

415515



CASE AHG/mlh

F.C. 14-XI-75

Int. Cl.² C07D // A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS DELTA⁴/
DELTA⁵-DEHIDROCARDENOLIDAS", a favor de la firma estadouni-
dense WARNER-LAMBERT COMPANY, residente en 201 Tabor Road,
Morris Plains, New Jersey 07950 (EE.UU.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

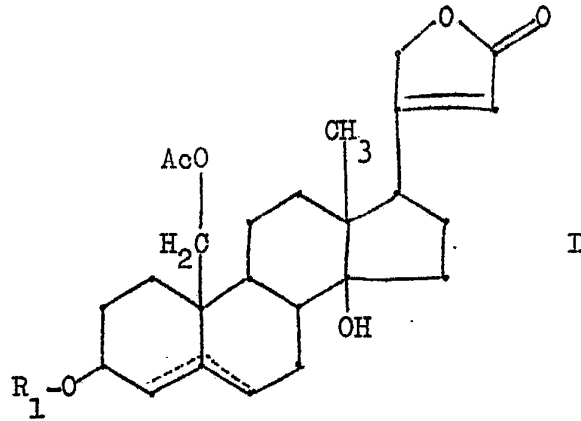
Estracto del invento

La solicitud de patente estadounidense n^o 306.640,
depositada el 11 de Noviembre de 1972, se refiere a nuevas
delta⁴/delta⁵-dehidrocardenolidas de la formula general I:





5.



10.

en la que

R_1 representa un radical de tetrahidropiraniilo o de glucosilo, ambos sustituidos, en caso necesario,

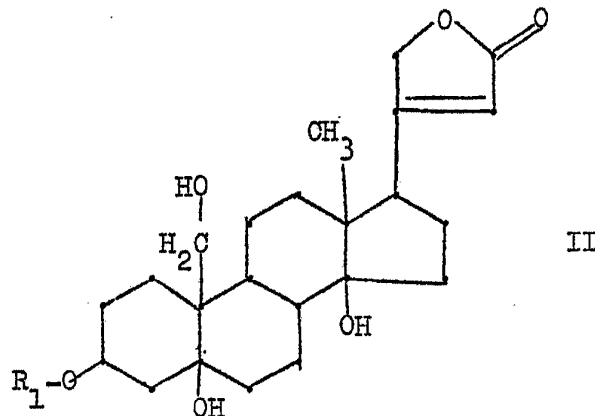
15.

A_c representa el radical acetílico y las líneas de trazos significan un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 o 5 y 6.

20.

La solicitud de patente estadounidense nº 306.640 se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I que se caracteriza por la reacción de los compuestos de la fórmula general II:

25.





en la que

- R_1 tiene el significado indicado antes, con una cantidad equivalente o cantidades en exceso de un ortoacetato de trialquilo en presencia de un catalizador de ácido y, en caso necesario, en un disolvente orgánico inerte y, si se desea y eventualmente por la subsiguiente cetalización y/o alquilación y/o acilación de grupos funcionales apropiados del radical R_1 o, de ser posible, por la subsiguiente saponificación de los grupos acetato del radical R_1 .
- 5.
- 10.

- Ahora se ha descubierto como una realización adicional de la solicitud de patente nº 306.640, que el procedimiento puede extenderse para que incluya la reacción de los compuestos de la fórmula II con ortoacetatos de trialquilo sustituidos, así como con ésteres de trialquilo superiores de ácido ortocarboxílico sustituidos e insustituidos y, asimismo, que las δ^4/δ^5 -dehidrocardenolidas así obtenidas muestran una efectividad oral superior que las 5,19-dihidroxicardenolidas correspondientes.
- 15.
- 20.

- El presente invento se refiere a los compuestos de la fórmula general I, en donde R_1 tiene el significado indicado antes y Ac representa un radical acético sustituido por halógeno, un grupo metoxilo, etoxilo, propoxilo, ciano o carboalcoxilo, o el radical acílico de un ácido carboxílico orgánico con 3 a 5 átomos de carbono, cuyo radical acílico, en caso necesario, se sustituye por halógeno, metoxilo, etoxilo o acetoxilo.
- 25.

El presente invento se refiere, asimismo, a un

415515



procedimiento para la preparación de los compuestos antes citados que se caracteriza por hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula II, en la que R_1 y Ac tienen el significado indicado antes, con una cantidad equivalente o cantidades en exceso, de un ortoéster de trialquilo inferior de un ácido carboxílico en presencia de un catalizador de ácido y, en caso necesario, en un disolvente inerte y, si se desea y eventualmente, por la subsiguiente cetalización y/o alquilación y/o acilación de grupos hidroxílicos apropiados o por la subsiguiente saponificación de los grupos acetato del radical R_1 .

