

439235

P.- 60.775

R.15.158/H

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

Clas. Int. 2019	C07D//A61K
-----------------	------------

A nombre de LAEVOSAN-GESELLSCHAFT MBH & CO KG

entidad austriaca

establecida en Estermannstrasse 17, Linz, Austria

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BUFADIENOLID-ETERES Y BUFATRIENOLID-ETERES"

Prioridad: Austria, 9 de Julio de 1974, nº A 5662/74.

7.7.75

- 1 -

POOR
QUALITY

Es sabido que la resorción oral de cardioglicósidos es afectada de modo favorable por bloqueo de uno o varios grupos hidroxilo mediante acilación, formación de cetal o eterificación. De estos tipos de reacción la eterificación se mostró como especialmente favorable tanto en la serie de las cardenolidas como también de las bufadienolidas. En ambas clases de compuestos se conocen en la bibliografía numerosos ejemplos de estos derivados de cardioglicósidos que se acaban de mencionar.

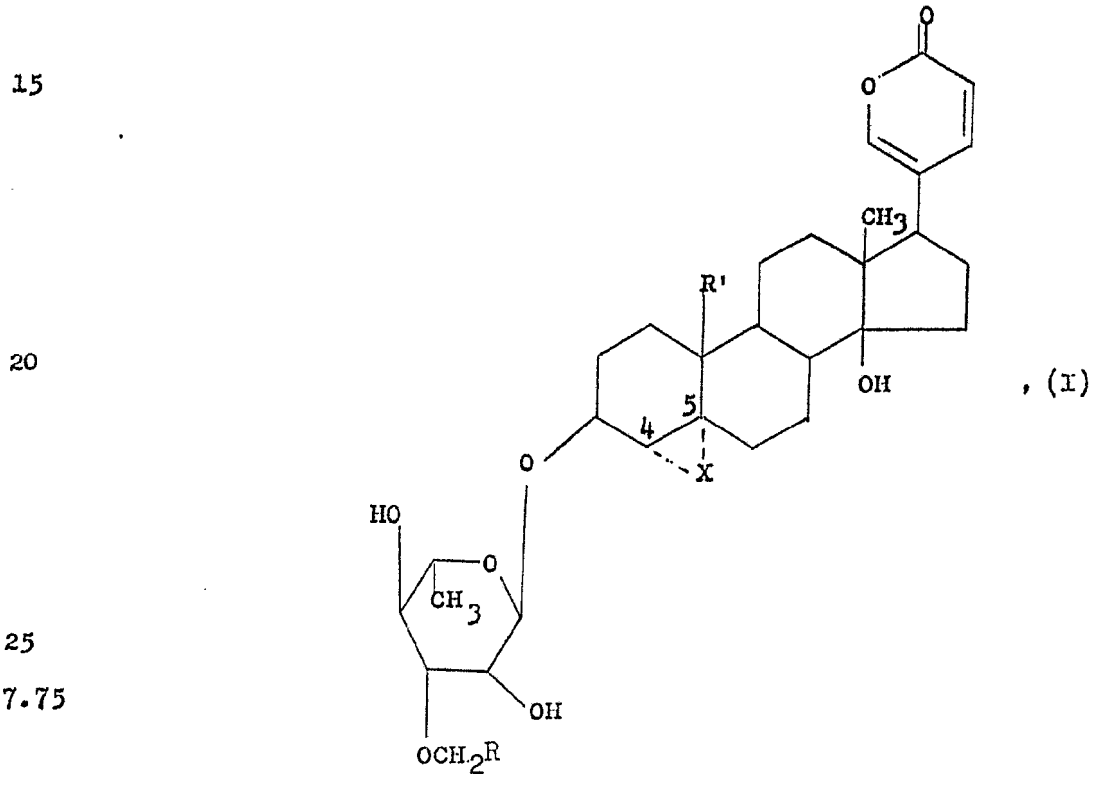
Así, en la serie de las cardenolidas se preparó, tanto a partir del helveticósido como también del helveticosol, el 3',4'-dimetiléter (memoria de patente austriaca 274.247, Boehringer Mannheim Ges.m.b.H.), la 3'- y 4'-O-metildigoxina (memoria de patente austriaca 302.544, memoria de patente canadiense 909.207, memoria de patente de los Estados Unidos 3.538.078), el acovenosid-A-2'- y 4'-monoalcoholéter (DT-OS 1.905.725, Boehringer Mannheim Ges.m.b.H.). Como agentes de alcoholación se utilizaron en estas patentes mencionadas halogenuros de alcoholo, sulfatos de dialcoholo en presencia de bases débiles, o un diazoalcano en presencia de catalizadores débilmente acidificantes.

