

=5 JUN. 1975

COYD
436237

P.- 60.088

PL/Dr. Stm. El
4133 PH

-2 SET. 1976
CONCEDIDA
MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años

A nombre de DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT
VORFALS ROESSLER

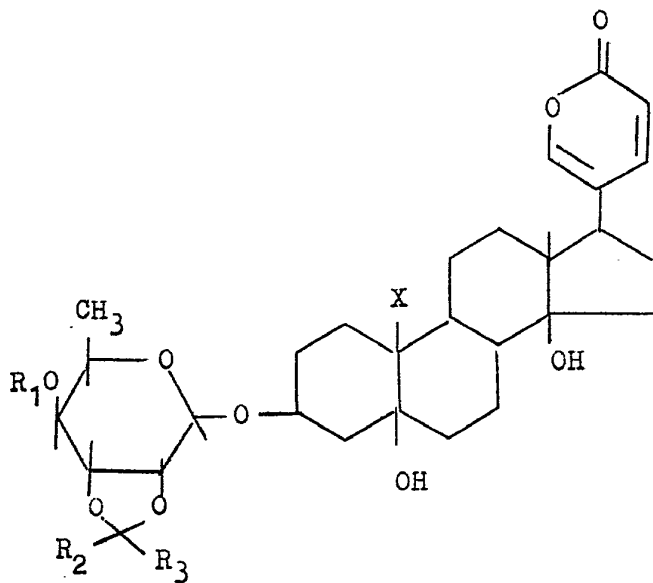
entidad alemana

establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),
República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE DESGLUCOSELEBRINA"

**POOR
QUALITY**

Por la DOS 1.493.274 son conocidos los derivados
de desglucohelebrina con la siguiente fórmula:

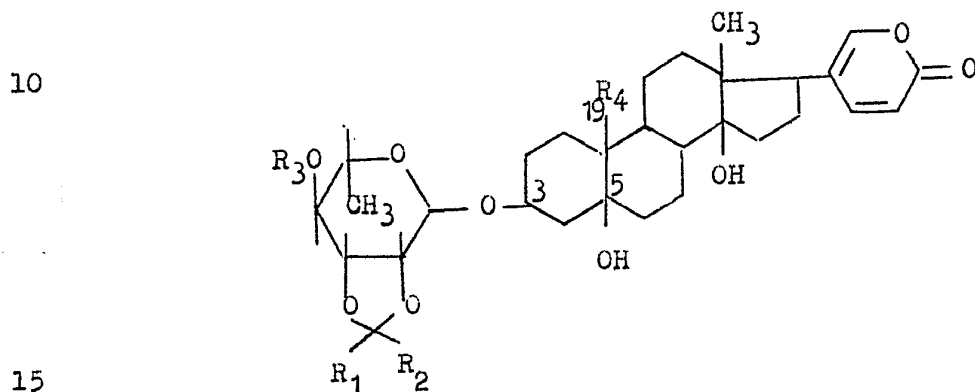


En esta fórmula R_1 significa el radical acetilo,
 X significa el grupo formilo o el grupo hidroximetilo, y
 R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan
átomos de hidrógeno, eventualmente radicales alcohilo sus-
tituidos con cloro, o conjuntamente con el átomo de carbo-

no contiguo, un anillo alicíclico de cinco a siete miembros.

Para estos compuestos no se indica ningún efecto farmacológico.

5 La invención se refiere a nuevos derivados de desglucohelebrina de la fórmula general I



en la que R_1 significa un radical acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo o alquini-
lo con 2 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo,
20 un grupo oxo, un grupo amino, un grupo alcoholamino o dialconilamino con radicales alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono,
25 un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o un gru-

po carboxi, un radical fenilo, bencilo, feniletilo, feniletenilo o feniletinilo o uno de los radicales fenilo, bencilo, feniletilo, feniletenilo o feniletinilo sustituidos en el núcleo fenílico por grupos hidroxilo, grupos amino, grupos monoalcoholamino o dialcoholamino con radicales alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro, grupos alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o átomos de halógeno,

10 R_2 significa hidrógeno, un grupo alqueno o un grupo alquino con 2 a 8 átomos de carbono, o un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono, que eventualmente puede estar sustituido también por un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo monoalcoholamino o dialcoholamino con radicales alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo feniletilo, o un grupo fenilo, bencilo o feniletilo que está sustituido en el núcleo fenílico con grupos hidroxilo, grupos amino, grupos monoalcoholamino o dialcoholamino con 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro, grupos alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o átomos de halógeno, pudiendo también estar intercambiados entre sí los radicales R_1 y R_2 ,

25

R₃ significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo ali-
fático con 1 a 6 átomos de carbono, un radical benzoilo,
un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un radi-
cal alcoxialcoholo, pudiendo constar cada uno de los ra-
5 dicales alcoxi y alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, o
un radical alcoxicarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono,
y
R₄ significa un grupo formilo o un grupo hidroximetilo,
y sus sales.