Las condiciones del procedimiento para la preparación de los compuestos del presente invento corresponden a las de la solicitud de patente estadounidense nº 306.604.

En calidad de ésteres de ácido ortocarboxílico de trialquilo apropiados se incluyen los derivados de ortoéster de alquilo inferior de, por ejemplo, los siguientes ácidos carboxílicos: ácido metoxiacético, ácido etoxiacético, ácido propoxiacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido carboetoxiacético, ácido propiónico, ácido acetoxiláctico, ácido metoxipropiónico, ácido etoxipropiónico, ácido cloropropiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido 2-metilbutírico, ácido valérico y ácido isovalérico.

Las cardenolidas descritas en la solicitud de patente principal estadounidense nº 306.604 son útiles como compuestos de partida de la fórmula general II.



415515

Son apropiados, por ejemplo, el cimarol, el acetilcimarol, el propionilcimarol, el diacetylhelveticosol, el 4'-O-metilhelveticosol, 4'-O-etilhelveticosol, el isopropilidenhelveticosol, el sec-butylidenhelveticosol, el ciclopentilidenhelveticosol, el ciclohexilidenhelveticosol, el triacetilconvalatoxol, el isopropilidenconvalatoxol, el sec-butylidenconvalatoxol, el ciclopentilidenconvalatoxol, el ciclohexilidenconvalatoxol, el 4'-O-metilisopropilidenconvalatoxol, el 4'-O-etilisopropilidenconvalatoxol, el 4'-acetilisopropilidenconvalatoxol y el 4'-O-propionilisopropilidenconvalatoxol.

Al igual que los productos reaccionales de la solicitud de patente estadounidense nº 306.640, los productos primarios del presente invento se obtienen en forma de mezclas de delta⁴- y delta⁵-dehidrocardenolidas, en donde predomina el isómero delta⁴. Los productos pueden utilizarse tal como son o pueden separarse en sus componentes por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Al igual que en el procedimiento descrito en la solicitud de patente estadounidense nº 306.640, los grupos acetoxílicos, de estar presentes en el radical R₁ de los compuestos de la fórmula general I del presente invento, pueden saponificarse por tratamiento con bicarbonato potásico en metanol acuoso o con amoníaco en alcohol.

Por otra parte, los productos obtenidos según el procedimiento del presente invento pueden, en caso que se desee, cetalizarse y/o alquilarse y/o acilarse subsiguientemente por métodos conocidos cuando el radical



R₁ posea grupos hidroxílicos apropiados.

Al igual que los productos obtenidos según el procedimiento de la solicitud de patente estadounidense nº 306.640, los compuestos preparados de conformidad

5. con el procedimiento del presente invento poseen valiosas propiedades farmacológicas y, asimismo, son importantes como productos intermediarios para la preparación de esteroides de actividad biológica. En particular, los compuestos del presente invento exhiben un efecto
10. positivo inotrópico sobre los músculos cardíacos de diversos mamíferos y muestran una efectividad oral superior que las 5,19-dihidroxicardenolidas correspondientes y, por consiguiente, son apropiados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

15.

Resultados farmacológicos

Los compuestos reivindicados poseen una elevada efectividad oral en comparación con los compuestos de referencia.

20.

Para ilustrar las ventajas de los compuestos reivindicados se efectuó lo siguiente.

25.

Subsiste el problema de los compuestos de referencia para determinar si los productos reivindicados deben considerarse oralmente efectivos a base de las técnicas con compuestos esteroidales cardioactivos reconocidos. Debe considerarse de forma explícita que los glicosidos del tipo de la estrofantidina, con los que aquí se trata, representan un tipo específico de glicosido de efectividad cardíaca. No es factible



- una comparación con los conocidos glicosidos digitalis oralmente efectivos debido a que, a pesar de poseer analogías cualitativas de cierta significancia, existen importantes diferencias terapéuticas. Estos hechos
5. indujeron, por ejemplo, a G. Baumgarten (en "Die Herzwerksemen Glykoside", Leipzig, 1963 S. 284) a manifestar: "Sin duda, constituiría un éxito el logro de una preparación de estrofantidina o convalatoxina con buena absorción y, por consiguiente, eficaz oralmente".
10. El deseo de los médicos de poder disponer de una "estrofantidina oralmente efectiva" fue evidenciada de forma contundente por Sundermann y Fiehring (Dtsch. Ges. Wesen 22 (1967), 919).

15. Por consiguiente, la cuestión relativa a la efectividad oral de los productos de este invento debe establecerse en comparación con las cardenolidas de referencia; en el presente caso también con la convalatoxina, el cimanol y la helveticosida.