En la serie de las bufatrienolidas se prepararon los 4,20,22-bufatrienolid-ramnósido-éteres (memoria de patente británica 1.266.251) y el 3-metiléter de la 3-hidro

xi-4,5-epoxi-14-hidroxi-bufa-20,22-dienolida (DT-OS 2.132.488)
así como 4,5-epoxiésteres de cardenolid-agliconas y bufadienolid-agliconas (Knoll AG, DT-OS 2.132.489).

5 En el caso de las bufadienolidas y bufatrienolidas se utilizaron exclusivamente halogenuros de alcoholo en presencia de una base en un disolvente inerte. En este caso se obtiene siempre una mezcla de los diferentes monoalcohiléteres y dialcohiléteres, que sólo puede ser purificada mediante el costoso procedimiento de un reparto según
10 Craig o mediante cromatografía en columna.

El presente invento se refiere por lo tanto a un procedimiento para la preparación de bufadienolid-ésteres y bufatrienolid-ésteres de la fórmula general



5 en donde X representa un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 o un grupo epóxido, R' es un grupo metilo, formilo o metilol, y R es hidrógeno; un radical alcoñilo recto o ramificado con 1 a 16 átomos de carbono; un radical alquenilo recto o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono; un radical etinilo; un grupo alcoxi recto o ramificado con 2 a 11 átomos de carbono; un radical cicloalifático, en que el grupo CH₂ que está suspendido de R forma con dicho radical R un anillo de 6 a 12 átomos de carbono; un radical aromático o alifático-aromático tal como por ejemplo un radical fenilo, fenilmetilo, 2-feniletilo o 3-fenilpropilo; radicales dialcohilaminoalcoholo rectos o ramificados con 1 a 7 átomos de carbono, siendo terciario el nitrógeno y pudiendo llevar dos radicales alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono; pudiendo estar sustituidas en cada caso las cadenas alifáticas rectas o ramificadas con heterociclos que contienen nitrógeno u oxígeno, tales como, por ejemplo, grupos piridino, piperazino, pirrolidino, furilo, tetrahidrofurilo o morfolino, o con halógeno tal como cloro o bromo; en que, cuando X significa un doble enlace y R' significa un grupo metilo, R no puede ser ningún átomo de hidrógeno; los cuales compuestos son nuevos, con las siguientes excepciones: R' = metilo, X = doble enlace, R = alcoholo con 4 ó 5 átomos de carbono; R' = formilo, X = doble enlace, R = H ó alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono.

7.7.75

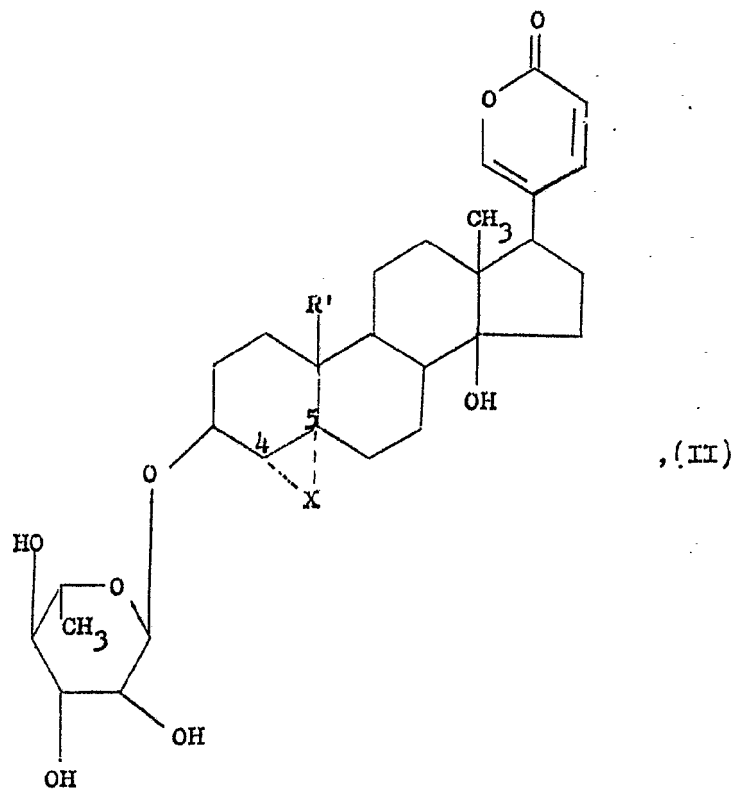
Sorprendentemente se ha mostrado ahora que se obtienen los antedichos 3'-ésteres con un rendimiento mayor de 90%, si se hace reaccionar un bufadienolid-glicósido o bufatrienolid-glicósido de la fórmula general

5

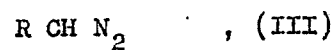
10

15

20



en donde X y R' tienen los significados antedichos, con un diazoalcano de la fórmula general



25

en donde R tiene los significados antedichos, en un disolven-

7.7.75

te inerte y en presencia de un catalizador débilmente ácido.