10 Los compuestos según la invención poseen valio-
sas propiedades farmacodinámicas. En especial actúan de
modo inótrupo positivo, manifestándose este efecto en es-
pecial en el caso de administración por vía oral o ente-
ral. Frente a los compuestos conocidos, los compuestos
15 según la invención poseen propiedades farmacológicas o
farmacéuticas más favorables.

Los radicales alcoholo, alquenilo y alquinilo
pueden ser de cadena recta o ramificada. Los radicales
alcoholo constan de preferencia de 1 a 4 átomos de carbo-
20 no, y los radicales alquenilo y alquinilo constan de pre-
ferencia de 3 a 5 átomos de carbono. Como átomos de haló-
geno entran en consideración flúor, cloro, y bromo, de
preferencia cloro y bromo.

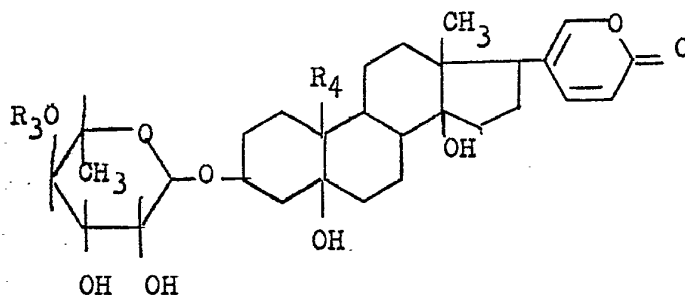
25 En el caso de los grupos alcoxi, de los grupos
monocalconilamino y dialcoholilamino, de los grupos acilo y

de los grupos carbalcoxi, se trata de preferencia de los que tienen radicales alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplo de radical acilo es: acetilo.

5 En el caso de que R_1 sea un radical acilo se trata en especial del radical acetilo. En el caso de que el grupo fenilo, bencilo, feniletilo, feniletenilo o feniletinilo esté sustituido en el núcleo fenílico, por lo general se trata en cada caso de uno a dos de los sustituyentes citados, de preferencia de un sustituyente.

10 La preparación de los compuestos según la invención se puede realizar haciendo reaccionar de modo en sí conocido un compuesto de la fórmula II

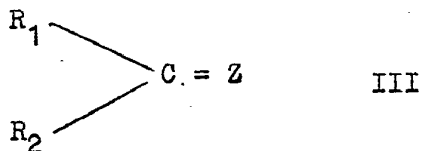
15



20

en la que R_3 y R_4 tienen los significados mencionados, con un compuesto de la fórmula III

25



en la que R_1 y R_2 tienen los significados antes dados, y Z significa un átomo de oxígeno o dos grupos alcoxi de bajo peso molecular, y haciendo reaccionar eventualmente los compuestos obtenidos en un disolvente, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos, con un compuesto de la fórmula $X-R_3$, en la que R_3 tiene los significados dados y X significa cloro, bromo o yodo, el radical benzoíloxi, un radical aciloxi alifático inferior (con 1 a 6 átomos de carbono), un radical fenilsulfooxi, un radical alcoholfenilsulfooxi o el grupo $-O(SO_2)_2$, y/o reduciendo un grupo formilo existente en la posición 19 para formar el grupo hidroximetilo.

Los compuestos obtenidos pueden ser transformados en sus sales.

Como compuestos de la fórmula III entran en consideración por ejemplo: acetal dietílico de aldehído pirúvico, acetal dietílico de N,N-dimetilformamida, acetal dietílico de aldehído aminoacético, acetal dietílico de aldehído metilaminoacético, acetal dietílico de aldehído dimetilaminoacético, acetal dietílico de aldehído 2-cloroacético, acetal dietílico de aldehído 2-bromoacético, acetal dietílico de aldehído 2-hidroxiacético, acetal dietílico de aldehído metoxiacético, acetal dietílico de aldehído 3-etoxipropiónico, acetal dietílico de aldehído 4-aminobutírico, acetal dietílico de aldehído 3-metoxi-

butírico, acetal dietílico de aldehído crotonico, cetal dietílico de metil-isopropenil-cetona, acetal dietílico de benzaldehído, acetal dietílico de 4-etoxibenzaldehído, acetal dietílico de 2-bromobenzaldehído, acetal dietílico de 2,3-dimetoxibenzaldehído, acetal dietílico de 3,4-dimetoxibenzaldehído, acetal dietílico de 4-dimetilaminobenzaldehído, acetal dietílico de 2-metoxibenzaldehído, acetal dietílico de 3-metoxibenzaldehído, acetal dietílico de 4-metilbenzaldehído, acetal dietílico de 3-hidroxibenzaldehído, acetal dietílico de 4-hidroxibenzaldehído, acetal dietílico de 4-nitrobenzaldehído, acetal dietílico de aldehído cinámico, cetal dietílico de bencil-metil-cetona, cetal dietílico de etil-bencil-cetona, cetal dietílico de acetofenona, cetal dietílico de propiofenona, cetal dietílico de 4'-amino-propiofenona, cetal dietílico de dimetilaminopropiofenona, cetal dietílico de 4'-metilpropiofenona, cetal dietílico de 4'-hidroxipropiofenona, cetal dietílico de benzofenona, cetal dietílico de 2-hidroxibenzofenona, cetal dietílico de 4-hidroxibenzofenona.