20. La convalatoxina, así como el convalatoxol y la estrofantidina, son esencialmente inabsorbidos y resultan inactivos mediante aplicación oral (véase G. Baumgarten y col. Dtsch. Ges. Wesen 25 (1970), 922, 2. Spalte, Absat, 7). En los preparados de convalatoxina que existen en el comercio, el problema se asocia con
25. los extractos del fármaco, que, si bien están estandarizados, se ven afectados por deficiencias conocidas de dichas preparaciones galénicas. La cimarina o el cimanol, en comparación con la estrofantidina, son realmente activos por vía oral. Sin embargo, el cociente de absorción



no se ha obtenido todavía, puesto que se precisan dosis relativamente elevadas para obtener y mantener la completa efectividad (véase Fiehring, Dtsch. Ges. Wesen 25, 287 (1970); Belz, Die Herzwerksomen Glykoside, Munchen, 1971, S. 61).

5.

Por consiguiente, como ya se ha indicado, en el presente caso solo resta determinar la efectividad oral de los glicosidos de este invento en comparación con las sustancias afines respectivas.

10.

Se efectuaron los experimentos siguientes.

Determinación de la absorción oral en
gatos anestesiados por titración
intrevenosa o intraduodenal

15.

Se laparatomizaron gatos anestesiados mientras se mantenían en condiciones normales y después de la ligazón del píloro se introdujo una cánula en el duodeno. Al tiempo que la substancia de prueba era infundada en la vena yugular V derecha de un animal, se producía la infusión en el duodeno de otro animal. Según el

20.

criterio requerido ambos animales se tritaron exactamente hasta el mismo punto final, o sea hasta que se produzco la muerte. La efectividad oral relativa (re W) puede calcularse a partir de la cantidad de la solución de infusión consumida por las aplicaciones i.v. e i.d.

25.

De este modo se obtuvieron los resultados siguientes:

41551510



<u>Cimarol</u>		DL ₁₀₀ i.v.	DL ₁₀₀ i.d.	Efectividad oral relativa reW=DL ₁₀₀ i.v. x 100 DL ₁₀₀ i.d.
Substancia		mg/kg	mg/kg	
5.	Ejemplo 17	1.850	1.550	>100
	" 1	1.064	1.330	80
	" 16	1.064	2.090	77
	" 2	0.645	1.439	45
	" 5	1.232	3.304	37
10.	" 15	0.579	2.281	25
<hr/>				
	Cimarol	0.180	1.274	14
<hr/>				
<u>Convalatoxol</u>				
15.	Ejemplo 9	2.800	1.781	>100
	" 13	2.974	2.422	>100
	" 12	1.753	1.235	>100
	" 23	2.490	2.170	>100
	" 10	0.961	1.776	54
	" 11	0.790	3.348	24
20.	<hr/>			
	Convalatoxina	0.095	∅	según la literatura <10
<hr/>				
<u>Helveticosol</u>				
25.	Ejemplo 6	2.863	3.568	80
	" 21	2.927	3.001	99
	" 22	2.068	2.650	69
	" 18	1.135	2.224	51
	" 4	2.950	6.036	49
	" 19	1.418	3.153	45



415515

	<u>Helveticosido</u>	0.140	∅	∅
	<u>Digoxina</u>			
	Digoxina	0.310	0.810	38
5.	Beta-metil- digoxina	0.420	0.600	70

- 4 -

10.

Los datos muestran que, la efectividad oral de los compuestos del presente invento difiere considerablemente de la que ofrecen los compuestos de referencia y que aún superan parcialmente la del tipo incomparable del glicósido cardíaco, la digoxina y la beta-metildigoxina, bajo las condiciones experimentales sugeridas. Por consiguiente, representan fármacos potencialmente útiles. Particularmente, según el presente invento, los glicosidos del tipo de la estrofantidina dotados de sorprendente eficacia oral resultan mas útiles para los facultativos. Por tanto no existe duda del progreso técnico.

15.

Referencias

20.

1. K. Greef y E. Heeg, Arch. Internat. Pharmacodyn., 149, 136-152 (1964)
2. R. A. Hatcher y J. Brody, Amer. J. Pharmacy, 82, 36 (1910)

25.

Los ejemplos que siguen ilustran el método de preparación de los compuestos del presente invento.

EJEMPLO 1

delta⁴/delta⁵-anhidro-cimarol-19-O-propionato

A una solución de 275 mg de cimarol en 9 cc de



- dioxano se adiciona 1 cc de ortopropionato de trietilo y 25 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Se deja reposar la mezcla durante 60 minutos a la temperatura ambiente, se mezcla con 10 cc de solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrae a fondo con cloroformo. Después de secado (Na₂SO₄) y evaporación bajo presión reducida, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. La elución con cloroformo dá 310 mg de producto homogéneo en TLC que puede recristalizarse en cloruro de metileno/éter isopropílico. Punto de fusión 173^o-175^oC.
5. 10.

