 26 398.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

17.2.74

415421

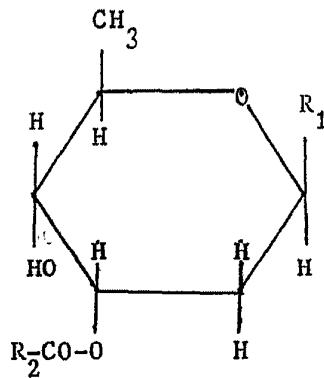


REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva
5 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 cardioglicósidos de la fórmula general I

10

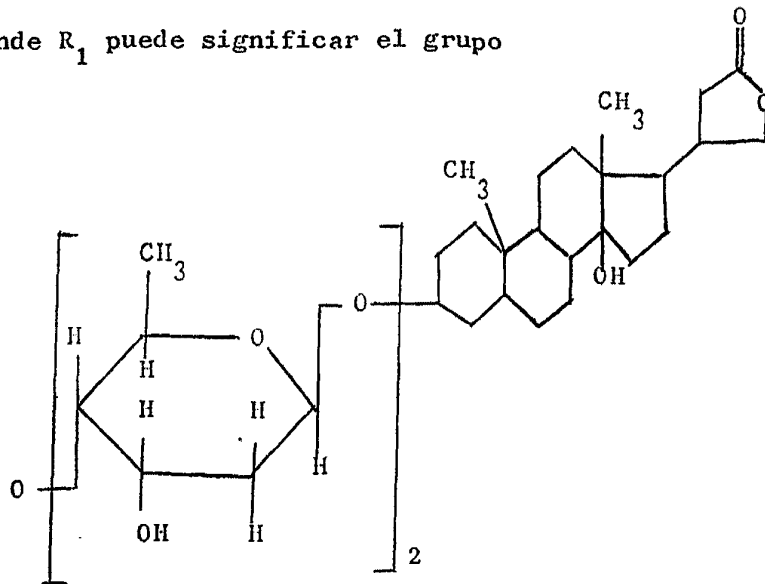


I

15

en donde R₁ puede significar el grupo

20



25

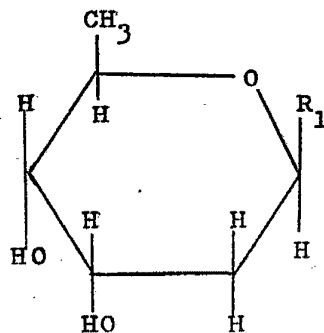
17.2.74

A large, stylized handwritten signature or scribble in the bottom left corner of the page.

415421

16 000000

y R_2 puede significar un radical alcohilo preferiblemen
te de cadena recta con 2 a 15 átomos de carbono, un ra
dical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono [preferible
mente en posición terminal] sustituido por un átomo de
5 halógeno, un grupo nitrilo, un grupo carboetoxi o un ra
dical fenilo o fenoxi eventualmente sustituido [especial
mente un radical para-tolilo o para-toloxi, un radical pa
ra-metoxifenilo o para-metoxifenoxi o un radical para-clo
rofenoilo o para-clorofenoxi] o un radical cicloalcohilo o
10 cicloalcohilmetilo con 3 a 6 átomos en el anillo o un ra
dical N-trifluorometilcarbonilaminoetilo, caracterizado
porque un compuesto de la fórmula general II

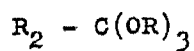


II

20

en donde R_1 tiene los significados arriba citados, es so
metido a una reacción de transesterificación con un ortoés
ter de la fórmula general III

25



III

13-10-75

- 30 -

415421



que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 OCT. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

13-10-75

- 32 -

lfg.