20

El compuesto de la fórmula III se emplea, por ejemplo, en exceso. Es favorable que la reacción se lleve a cabo en presencia de un catalizador ácido o de un agente de condensación. Como tales catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo, ácidos minerales en concen-

25

tración baja, ácidos sulfónicos, o ácidos de Lewis anhi-
dros, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido me-
tanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, eterato de tri-
fluoruro de boro, cloruro de hierro trivalente, cloruro
de zinc, sulfato de cobre anhidro, o también intercambia-
5 dores de cationes en la forma H^+ . Como intercambiadores
de cationes entran en consideración de preferencia inter-
cambiadores orgánicos. Después de transformación en la
forma H^+ por tratamiento con un ácido inorgánico fuerte,
10 el intercambiador se lava con un disolvente orgánico has-
ta quedar anhidro, y se seca. Después de terminada la
reacción, la mezcla de reacción se separa del intercambia-
dor por filtración con succión. De este modo se evita una
neutralización adicional de la mezcla de reacción, que en
15 ciertas circunstancias puede conducir a reacciones se-
cundarias incontrolables.

Por lo general, la reacción se lleva a cabo en
disolventes inertes en las condiciones de reacción, ta-
les como por ejemplo un alcohol alifático inferior, dioxo-
20 no, tetrahidrofurano o un hidrocarburo halogenado (cloro-
formo, tetracloruro de carbono). Asimismo el compuesto de
la fórmula III en exceso puede actuar simultáneamente co-
mo disolvente.

A veces es ventajoso añadir a la mezcla de reac-
25 ción la cetona o el aldehído en los que se basa el compues-

to III, en el caso de que se utilice un compuesto de la fórmula III en la que Z significa dos grupos alcoxi.

5 El procedimiento puede ser llevado a cabo a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente. En general entra en consideración un intervalo de temperaturas entre 15 y 90°C, de preferencia entre 40 y 75°C.

10 Para evitar el desdoblamiento por hidrólisis entre la helebrina y el radical de azúcar, la reacción debe ser llevada a cabo en un medio ampliamente anhidro. El progreso de la reacción se vigila del mejor modo con ayuda de un análisis por cromatografía en capa delgada. El tratamiento de la mezcla de reacción se realiza cuando ya no se detecta ninguna desglucohelebrina o sólo muy poca cantidad.

15 En el caso de cetales o acetales sensibles, fácilmente oxidables, el procedimiento se lleva a cabo de preferencia en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo bajo nitrógeno.

20 Después de terminada la reacción, se neutraliza el agente de condensación, y el compuesto de la fórmula III en exceso se separa por destilación, o se precipita el producto de reacción (por ejemplo por medio de éter, éter de petróleo, bencina, agua). A continuación el producto de reacción puede ser purificado, por ejemplo, por

25

cromatografía sobre gel de sílice.

En el caso en que los radicales R_1 y R_2 sean diferentes, son posibles dos compuestos isómeros, en los que los radicales R_1 y R_2 están intercambiados entre sí respecto a su disposición en el espacio. Eventualmente tales compuestos isómeros se forman simultáneamente durante la preparación, por lo que el producto final constituye una mezcla de dos de tales isómeros. En el caso de que se desee, tal mezcla puede ser separada de modo habitual. Por ejemplo, se logra la separación de los isómeros por cromatografía en capa delgada sobre placas terminadas de gel de sílice con indicador, siendo disuelta la mezcla de sustancias en un disolvente adecuado y aplicada en forma de banda. Como disolvente para la aplicación sobre las placas de gel de sílice entran en consideración, por ejemplo: alcoholes alifáticos inferiores, hidrocarburos halogenados inferiores con 1 a 4 átomos de halógeno (en especial átomos de cloro), éteres cíclicos (dioxano, tetrahydrofurano), ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores con alcoholes alifáticos inferiores, amidas de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores y del ácido carbónico, que eventualmente están sustituidas en el nitrógeno con radicales alcohilo inferiores (por ejemplo radicales metilo), así como mezclas de estos agentes. Como agente eluyente son adecuados, por ejemplo, mezclas de hidro-

carburos halogenados inferiores y alcoholes alifáticos inferiores, tales como por ejemplo, tetracloruro de carbono-
-n-butanol en la proporción (60-95) : (5-40), de preferencia
80:20, o de ésteres de ácidos carboxílicos inferiores y al-
5 coholes alifáticos inferiores, tales como por ejemplo ace-
tato de etilo-metanol en proporción (80-99): (1-20), de pre-
ferencia 98:2.