Lambda_{max} (MeOH) 215 nm (14800), IR (KBr) entre otros 1768/1738, 1630, 1190, 1085 cm⁻¹.

Análisis para C₃₃H₄₈O₉

15. Calculado: C - 67,33 H - 8,21 O - 24,46
Hallado : C - 67,26 H - 8,38 O - 24,50

EJEMPLO 2

delta⁴/delta⁵-anhidro-cimarol-19-O-metoxiacetato

20. Haciendo reaccionar 1 cc de ortometoxiacetato de trimetilo y 20 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico con 275 mg de cimarol en 9 cc de dioxano y elaborando la mezcla reaccional como en el ejemplo 1 se obtienen 290 mg de espuma incolora que se precipita en benceno/hexano. Punto de fusión 100^o-101^oC.
- 25.

Lambda_{max} (MeOH) 210 nm (16000), IR (KBr) entre otros 1775/1738, 1620, 1085 cm⁻¹.

Análisis para C₃₃H₄₈O₁₀

- Calculado: C - 65,55 H - 8,00 O - 26,46
Hallado : C - 65,34 H - 7,78 O - 26,85

415515



EJEMPLO 3

4'-O-metoxiacetil-delta⁴/delta⁵-anhidro-cimarol-19-O-propionato

5.

Se disuelven 320 mg de anhidro-cimarol-19-O-propionato en 3 cc de piridina y se mezcla la solución con 0,1 cc de cloruro de metoxiacetilo a 0°C. Se deja reposar la mezcla durante 60 minutos a 0°C, se vierte en agua helada y se extrae con cloroformo. Se lavan los extractos combinados, primero con solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y luego con agua. Después de secado y evaporado el residuo obtenido se cromatografía sobre óxido de aluminio. La reprecipitación con benceno/hexano da 255 mg de polvo homogéneo en TLC amorfo. Punto de fusión 68° - 71°C.

10.

15.

IR (KBr) entre otros 1775/1738, 1622, 1198, 1095 cm⁻¹.

Análisis para C₃₆H₅₂O₁₁

20.

Calculado:	C - 65,44	H - 7,93	O - 26,64
Hallado :	C - 65,36	H - 7,98	O - 26,58

EJEMPLO 4

4'-O-metil-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-O-propionato

25.

Se adiciona 1 cc de ortopropionato de trietilo y 30 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico a una solución de 503 mg de 4'-O-metil-helveticosol en 9 cc de dioxano y se deja que reaccione la mezcla a la temperatura ambiente durante 45 minutos.

Procediendo como en el ejemplo 1 se obtienen

415515



290 mg de producto homogéneo en TLC que se precipita en cloruro de metileno con éter isopropílico. Punto de fusión 98°-103°C.

IR (KBr) entre otros 1780/1738, 1625, 1190, 1098 cm⁻¹.

5. Análisis para C₃₃H₄₈O₉

Calculado:	C - 67,33	H - 8,21	O - 24,46
Hallado :	C - 67,20	H - 8,11	O - 24,83

EJEMPLO 5

10.

delta⁴/delta⁵-anhidro-cimarol-19-O-butirato

Procediendo de modo análogo al ejemplo 1, se hacen reaccionar 550 mg de cimarol con ortobutirato de trimetilo. Después del tratamiento adecuado se obtienen 500 mg de producto homogéneo de TLC en forma de espuma blanca. Punto de fusión 70°-90°C.

15.

IR (KBr) entre otros 1778/1735, 1620, 1190, 1088 cm⁻¹.

Análisis para C₃₄H₅₀O₉ · 1/2 H₂O

20.

Calculado :	C - 66,75	H - 8,40	O - 24,85
Hallado :	C - 66,52	H - 8,37	O - 25,11

EJEMPLO 6

3',4'-O-ciclohexiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-O-metoxiacetato

25.

Se mezclan, con agitación, 300 mg de 3',4'-O-ciclohexiliden-helveticosol en 9 cc de dioxano con 0,6 cc de ortometoxiacetato de trimetilo y 30 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Se agita la mezcla reaccional

415515



5. durante 30 minutos a la temperatura del ambiente, se neutraliza con solución acuosa de NaHCO_3 al 5% y se extrae a fondo con cloroformo. Después del secado y evaporación bajo presión reducida se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. La elución con cloroformo-metanol (99,5 : 0,5, v/v) da 252 mg de producto en forma de una espuma blanca que cristaliza en cloroformo/éter. Punto de fusión $90^\circ\text{--}100^\circ\text{C}$.

10. λ_{max} (MeOH) entre otros 1775/1738, 1620, 1190, 1123 cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_{10}$

Calculado:	C - 68,03	H - 8,11	O - 23,85
Hallado :	C - 68,30	H - 7,85	O - 23,86

15.