5 Compuestos de la fórmula general (I), en donde
R' significa un grupo metilo, X significa un doble enlace
y R significa un grupo alcoholilo con 4 ó 5 átomos de carbono,
o bien R' representa un grupo formilo, X representa un
doble enlace y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo
10 alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, son conocidos de
la memoria de patente austriaca 299.456; no obstante, de
acuerdo con esta publicación se propone para su preparación
un procedimiento en el cual resulta una mezcla de los diferentes
ésteres, que después deben ser separados entre sí por
15 cromatografía en columna. El rendimiento máximo es, de
acuerdo con los ejemplos, de aproximadamente 58%. A diferencia
de ello, el procedimiento de acuerdo con el invento
proporciona los deseados monoéteres de manera directa y selectiva
con un rendimiento de aproximadamente 90% de la
teoría.

20 Preferiblemente, en calidad de disolvente se
utiliza uno con una elevada constante dieléctrica tal como
por ejemplo acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano,
dimetilformamida, dioxano o una mezcla de estos disolventes.
Como catalizador débilmente ácido entran en consideración,
por ejemplo, cloruro de hierro trivalente en éter, dietilato
25 de trifluoruro de boro, ésteres de ácido bórico, cloruro

de aluminio en éter, isopropilato de aluminio, ácido para-toluenosulfónico, ácido polifosfórico en éter y trióxido de arsénico, pero preferiblemente ácido bórico o ácido metabórico en dioxano. Se han mostrado como especialmente ventajosos en esta reacción acetonitrilo en calidad de disolvente y ácido bórico en dioxano en calidad de catalizador. En este caso el dioxano ha de ser considerado sólo como agente favorecedor de la disolución para el ácido bórico. En el caso de las epoxibufadienolidas, más difícilmente solubles, se pueden utilizar también mezclas de acetonitrilo y tetrahidrofurano en calidad de disolvente. En cuanto a la cantidad del catalizador es favorable, tal como por ejemplo en el caso del ácido bórico, emplear desde una décima parte hasta una quinta parte de la cantidad molar del glicósido empleado. En el caso de utilizarse menores cantidades de catalizador empeora el rendimiento, y mayores cantidades no lo mejoran.

La reacción de la bufatrienolida para formar la epoxibufadienolida se puede efectuar de manera ya conocida (memoria de patente austriaca 280.487) antes o después de la alcoholación, haciendo reaccionar el glicósido en un disolvente inerte a la temperatura ambiente con un perácido orgánico tal como ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido monoperftálico o ácido meta-cloroperbenzoico.

La reacción se lleva a cabo convenientemente a

aproximadamente 20°C, y en el caso de los diazoalcanos, más inertes para reaccionar, es ventajoso aumentar la temperatura a aproximadamente 30°C. En general pueden utilizarse temperaturas de 10 a 30°C.

5

La alcoholilación con diazoalcanos es específica en dos aspectos: en primer término, en el caso de esteroi deglicósidos del tipo de ramnósidos sólo se efectúa alcoholilación en posición 3', y en segundo término durante la alcoholilación no es atacado el anillo epóxido, lo cual es sorprendente, toda vez que es sabido que en el caso de epóxidos el anillo es abierto por reactivos electrófilos. Por otro lado, también es digno de mención el hecho de que en el caso de bloqueo en 2', 3' de la ramnosa, tal como ocurre con los cetales, no es atacado el grupo hidroxilo en posición 4', que todavía está libre. Esta reacción es específica por lo tanto para una monoalcoholilación en posición 3' de la ramnosa y no puede alcanzarse con esta elevada selectividad mediante halogenuros de alcoholilo y catalizadores básicos. La aglicona no es eterificada en esta reacción.

10

15

20

Glicósidos con otro monosacárido diferente de la ramnosa proporcionan en esta reacción una multiplicidad de productos de alcoholilación, que son muy difíciles de separar entre sí.