Después, las zonas separadas son identificadas en
luz ultravioleta y desprendidas por rascado de las placas.
10 Las sustancias separadas se pueden extraer del gel de síli-
ce, por ejemplo con ayuda de los disolvente antes citados.
Por ejemplo se puede utilizar una mezcla de cloroformo y
metanol, de preferencia en la proporción 1:1. Los extractos
son concentrados a sequedad y los residuos disueltos en un
15 disolvente adecuado (como se ha indicado anteriormente; o
también en un hidrocarburo aromático, tal como benceno,
eventualmente sustituido con halógeno o metilo) y precipita-
dos (por ejemplo, por medio de éter de petróleo).

Por la reacción con compuestos de la fórmula
20 $X-R_3$ se introduce eventualmente el radical R_3 . En el caso
de estos compuestos según la fórmula $X-R_3$ se trata, por ejem-
plo, de halogenuros de ácido o de anhídridos de ácido, ta-
les como por ejemplo anhídridos de ácido de los ácidos ali-
fáticos inferiores con 1 a 6 átomos de carbono, bromuros o
25 cloruros de ácido de los ácidos grasos alifáticos con 1 a 6

átomos de carbono, el anhídrido de ácido benzoico, un halogenuro de ácido benzoico, cetenas alifáticas con 2 a 6 átomos de carbono, anhídridos mixtos de ácidos alifáticos con 1 a 6 átomos de carbono y un monoéster de ácido carbónico con 1 a 6 átomos de carbono, halogenuros de alcohol con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden contener también un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, o sulfatos de dialcohol con ambos radicales alcohol con 1 a 6 átomos de carbono. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente o un agente de suspensión (por ejemplo alcoholes, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno), por ejemplo a temperaturas entre 20 y 120°C. Eventualmente es favorable la presencia de un agente fijador de ácidos. Como agente fijador de ácidos entran en consideración, por ejemplo: bases inorgánicas u orgánicas terciarias, tal como óxido de bario, hidróxido de bario, óxido de plata, dimetilanilina, piridina. Eventualmente la base orgánica puede ser también al mismo tiempo disolvente.

La reducción del grupo formilo (R_4) de los derivados de la desglucohelebrina para formar los correspondientes compuestos de metilol se logra, de modo en sí conocido, con hidruros de metales o con hidruros complejos de metales, tales como hidruro de sodio, borohidruro de sodio o tri-butoxi terciario hidruro de aluminio y litio

en un disolvente. Se prefiere, por ejemplo, la reducción con borohidruro de sodio en un disolvente miscible con agua, tal como dioxano o tetrahidrofurano. Como intervalo de temperaturas para la reducción entran en consideración por ejemplo: 0 a 70°C, de preferencia 0 a 25°C.

Muestran efectos favorables por ejemplo los compuestos en los que R₃ y R₄ tienen los significados dados, y R₁ y R₂ son iguales o diferentes, y son hidrógeno, un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, en especial con 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquenilo con 2 a 8, en especial 2 a 6, átomos de carbono, grupos alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, en especial 3 a 4 átomos de carbono, el grupo bencilo, el grupo feniletilo, el grupo feniletenilo o el grupo feniletinilo (en este caso están excluidos los compuestos en los que R₁ y R₂ son simultáneamente hidrógeno o grupos alcohilo).

Ejemplo 1

3 β -(2',3'-buten-(2)-iliden-(1)-α -L-ramnósido)-5 β ,

14 β -dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienolida

3 g de desglucohelebrina se calientan a 50 a 55°C durante 2 horas, con agitación, en 40 ml de dioxano y 20 ml de cloroformo, con 10 ml de acetal dietílico de aldehído crotonico en presencia de 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico. Después se añaden 0,2 ml de piridina, se destila

el disolvente en vacío y el residuo se trata con éter isopropílico. Se obtienen 3 g de producto bruto que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice. La elución con cloroformo/metanol/agua (1950 : 45 : 5) proporcionó 1,8 g de sustancia homogénea del título, que se recristaliza en 120 ml de etanol al 90 por ciento. Rendimiento 0,5 g; punto de fusión 236 a 237°C.

Ejemplo 2

10 $3\beta\text{-}\{2',3'\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}(3\text{-etoxi})\text{-propiliden-(1)}\}_7\text{-}\alpha\text{-L-ramnósido}\}$
 $-5\beta,14\beta\text{-dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienolida.}$
2,8 g de desglucohelebrina se calientan a 55 a 60°C durante 4 horas con agitación, en 150 ml de dioxano, con 25 g de acetal dietílico de aldehído 3-etoxipropiónico y 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico. Se añaden 0,2 ml de piridina, el disolvente se separa por destilación en vacío, y el concentrado se cromatografía sobre una columna de gel de sílice. (Gel de sílice M, Gebr. Herrmann, Köln-Ehrenfeld). Se eluye con cloroformo/metanol (98-2). Se obtiene 450 mg de sustancia del título, que se disuelve en benceno y se precipita con bencina de petróleo. Rendimiento: 410 mg; punto de fusión 131°C.