EJEMPLO 7

3',4'-O-ciclohexiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-O-propionato

20. Se hacen reaccionar, como en el ejemplo anterior, 300 mg de 3',4'-O-ciclohexiliden-helveticosol en 9 cc de dioxano con 1 cc de ortopropionato de trietilo y 30 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. El tratamiento usual y la cromatografía sobre gel de sílice da 320 mg de producto que se precipita en éter/hexano.

25.

Punto de fusión $90^\circ\text{--}95^\circ\text{C}$

IR (KBr) entre otros 1778/1743, 1620, 1185, 1090 cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_9$

Calculado:	C - 69,69	H - 8,31	O - 21,98
Hallado :	C - 69,51	H - 8,17	O - 22,25

415515



EJEMPLO 8

delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-0-metoxiacetato

5. Procediendo como en los ejemplos previos se hace reaccionar una mezcla de 500 mg de 3',4'-O-diacetil-helveticosol, 1 cc de ortometoxiacetato de trimetilo y 50 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Se obtienen 452 mg de 3',4'-O-diacetil-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-0-metoxiacetato en forma de espuma incolora que se disuelven en 10 cc de metanol y se mezclan con 5 cc de solución saturada de amoníaco metanólico.

10. Se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 18 horas, se evapora bajo presión reducida hasta sequedad y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. La elución con cloroformo/metanol (95 : 5, v/v) da 317 mg de producto en forma de espuma incolora que se cristaliza en cloroformo/metanol/éter. Punto de fusión 118°-126°C.

15. λ_{max} (MeOH) 215 nm (16700)
 IR (KBr) entre otros 1775/1730, 1620, 1182, 1070 cm⁻¹.
 20. Análisis para C₃₂H₄₆O₁₀ · 1 H₂O

Calculado: C - 63,13 H - 7,95 O - 28,92

Hallado : C - 63,26 H - 7,74 O - 28,85

EJEMPLO 9

25. 2',3'-O-isopropiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-convalatoxol-19-0-propionato

A una solución de 629 mg de 2',3'-O-isopropiliden-convalatoxol en 18 cc de dioxano se adicionan dos cc de ortopropionato de trietilo y 50 mg de monohidrato



de ácido toluensulfónico. Se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se procede como se ha descrito en el ejemplo 1.

5. Después de cromatografía sobre gel de sílice y de cristalización en éter se obtienen 387 mg de producto cristalino incoloro.

Punto de fusión 183°-184°C.

Lambda_{max} (MeOH) 215 nm (16700)

10. IR (KBr) entre otros 1775/1738, 1620, 1381, 1370, 1190, 1123 cm⁻¹.

Análisis para C₃₅H₅₀O₁₀

Calculado: C - 66,64 H - 7,99 O - 25,37

Hallado : C - 66,83 H - 8,00 O - 25,24

15.

EJEMPLO 10

2',3'-O-isopropiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-convalatoxol-19-O-metoxiacetato

20.

Siguiendo el modo operativo del ejemplo 9 se hacen reaccionar 608 mg de 2',3'-O-isopropiliden-convalatoxol con 1 cc de ortometoxiacetato de trimetilo. Después de la elaboración usual y cristalización en éter se obtienen 478 mg de producto.

Punto de fusión 193°-195°C.

Lambda_{max} (MeOH) 217 nm (13700)

25.

IR (KBr) entre otros 1778/1738, 1630, 1381, 1372, 1190, 1075 cm⁻¹.

Análisis para C₃₅H₅₀O₁₁

Calculado : C - 65,00 H - 7,79 O - 27,21

Hallado : C - 64,85 H - 7,87 O - 27,34

415515



EJEMPLO 11

delta⁴/delta⁵-anhidro-convalatoxol-19-0-metoxiacetato

5. Se mezclan 1,51 g de 2',3',4'-O-triacetilconvalatoxol en 18 cc de dioxano con 5 cc de ortometoxiacetato de trimetilo y 110 mg de monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico. Se deja reposar la mezcla durante 90 minutos a la temperatura ambiente y luego se elabora como se ha descrito en el ejemplo 1. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 910 mg de producto que, por
10. analogía con el ejemplo 8, se mezclan en 20 cc de metanol con 10 cc de solución saturada de amoníaco metanólico. Después de permanecer a la temperatura ambiente durante 18 horas se evapora la solución bajo presión reducida y se purifica el producto por cromatografía. Se obtienen
15. 660 mg de producto homogéneo según TLC que, después de precipitación en metanol con éter/hexano dá un polvo amorfo y blanco.

Punto de fusión 119°-122°C.