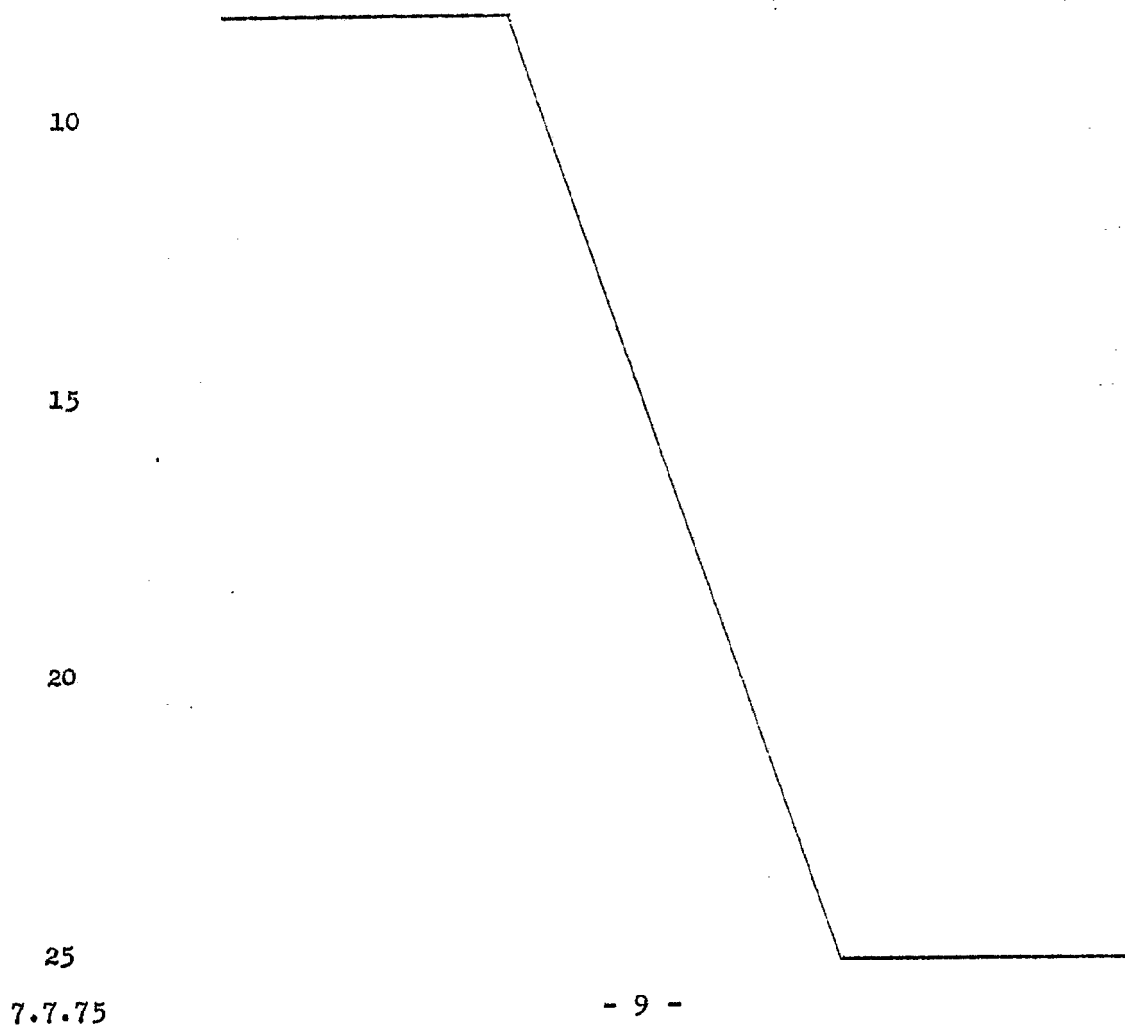
25

La constitución de los ramnosido-glicósidos alcoholilados puede ser determinada inequívocamente por vía

7.7.75

química mediante la reacción con peryodato y la cetalización, y es confirmada por los espectros de RMN.

5 Por otro lado, también los alcoholéteres homólogos muestran diferencias típicas en el valor de Rf en la cromatografía en capa delgada, de manera que con una longitud de cadena determinada del radical alcohol se puede asociar un determinado valor de Rf.



7.7.75

Tabla I

Propiedades físico químicas.

Ejemplo	Sustancia	Fórmula	Punto de fusión °C	Valor de Rf en el eluyente Etilmetilcetona-tolueno-agua-metanol-ácido acético glacial 70/20/6/5/2	Acetato de etilo saturado con agua.
-	3β-0-(α, L-ramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₀ H ₄₂ O ₉	235-240	0,27	0,11
1	3β-0-(α, L-3'-metilramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₁ H ₄₄ O ₉	220-232	0,35	0,23
2	3β-0-(α, L-3'-etilramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₂ H ₄₆ O ₉	136-143	0,55	0,35
3	3β-0-(α, L-3'-propilramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₃ H ₄₈ O ₉	230-255	0,62	0,49

Tabla I (continuación)

Propiedades físico químicas.

Ejemplo	Sustancia	Fórmula	Punto de fusión °C	Valor de Rf en el eluyente
4	3β-0-(α, L-3'-butilramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₄ H ₅₀ O ₉	245-260	Etilmetilcetona-tolueno-agua-metanol-ácido acético glaciale 70/20/6/5/2
5	3β-0-(α, L-3'-pentilramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₅ H ₅₂ O ₉	250-256	0,65
-	3β-0-(α, L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	226-228	0,70
6	3β-0-(α, L-3'-etilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	C ₃₂ H ₄₆ O ₈	199-207	0,36
7	3β-0-(α, L-3'-propilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	C ₃₃ H ₄₈ O ₈	115-124	0,60
				0,61
				0,55

Tabla I (Continuación)

Propiedades físico químicas.