Ejemplo 3

25 $3\beta\text{-}\{2',3'\text{-}\overline{\text{T}}\text{-fenilbutiliden-(2)}\}_7\text{-}\alpha\text{-L-ramnósido}\}$ -5 β ,

14 β -dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienolida.

60 g de desglucohelebrina se calientan a 55°C durante 4 horas con agitación, en 1,5 l de dioxano, con 200 ml de cetal dietílico de etil-bencil-cetona y 100 ml de etil-
5 -bencil-cetona en presencia de 2 g de ácido p-toluenosulfónico. Después se añaden 4 ml de piridina y el disolvente se separa por destilación en vacío. El producto bruto se precipita a partir del concentrado con como máximo 10 l de bencina de petróleo. Se obtienen unos 100 g de producto bruto, que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (2 kg de gel de sílice M, Gebr. Herrmann, Köln-Ehrenfeld). La elución se realiza con cloroformo/metanol (99 : 1).

Se obtienen unos 37 g de sustancia, que se disuelven en 250 ml de benceno y se precipitan con 3 l de bencina de petróleo. El producto así obtenido (37 g), de punto de fusión 143 a 145°C, se amplía como una mezcla de dos isómeros, que se diferencian uno de otro porque los dos radicales R₁ y R₂ están intercambiados entre sí. Esta mezcla puede ser separada, por ejemplo, en las dos sustancias puras, como sigue:

20 Separación de isómeros de la mezcla obtenida según el ejemplo 3.

Con el Autoliner (Desaga) se aplican sobre placas terminadas para la cromatografía en capa delgada (Merck, gel de
25

sílice F-254, espesor de capa 0,5 mm, tamaño 20 x 20 cm) en cada caso 20 mg de la mezcla de isómeros disueltos en 2 ml de cloroformo-metanol (95 : 5) por placa.

5 Como agente eluyente sirve tetracloruro de carbono-n-butanol en la proporción 80 : 20. Las zonas separadas se identifican en luz ultravioleta y después se desprenden por rascado de las placas. Del gel de sílice se pueden extraer las sustancias con cloroformo-metanol (50 : 50).