20. IR (KBr) entre otros 1772/1730, 1615, 1190, 1045 cm⁻¹.
Análisis para C₃₂H₄₆O₁₁ · 1/2 H₂O

Calculado:	C - 62,43	H - 7,69	O - 29,88
Hallado :	C - 62,49	H - 7,60	O - 29,82

EJEMPLO 12

25.

2',3'-O-isopropiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-convalatoxol-19-0-butirato

De modo análogo al ejemplo 9, se hacen reaccionar 593 mg de 2',3'-O-isopropiliden-convalatoxol con 2 cc

415515

10 AG



de ortobutirato de trimetilo. Se cristalizan en éter
288 mg de producto homogéneo en TLC.

Punto de fusión 219°-223°C.

IR (KBr) entre otros 1775/1738, 1625, 1381, 1371, 1190,
1075 cm⁻¹.

5.

Análisis para C₃₆H₅₂O₁₀

Calculado: C - 67,05 H - 8,13 O - 24,82

Hallado : C - 67,07 H - 7,75 O - 24,66

10.

EJEMPLO 13

2',3'-O-ciclohexiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-convala-
toxol-19-O-metoxiacetato

De modo análogo al ejemplo 9 se hacen reaccionar
941 mg de 2',3'-O-ciclohexiliden-convalatoxol con 3 cc
de ortometoxiacetato de trimetilo en 25 cc de dioxano.
Procediendo como es usual y mediante cristalización en
éter se obtienen 282 mg de producto homogéneo en TLC.
Punto de fusión 211°-223°C.

15.

IR (KBr) entre otros 1775/1742, 1620, 1192, 1125 cm⁻¹.

20.

Análisis para C₃₈H₅₆O₁₁

Calculado: C - 66,26 H - 8,19 O - 25,55

Hallado : C - 66,55 H - 7,99 O - 25,53

25.

EJEMPLO 14

2',3'-O-secubutiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-convalato-
xol-19-O-propionato

De modo análogo al procedimiento descrito en
el ejemplo 9, se hacen reaccionar 427 mg de 2',3'-O-



-secubutiliden-convalatoxol con 1,5 cc de ortopropionato de trietilo en 15 cc de dioxano. Se obtienen 350 mg de producto homogéneo en TLC, en forma de una espuma blanca, que puede recristalizarse en éter.

- 5. Punto de fusión 178^o-179^oC y 186^o-187^oC.
IR (KBr) entre otros 1779/1743, 1620, 1190, 1077 cm⁻¹.
Análisis para C₃₆H₅₂O₁₀

Calculado:	C - 67,06	H - 8,13	O - 24,81
Hallado :	C - 66,76	H - 8,19	O - 25,07

10.

EJEMPLO 15

delta⁴/delta⁵-anhidro-cimarol-19-cloroacetato

De modo análogo al ejemplo 1, se hacen reaccionar 550 mg de cimarol con ortocloroacetato de trimetilo. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 430 mg de material bruto que se precipita en benceno con hexano.

15.

- Punto de fusión 90^o-100^oC.
IR (KBr) entre otros 1775/1740, 1620, 1190, 1085, 1000 cm⁻¹.
Análisis para C₃₂H₄₅ClO₉

20.

Calculado:	C - 63,09	H - 7,45	Cl - 5,82	O - 23,63
Hallado :	C - 62,76	H - 7,45	Cl - 5,92	O - 23,88

EJEMPLO 16

25.

delta⁴/delta⁵-anhidro-cimarol-19-valerato

De modo análogo al ejemplo 1, se hace reaccionar cimarol con ortovalerato de trietilo. Se obtiene anhidro-cimarol-19-valerato en forma de un polvo amorfo.



415515

Punto de fusión 80°-82°C.

IR (KBr) entre otros 1780/1730, 1620, 1190, 1165, 1085, 1000 cm⁻¹.

Análisis para C₃₅H₅₂O₉ · 1/4 H₂O

5.

Calculado:	C - 67,66	H - 8,52	O - 23,82
Hallado :	C - 67,74	H - 8,32	O - 24,06

EJEMPLO 17

delta⁴/delta⁵-anhidro-cimarol-19beta-metoxi-propionato

10.

De modo análogo al ejemplo 1, se hacen reaccionar 550 mg de cimarol con trimetil-beta-metoxi-ortopropionato para obtener anhidro-cimarol-19beta-metoxi-propionato que puede recristalizarse en acetona/éter diisopropílico/hexano en forma del eterato con un punto de fusión de 93°-95°C.

15.

IR (KBr) entre otros 1780/1735, 1620, 1195, 1165, 1088, 1005 cm⁻¹.

Análisis para C₃₄H₅₀O₁₀ / C₆H₁₄O

20.