Ejemplo	Sustancia	Fórmula	Punto de fusión °C	Valor de Rf en el eluyente
8	3β-0-(α, L-3'-butilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienólida	C ₃₄ H ₅₀ O ₈	135-141	Etilmetilcetona-tolueno-agua-metanol-ácido acético glacial 70/20/6/5/2
9	3β-0-(α, L-3'pentilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienólida	C ₃₆ H ₅₂ O ₈	147-153	0,69
14	3β-0-(α, L-3'-(2"-metoxietil)-ramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienólida	C ₃₃ H ₄₈ O ₁₀	215-221	0,75
12	3β-0-(α, L-3'-(3"-metoxipropil)-ramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienólida	C ₃₄ H ₅₀ O ₁₀	225-240	0,42
30	3β-0-(α, L-3'-(propin-3"-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienólida	C ₃₃ H ₄₈ O ₈	170-175	0,52
				0,70
				0,65

Tabla I (continuación)

Propiedades físico químicas.

Ejemplo	Sustancia	Fórmula	Punto de fusión °C	Valor de Rf en el eluyente
31	3β-0- $\sqrt{\alpha}$, L-3'-(3"-bromopropil)-ramnósido-14β-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	C ₃₃ H ₄₇ O ₈ Br	180-185	Etilmetilcetona-tolueno-agua-metanol-ácido acético glacial 70/20/6/5/2
32	3β-0- $\sqrt{\alpha}$, L-3'-(2"-cloroetil)-ramnósido-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₂ H ₄₅ O ₉ Cl	210-215	0,55
33	3β-0- $\sqrt{\alpha}$, L-3'-(3"-bromopropil)-ramnósido-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida.	C ₃₃ H ₄₇ O ₉ Br	220-225	0,47
34	3β-0- $\sqrt{\alpha}$, L-3'-(alilramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₃ H ₄₆ O ₉	192-197	0,63
35	3β-0- $\sqrt{\beta}$, L-3'-(3"-fenilpropil)-ramnósido-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₉ H ₅₂ O ₉	225-230	0,52

Tabla I (continuación)
Propiedades físico químicas.

Número Ejemplar	Sustancia	Fórmula	Punto de fusión °C	Valor de Rf en el Ettilmetilcetona- tolueno-agua-metanol-ácido acético glacial 70/20/6/5/2	Acetato de etilo saturado con agua.
36	3β-0-3'-(3"-fenilpropil)-ramnósido]-14β-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	C ₃₉ H ₅₂ O ₉	165-170	0,62	0,60
37	3β-0-2α, L-3'-(1", 3"-dimetil-n-pentil)-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	C ₃₇ H ₅₆ O ₈	240-245	0,75	0,65
38	3β-0-2α, L-3'-(1", 3"-dimetil-n-pentil)-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-20, 22-dienolida	C ₃₇ H ₄₆ O ₉	255-260	0,72	0,70
39	3β-0-2α, L-(3'-metilramnósido)-14, 19-dihidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida.	C ₃₁ H ₄₂ O ₉	168-172	0,55	0,42
40	3β-0-2α, L-(3'-etilramnósido)-14, 19-dihidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	C ₃₂ H ₄₄ O ₉	170-176	0,61	0,58

La preparación de los diazoalcanos ha sido descrita detalladamente en la bibliografía (Houben-Weyl volumen X/4, páginas 482 hasta 610) y no se va a explicar con mayor detalle en la parte práctica.

5

Los nuevos compuestos muestran en comparación con las sustancias de partida una actividad cardíaca aumentada, siendo mejorada sobre todo la resorción oral, y es digno de mención el hecho de que la actividad aumenta primero al crecer la longitud de cadena del alcoholéter y después permanece constante, a pesar de que se hace menor la toxicidad.

10

En la siguiente Tabla se indican las actividades cardíacas en mg/kg en un cobaya, así como la resorción enteral en un gato.

15

20

25

7.7.75

7.7.75

Tabla 2.