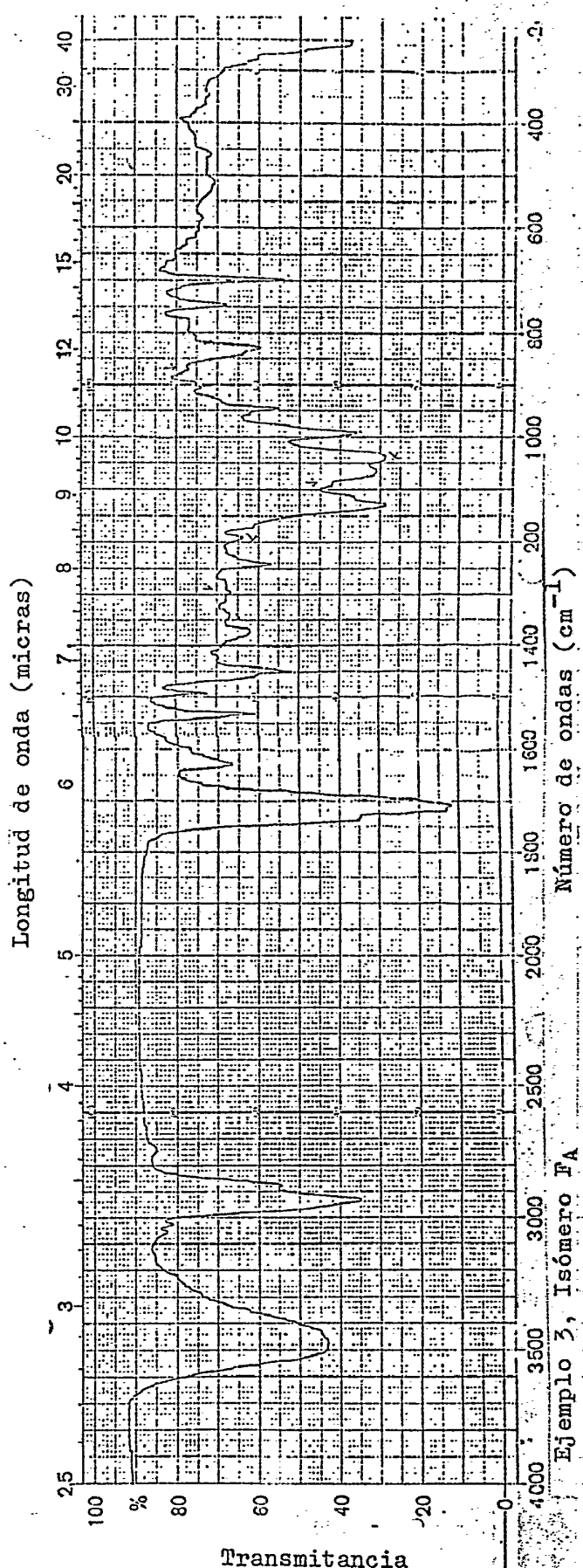
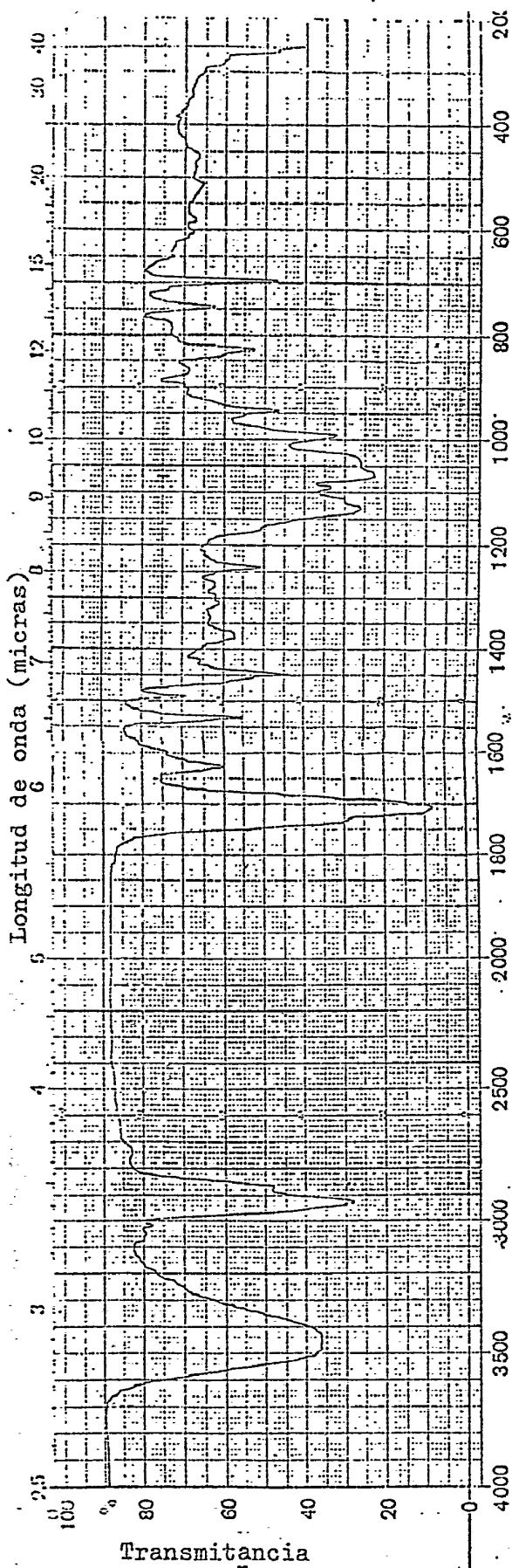
10 Después de la concentración de los extractos hasta sequedad, los residuos se disuelven en un poco de benceno caliente y las sustancias A y B se precipitan con bencina de petróleo, se filtran con succión y se secan.

Uno de los isómeros (F_A) funde a 143-145°C, y el otro (F_B) funde a 139°C.

15 Absorción de UV: Ambos isómeros poseen un máximo a 300 nm (en metanol).

20 Absorción de IR: Bandas aromáticas a 3.050, 3.030, 745 y 695 cm^{-1} , bandas de carbonilo de aldehído a 1710 cm^{-1} y bandas de carbonilo de lactona a 1740 cm^{-1} , bandas de doble enlace C,C a 1618 cm^{-1} .

25 Ambos isómeros muestran diferencias sólo en la estructura fina en el intervalo entre 1030 cm^{-1} y 1340 cm^{-1} (véase la figura de los espectros).



Ejemplo 4

3 β -{ 4'-acetil-2',3'-[7-fenilbutiliden-(2)]-7- α -L-ramnósido } -5 β , 14 β -dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienolida.
6,9 g de 3 β -{ 2',3'-[7-fenilbutiliden-(2)]-7- α -L-ramnósido }-5 β ,14 β -dihidroxi-19-oxo-5 β -bufa-20,22-dienolida
5 se disuelven en 30 ml de piridina, y la solución se mezcla con 20 ml de anhídrido acético. Después de dejarlo en reposo durante la noche a temperatura ambiente, el producto bruto se precipita con 500 ml de agua. El producto
10 bruto se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (gel de sílice L. Gebr. Herrmann, Köln-Ehrenfeld). La elución de la sustancia del título se logra con cloroformo/metanol (99 : 1).
La sustancia se disuelve en benceno y se precipita con
15 bencina de petróleo.
Rendimiento: 1,4 g; P.F. 132 a 135°C.