Calculado :	C - 66,65	H - 8,95	O - 24,40
Hallado :	C - 66,76	H - 8,89	O - 24,47

EJEMPLO 18

3'-O-metoxiacetil-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-metoxiacetato

25.

Se disuelven 550 mg de helveticosol en 10 cc de dioxano y se hace reaccionar con 1 cc de ortometoxiacetato de trimetilo y 50 mg de monohidrato de ácido



- p-toluensulfónico. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante una hora, se neutraliza con solución acuosa de bicarbonato sódico y a continuación se extrae con cloroformo. Después de secar y evaporar el disolvente en vacío se obtiene un residuo oleoso que se mezcla con 10 cc de metanol y 10 cc de ácido acético acuoso al 10%. Se agita la mezcla reaccional durante una hora a la temperatura del ambiente y a continuación se trata como se ha descrito anteriormente.
5. Después de cromatografiar el residuo sobre gel de sílice y de mezclarlo a fondo con hexano se obtienen 398 mg de un producto amorfo que sinteriza a unos 85°C. IR (KBr) entre otros 1780/1740, 1620, 1190, 1125, 1023 cm^{-1} . Análisis para $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{12}$
- 10.

15.

Calculado	:	C - 63,43	H - 7,60	O - 28,97
Hallado	:	C - 63,64	H - 7,74	O - 28,62

EJEMPLO 19

20. delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-butilato
- Se hacen reaccionar 555 mg de 3',4'-O-diacetil-helveticosol con ortobutilato de trimetilo de modo análogo al descrito en el ejemplo 8. El 3',4'-O-diacetil-anhidro-helveticosol-19-butilato, que se obtiene con un rendimiento prácticamente cuantitativo, se deja
25. en reposo durante 18 horas a 0°C en una solución de 100 cc de metanol saturado con amoníaco. Después de evaporación en vacío y después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 491 mg de delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-butilato en forma de una espuma



amarilla con un punto de sinterización de unos 95°C.
IR (KBr) entre otros 1780/1735, 1620, 1205, 1170, 1075,
1010 cm⁻¹.

Análisis para C₃₃H₄₈O₉ · 1/2 H₂O

5.

Calculado :	C - 66,31	H - 8,26	O - 25,42
Hallado :	C - 66,26	H - 8,07	O - 25,15

EJEMPLO 20

delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-propionato

10.

Se hacen reaccionar 555 mg de 3',4'-O-diacetil-helveticosol con ortopropionato de trimetilo de modo análogo al descrito en el ejemplo 8. Se desacetila el 3',4'-O-diacetil-anhidro-helveticosol-19-propionato obtenido con amoníaco metanólico en la forma descrita en el ejemplo 19. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 48 mg de delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-propionato en forma de un producto amorfo con un punto de sinterización de 107°C.

15.

20.

IR (KBr) entre otros 1780/1735, 1620, 1190, 1165, 1073,
1010 cm⁻¹.

Análisis para C₃₃H₄₆O₉ · H₂O

25.

Calculado :	C - 64,85	H - 8,16	O - 26,99
Hallado :	C - 64,62	H - 8,18	O - 27,40

EJEMPLO 21

3'-O-acetil-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-propionato

Se disuelven 835 mg de anhidro-helveticosol-



5. -19-propionato, preparado según el ejemplo 20, en 5 cc de dioxano y 5 cc de ortoacetato de trietilo y se adicionan 80 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura ambiente se neutraliza la mezcla con solución de bicarbonato y se extrae con cloroformo. Se adiciona una mezcla de metanol y ácido acético acuoso al 10% (1:) al residuo de extracción oleoso que se obtiene en la forma usual y a continuación se agita la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente. Después de proceder a la elaboración usual y después de purificación cromatográfica se obtienen 698 mg de 3'-O-acetil-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-propionato en forma de un producto amorfo que tiene un punto de sinterización de unos 110°C.

10. IR (KBr) entre otros 1780/1730, 1620, 1245, 1200, 1165, 1080, 1015 cm⁻¹.

15. Análisis para C₃₄H₄₈O₁₀

20.

Calculado:	C - 66,21	H - 7,84	O - 25,94
Hallado :	C - 66,07	H - 7,83	O - 25,81

EJEMPLO 22

25. 3'-O-propionil-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-19-propionato

En la forma descrita en el ejemplo 21 se hacen reaccionar 550 mg de anhidro-helveticosol-19-propionato con trietil-ortopropionato. Después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice se obtienen 358 mg de 3'-O-propionil-delta⁴/delta⁵-anhidro-helveticosol-

415515

- 24 -

415515



-19-propionato en forma de un polvo amorfo con un punto de sinterización de 100°-106°C.

IR (KBr) entre otros 1780/1730, 1620, 1190, 1165, 1080, 1020, cm^{-1} .