Datos farmacológicos

Ejemplo	Sustancia	Toxicidad aguda DL 100 mg/kg co- baya (coloreado).	Cociente de resorción % (gato)	Tiempo de valor mitad de resor- ción (minutos)
-	3 β -0-(α , L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	0,53	14,8	226
6	3 β -0-(α , L-3'-etilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4, 20, 22-trienolida	0,37		
7	3 β -0-(α , L-3'-propilramnósido)-14-hidroxi-bu- fa-4, 20, 22-trienolida	0,36	47,0	117
8	3 β -0-(α , L-3'-butilramnósido)-14-hidroxi-bufa- 4, 20, 22-trienolida	0,38		
-	3 β -0-(α , L-ramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epoxi-bu- fa-20, 22-dienolida	0,41	10,6	257
1	3 β -0-(α , L-3'-metilramnósido)-14-hidroxi-4, 5-epo- xi-bufa-20, 22-dienolida	0,53	31,4	67

Tabla 2. (continuación)

Datos farmacológicos

Ejemplo	Sustancia	Toxicidad aguda DL 100 mg/kg co- baya (coloreado).	Cociente de resorción % (gato)	Tiempo de valor mitad de resor- ción (minutos)
2	3 β -O-(α ,L-3'-etilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida	0,55	31,5	155
3	3 β -O-(α ,L-3'-propilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida	0,74		
4	3 β -O-(α ,L-3'-butilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida	0,77		
12	3 β -O-(α ,L-3'-(3"-metoxipropil)-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida	0,57		
14	3 β -O-(α ,L-3'-(2"-metoxietil)-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida	0,36		
13	3 β -O-(α ,L-3'-(3"-metoxipropil)-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida	0,40		
15	3 β -O-(α ,L-3'-(2"-metoxietil)-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida	0,37		

El aumento de la capacidad de resorción enteral con el crecimiento de la longitud de cadena, y por consiguien-
te una buena solubilidad de lipoides con el fin de superar
la barrera límite del tracto intestinal se encuentran tam-
bién en concordancia con los trabajos de RIEPKE (Pharmazie
5 27, cuaderno 11 (1972) página 693).

Los nuevos compuestos pueden ser administrados en la forma usual para cardioglicósidos, por ejemplo table-
tas, cápsulas o soluciones, que contienen la sustancia ac-
tiva en forma pura o en mezcla con derivados de xantina.
10

Los siguientes Ejemplos deben explicar con ma-
yor detalle el presente invento, pero sin que éste tenga
que estar limitado a los mismos.

En primer término se explica con mayor detalle
la preparación de las sustancias de partida utilizadas de
15 acuerdo con el invento.

La serie homóloga de desde diazometano hasta
diazon-pentano así como los compuestos diazoicos alifáticos
ramificados fueron preparados pasando por los correspondien-
tes derivados con agrupación N-nitroso-N-alcoholurea, a
20 saber de acuerdo con la prescripción de E.A. Werner, Chem.
Soc. 115, 1098 (1919) y Chem. Soc. (1952), 3701.

Se pueden preparar también diazometano y diazo-
tano a partir de sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo
pasando por los derivados de nitrosourea, de acuerdo con
25

7.7.75

F. Arnd, L. Loewe y S. Avan, Ber. 73, 606 (1940).

5 También se pueden preparar n-diazopropano, n-diazobutano y n-diazopentano por medio de desdoblamiento alcalino de N-nitroso-N"-nitro-N-alcohol-guanidinas. (Hou ben-Weyl, volumen X/4, 4ª edición, página 543). Los compues-
tos diazoicos aromático-alifáticos pueden ser preparados también de acuerdo con esta prescripción.

10 Los alcoxidiazocalcanos pueden ser producidos o bien a partir de los correspondientes derivados con agru-
pación N-nitroso-N-alcoxialcoholurea, o bien mediante des-
doblamiento alcalino de las correspondientes N-(alcoxialcohol)-
-para-toluenosulfonamidas de acuerdo con C. Grot, E. Pfeil,
E. Weinrich, Ann. Bd. 679 (1964), página 42.

15 Los diazoalquenos y diazoalquinos son prepara-
dos a partir de los derivados de urea, de acuerdo con J.
Marx y L. Marx-Moll, Ber. 87, 1499 (1954).

20 Los compuestos diazoicos cicloalifáticos son
preparados de acuerdo con la prescripción de Bruchhausen
y Hoffmann, Ber. 74, 1588 (1941) o de acuerdo con K. Heyns
y A. Heins, Ann. Bd. 604 (1957) página 133).

Los diazoalcanos, en los cuales el radical ali-
fático está sustituido con heterociclos que contienen O ó
N, son preparados también pasando por los derivados de urea.

25 La determinación del contenido de los compuestos
diazoicos se efectúa en todos los casos haciendo salir una

porción alicuota del compuesto diazoico en éter sobre una cantidad pesada con exactitud de ácido benzoico, y diluyendo con agua una vez terminado el desprendimiento de gases, y valorando por retorno el exceso de ácido benzoico frente a fenolftaleína con lejía de sosa 0,1 N, (Marshall y Acree, Ber. 43, 2324 (1910)).