Ejemplo 5

3 β -{ 2',3'-[7-(3-metoxi)-butiliden-(1)]-7- α -L-ramnósido }-5 β ,14 β -dihidroxi-19-oxo-bufa-20,22-dienolida.
20 2,8 g de desgluconehebrina se calientan a 55°C durante 4 horas con agitación, en 150 ml de dioxano, con 25 ml de acetal dimetílico de aldehído-3-metoxibutírico en presencia de 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico. Después se añaden
25 0,2 ml de piridina, y el disolvente se separa por des-

tilación en vacío. El producto bruto se precipita a partir del concentrado con bencina de petróleo y se cromatografía dos veces en una columna de gel de sílice (gel de sílice M, Gebr. Herrmann, Köln-Ehrenfeld). La elución se realiza con cloroformo/metanol (85:15). La sustancia del título se disuelve en benceno y se precipita con bencina de petróleo.

Rendimiento: 400 mg; P.F. 138 a 140°C.

10 Ejemplo 6

3β - { 2',3'-[2-acetoetiliden-(1)-7 α -L-ramnósido] } -5 β ,
14 β -dihidroxi-19-oxo-bufo-20,22-dienolida.

15 2,8 g de desgluconelebrina se calientan a 55°C durante 4 horas con agitación, en 150 ml de dioxano, con 20 ml de acetal dietílico de acetoacetaldehído en presencia de 200 mg de ácido p-toluenosulfónico.

Se añaden 0,4 ml de piridina, y el disolvente se separa por destilación en vacío. El concentrado se disuelve en un poco de cloroformo y se cromatografía dos veces sobre una columna de gel de sílice (gel de sílice M, Gebr. Herrmann, Köln-Ehrenfeld). La sustancia del título se eluye con cloroformo/metanol (95:5). La sustancia se disuelve en benceno caliente, y se precipita con bencina de petróleo.

25 Rendimiento: 515 mg; P.F. 145 a 148°C.

Ejemplo 7

3β -{4'-butiriloxi-2',3'-[7-fenilbutiliden-(2)]- α -1-ramnósido}-5,14-dihidroxi-19-oxo-5 β -bufa-20,22-dienolida

2,31 g (0,0033 moles) de 3β -{2',3'-[7-fenilbutiliden-(2)]- α -ramnósido}-5,14-dihidroxi-19-oxo-5 β -bufa-20,22-dienolida se agitan en 20 ml de piridina con 10 ml de anhídrido de ácido butírico durante 1 hora a temperatura ambiente y se hierven a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se concentra en vacío ; se cromatografía dos veces sobre gel de sílice. Se eluye con cloroformo-metanol (9:2). Las fracciones limpias en la cromatografía en capa delgada se reúnen y se concentran a sequedad bajo vacío. La sustancia del título se disuelve en cloroformo y se precipita con éter de petróleo.

Rendimiento: 0,2 g

P.F. 119°C.

Ejemplo 8

3β -[2',3'-(1,3-difenilisopropiliden)- α -1-ramnósido]-5,14-dihidroxi-19-oxo-5 β -bufa-20,22-dienolida

2,8 g (0,005 moles) de mesglucocolebrina se suspenden en 75 ml de dioxano, ; después de la adición de 15 ml de cetal dietílico de dibencilcetona y de 100 mg de ácido p-tolueno-sulfónico se agitan durante 4 horas a 60°C.

Después se añaden 0,2 ml de piridina y se concentra en vacío

y se cromatografía dos veces sobre columnas de gel de sílice. Se eluye con cloroformo-metanol (95:5).

Las fracciones reunidas se concentran a sequedad en vacío, el residuo se disuelve en un poco de benceno caliente y se precipita con éter de petróleo.

Rendimiento: 0,3 g

P.F. 141-142°C,

Ejemplo 9

10 3(β-2',3'-(difenilformiliden)-α-L-ranósido)-5,14-dihidroxi-19-oxo-5β-bufa-20,22-dienolida.

2,8 g (0,005 moles) de desglucohelebrina, 15 g de cetal dietílico de benzofenona y 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico se agitan en 75 ml de dioxano durante 5 horas a

15 60°C. El curso de la reacción se vigila por cromatografía en capa delgada. Después de terminada la reacción se añaden 0,2 ml de piridina, la solución se concentra en

vacío, y el producto bruto se precipita con éter. La purificación se realiza por dos cromatografías sobre columnas de gel de sílice con cloroformo-metanol (98:2) como agente eluyente. Las fracciones limpias se reúnen y se concentran a sequedad. El residuo se disuelve en benceno y la sustancia del título se precipita con éter de petróleo.

25 Rendimiento: 0,5 g.

P.F. 172-174^oC.