5. Análisis para $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{10} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

Calculado: C - 65,71 H - 8,03 O - 26,26

Hallado : C - 65,96 H - 7,81 O - 26,33

EJEMPLO 23

10.

2',3'-O-secubutiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-convalatoxol-19-metoxiacetato

En la forma descrita en el ejemplo 9 se hacen reaccionar 855 mg de 2',3'-O-secubutiliden-convalatoxol con ortometoxiacetato de trimetilo. Después de la elaboración usual y purificación cromatográfica sobre gel de sílice se obtienen 670 mg de 2',3'-O-secubutiliden-delta⁴/delta⁵-anhidro-convalatoxol-19-metoxiacetato, en forma de una espuma incolora que se recrystaliza en piridina/éter/hexano. Punto de fusión 193°-195°C.

15.

20.

IR (KBr) entre otros 1780/1740, 1620, 1193, 1130, 1078, 1000 cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_{11}$

Calculado: C - 65,44 H - 7,93 O - 26,64

25.

Hallado : C - 65,88 H - 7,72 O - 26,24

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana

415515

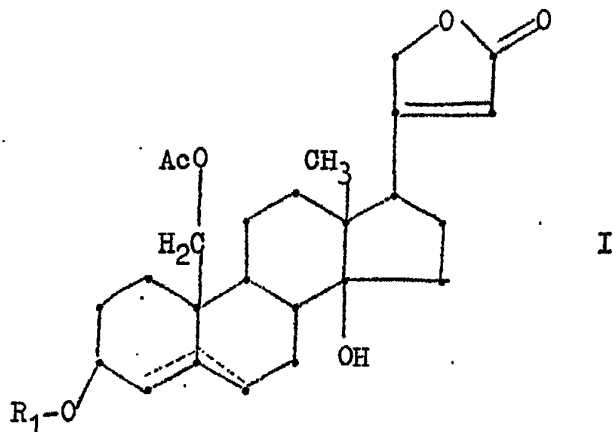


nº P 22 27 223.7 del 5 de Junio de 1972.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas δ^4/δ^5 -dehidrocardenolidas de la fórmula general I

5.

10.



15.

en la que

R_1 representa un radical de tetrahidropiranosilo o glucosilo sustituido o insustituido y

20.

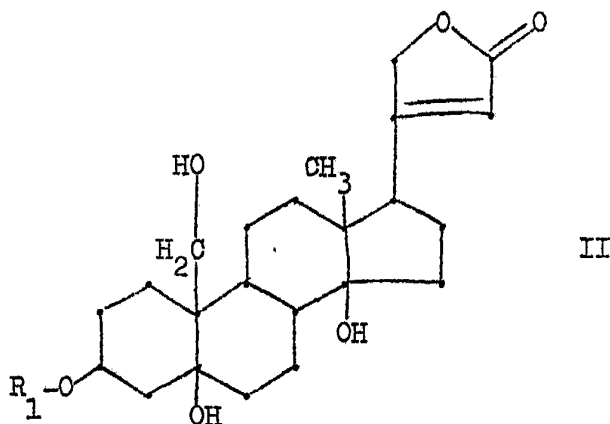
Ac represente un radical acetílico sustituido por un grupo de halógeno, metoxilo, etoxilo, propoxilo, ciano o carboalcoxilo o el radical acílico de un ácido carboxílico orgánico con 3 a 5 átomos de carbono, estando sustituido el radical acílico por halógeno, metoxilo, etoxilo o acetoxilo, caracterizado por tra-

25.

tar los compuestos de la fórmula II:



5.



10.

en la que

15.

R_1 tiene el significado indicado antes, con una cantidad equivalente o cantidades en exceso de un ortoéster de alquilo inferior de un ácido carboxílico, cuyo radical acílico tiene el significado del radical Ac antes indicado, en presencia de un ácido y en un disolvente orgánico inerte seguido de cetalización y/o alquilación y/o acilación de grupos hidroxílicos de R_1 , caso de estar presentes, y saponificación de grupos acetato de R_1 , caso de estar presentes.

20.

25.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración del catalizador de ácido está comprendida entre 0,1 y 1%.

3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de

415515

- 27 -

415515



ácido es, de preferencia, hidrato de ácido p-toluensulfónico.

5. 4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la concentración de ácido p-toluensulfónico está comprendida entre el 1 y el 10% del compuesto esteroidal.

10. 5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción está comprendida entre 0° y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

15. 6.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la saponificación de los grupos acetato se efectúa por medio de solución de KHCO_3 acuosometanólica o por medio de amoníaco metanólico.

7.- Procedimiento para la preparación de nuevas δ^4/δ^5 -dehidrocardenolidas.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 4 Junio 1973

p.a.

J. J. JAIME ISEERN

Firmado: JOSE L. MORA

fm.