La formación de acetónidas de los productos finales, que puede servir, juntamente con la reacción con peryodato, como demostración de constitución para la 3'-alcoholación en la ramnosa, se efectúa agitando a 20°C durante 2 horas 0,05 milimoles de la sustancia en 5 ml de ácido sulfúrico al 0,05 % en acetona, y vigilando el transcurso de la reacción por cromatografía en capa delgada.

La oxidación con peryodato se realiza agitando a 20°C durante 2 horas 0,05 milimoles del compuesto alcoholado juntamente con 15 mg de peryodato de sodio, 50 mg de acetato de sodio trihidratado y 5 ml de ácido acético al 50%, y controlando la reacción por cromatografía en capa delgada.

Todos los 3'-ésteres de los ramnósidos no proporcionan ni una acetónida ni una reacción con peryodato.

Ejemplo 1: 3β -O-(α ,L-3'-metilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento

en 150 ml de acetonitrilo y son mezclados con 2 ml de una
solución de 620 mg de ácido bórico en 100 ml de dioxano
(0,1 milimoles/ml) y se agrega a esto una solución de 70
ml de diazometano en éter (0,1 milimoles/ml). La solución
5 es dejada reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después
de esto se destruye el exceso de diazometano con un par de
gotas de ácido acético, se concentra cuidadosamente por eva-
poración en vacío y el residuo se recoge en 100 ml de clo-
roformo. La solución es extraída por agitación con 30 ml
10 de una solución al 2% de bicarbonato de sodio y después de
ello tres veces con 20 ml de agua, es secada sobre sulfato
de sodio anhidro y concentrada por evaporación en vacío.
El residuo, después de recristalización en metanol y agua
proporciona 1,9 g (93%) de 3β-O-(α,L-3'-metilramnósido)-
15 -14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según aná-
lisis, punto de fusión 220 a 232°C.

Ejemplo 2: 3β-O-(α,L-3'-etilramnósido)-14-
-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

6 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-
20 -epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento
en 540 ml de acetonitrilo y 60 ml de tetrahidrofurano, y
son mezclados con 10 ml de solución de ácido bórico en dioxano
(0,1 milimoles/ml). Después de ello se agregan 200
ml de una solución etérea de diazoetano (0,3 milimoles/ml).
25 Después de reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C, se so-

mete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de recristalización en metanol-agua se obtienen 6 g (92%) de 3β -O-(α ,L-3'-etilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis punto de fusión 136 hasta 143°C.

5

Ejemplo 3: 3β -O-(α ,L-3'-propilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

6 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento en 540 ml de acetonitrilo y 60 ml de tetrahydrofurano, y son mezclados con 10 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de agregar una solución de 200 ml de diazopropano en éter (0,1 milimoles/ml) la solución es dejada reposar durante 2 horas a 25°C. Después de someter a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recristalizar en etanol-agua, se obtienen 6,1 g (95%) de 3β -O-(α ,L-3'-propilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 230 hasta 255°C.

10

15

20

Ejemplo 4: 3β -O-(α ,L-3'-butilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo y se añaden 2 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de ello

25

7.7.75

se agrega una solución de 25 ml de diazo-n-butano (0,3 milimoles/ml) y se deja reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 2 g (91%) de 3β-O-(α,L-3'-butilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 245 hasta 260°C.

5

Ejemplo 5: 3β-O-(α,L-3'-pentilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

10

2 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento en 140 ml de acetonitrilo y 10 ml de tetrahidrofurano, y son mezclados con 2 ml de una solución de ácido bórico en diglaxano (0,1 milimoles/ml). Después de haber agregado 35 ml (0,2 milimoles/ml) de diazo-n-pentano en éter se deja reposar la solución durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 2,02 g (91%) de 3β-O-(α,L-3'-pentilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 250 hasta 256°C.

15

20

Ejemplo 6: 3β-O-(α,L-3'-etilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

1 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida es disuelto en 50 ml de acetonitrilo,

25

7.7.75

5 y es mezclado con 1 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml), y es dejado reposar a 20 hasta 25°C durante 2 horas juntamente con 20 ml de una solución de diazoetano en éter (0,2 milimoles/ml). Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 1,05 g (94%) de 3β-O-(α,L-3'-etilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 199 hasta 207°C.

10 Ejemplo 7: 3β-O-(α,L-3'-propilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

15 4 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 300 ml de acetonitrilo y mezclados con 5 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de ello se agregan 50 ml de una solución etérea de diazopropano (0,3 milimoles/ml) y la solución es dejada reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de haber sometido a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 4,1 g (95%) de 3β-O-(α,L-3'-propilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 115 hasta 124°C.

20 Ejemplo 8: 3β-O-(α,L-3'-butilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

25 2 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-

-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 2 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de haber agregado 35 ml de solución de diazo-n-butano (0,2 milimoles/ml) y de haber dejado reposar la solución durante 2 horas a 20 hasta 25°C, se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de recristalización en acetato de etilo se obtienen 2 g (90%) de 3β-O-(α,L-3'-butilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 135 hasta 141°C.