La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Austria, el 3 de Abril de 1.974, bajo el Núme-
ro A 2755/74, se acoge a los beneficios del Artículo 51
5 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

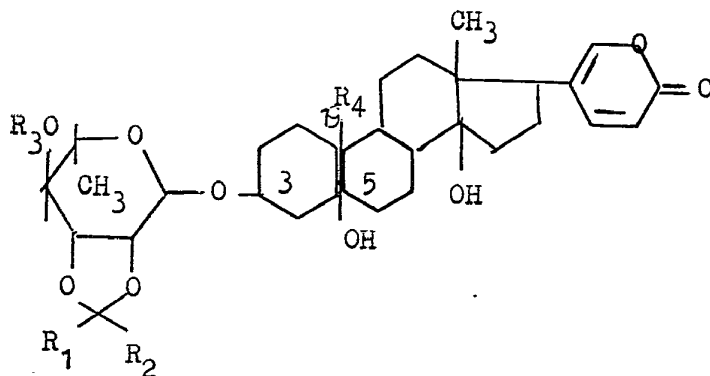
15

Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1^a.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de desglucohelebrina de la fórmula general

25



5

10

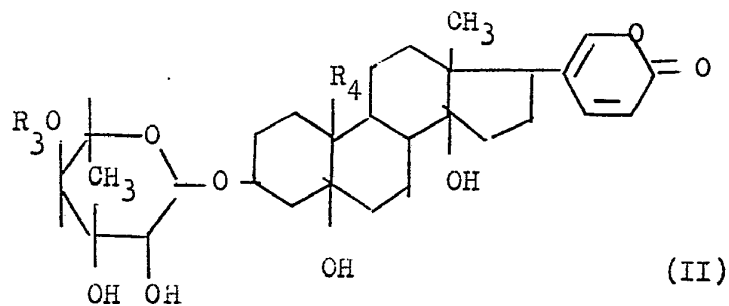
15

20

25

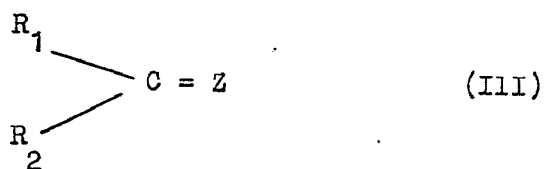
en la que R_1 es un radical acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo o un radical alquinilo con 2 a 8 átomos de carbono, un radical alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo amino, un grupo alcoholamino o dialcoholamino con radicales alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo carboxi, un radical fenilo, bencilo, feniletilo, feniletenilo o feniletinilo o un radical fenilo, bencilo, feniletilo, feniletenilo o feniletinilo sustituido en el núcleo fenílico con grupos hidroxilo, grupos amino, grupos monoalcoholamino o dialcoholamino con radicales alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro, grupos alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o átomos de halógeno; R_2 es hidrógeno, un grupo alquenilo o alquinilo con 2 a 8 átomos de carbono o un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono,

que eventualmente puede también estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo monoalcohilamino o dialcohilamino con radicales alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo feniletilo, o un grupo fenilo, bencilo, o feniletilo que está sustituido en el núcleo fenílico por grupos hidroxilo, grupos amino, grupos monoalcohilamino o dialcohilamino con 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro, grupos alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o átomos de halógeno, pudiendo también estar intercambiados entre sí los radicales R_1 y R_2 ; R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical acilo alifático con 1 a 6 átomos de carbono, un radical benzoilo, un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoxialcoholo, pudiendo constar cada uno de los radicales alcoxi y alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical alcoxicarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono; y R_4 significa un grupo formilo o un grupo hidroximetilo, y sus sales, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



en la que R_3 y R_4 tienen los significados mencionados, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

10



15

en la que R_1 y R_2 tienen los significados dados y Z significa un átomo de oxígeno o dos grupos alcoxi de bajo peso molecular, y eventualmente los compuestos obtenidos se hacen reaccionar en un disolvente, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos, con un compuesto de la fórmula $X-R_3$, en la que R_3 tiene los significados dados y X significa cloro, bromo o yodo, el radical benzoíloxi o un radical aciloxi alifático inferior (con 1 a 6 átomos de carbono), un radical fenilsulfooxi, un radical alcoholifenilsulfooxi o el grupo $-O(SO_2)_{\frac{1}{2}}$, y/o se reduce un grupo formilo

20

25

existente en la posición 19 para formar el grupo hidroximetilo.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general 1, en la que R_3 y R_4 tienen los significados dados y R_1 en un radical bencilo, feniletilo, feniletenilo o feniletinilo o un radical alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, o un radical alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, y R_2 significa hidrógeno, un radical alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono o un radical alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos obtenidos se transforman en las sales.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de desgluconelebrina.

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

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 19 SET. 1975

P.A.

Fernando de ~~Castro~~
Por Poder.

16.9.75/RTA.-