Ejemplo 9: 3β-O-(α,L-3'-pentilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

2 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos en 150 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 2 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de esto se agregan 35 ml de una solución de diazo-n-pentano (0,2 milimoles/ml) y se deja reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 2,1 g (92%) de 3β-O-(α,L-3'-pentilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 147 hasta 153°C.

Ejemplo 10: 3β-O-(α,L-3'-isobutilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento en 140 ml de acetonitrilo y 10 ml de tetrahidrofurano, y son mezclados con una solución de 2 ml de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de haber agregado 35 ml de diazoisobutano en éter (0,2 milimoles/ml) se deja reposar la solución durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 2,1 g (95%) de 3β -O-(α ,L-3'-isobutilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 235 hasta 241°C.

Ejemplo 11: 3β -O-(α ,L-3'-isopentilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

1 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida es disuelto con calentamiento en 100 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 0,2 ml de una solución de ácido metabórico en dioxano (4,38 g de ácido metabórico son disueltos en 100 ml de dioxano, lo que corresponde a 0,1 moles en 100 ml. La modificación III del ácido metabórico, punto de fusión 176°C, fue preparada de acuerdo con la prescripción de F. C. Kracet, G. W. Morey y H. F. Merwin, Am. Journ. of Science, 35A, (1938), página 143). Después de esto se agregan 35 ml de una solución de diazoisopentano (0,1 milimoles/ml) y la solución se deja reposar

7.7.75

durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recristalizar en acetato de etilo se obtiene 1 g (89%) de 3β-O-(α,L-3'-isopentilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura, según análisis, punto de fusión 258 hasta 261°C.

Ejemplo 12: 3β-O-(α,L-3'-(3"-metoxipropil)-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

4 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento en 270 ml de acetonitrilo y 30 ml de tetrahidrofurano, y son mezclados con 1 ml de una solución de ácido metabórico en dioxano (1 milimol/ml). Después de ello se agrega una solución de 50 ml de 3-metoxidiazopropano en éter (0,2 milimoles/ml). Después de reposar durante 3 horas a 20 hasta 25°C la solución es sometida a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en etanol-agua se obtienen 4,1 g (91%) de 3β-O-(α,L-3'-(3"-metoxipropil)-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 225 hasta 240°C.

Ejemplo 13: 3β-O-(α,L-3'-(3"-metoxipropil)-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

2 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, y se agregan 0,4 ml de una solución

0,1 M de isopropilato de aluminio en dioxano (20,4 g de iso-
propilato de aluminio son disueltos en 100 ml de dioxano;
el isopropilato de aluminio es preparado de acuerdo con Or-
ganicum, 6ª edición, página 617, punto de fusión 118°C, pun-
to de ebullición, $\gamma = 130$ hasta 140°C) así como 35 ml de una
5 solución de 3-metoxidiazopropano en éter (0,2 milimoles/ml).
Después de reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C se some-
te a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1. Des-
pués de recristalización en metanol-agua se obtienen 2 g
10 (88%) de $3\beta\text{-O-}\sqrt{\alpha}\text{-L-3'-(3''\text{-metoxipropil})\text{-ramnósido}}\sqrt{\text{-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida}}$ pura según análisis, punto de
fusión 145 hasta 152°C.

Ejemplo 14: $3\beta\text{-O-}\sqrt{\alpha}\text{-L-3'-(2''\text{-metoxietil})\text{-ramnósido}}\sqrt{\text{-14-hidroxi-4,5-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dieno}}$
15 lida.

3 g de $3\beta\text{-O-(}\alpha\text{-L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epo}$
 $\text{xi-bufa-20,22-dienolida}$ son disueltos en 180 ml de acetoni-
trilo y 20 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 5 ml de una
solución de ácido metabórico en dioxano (1 milimol/ml) y
20 se añaden a esto 50 ml de una solución de 2-metoxi-diazo-
etano en éter (0,2 milimoles/ml). Después de reposar duran-
te 3 horas a 20 hasta 25°C la solución es tratada tal como
se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en me-
tanol-agua se obtienen 3,1 g (91%) de $3\beta\text{-O-}\sqrt{\alpha}\text{-L-3'-(2''\text{-me}}$
25 $\text{toxietil})\text{-ramnósido}}\sqrt{\text{-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dieno}}$

lida pura según análisis, punto de fusión 215 hasta 221°C.

Ejemplo 15: $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(2''\text{-metoxietil})\text{-ramnósido-7-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida}$.

5 2 g de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-ramnósido-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida}$ son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 2 ml de una solución 0,1 M de borato de trietilo en acetonitrilo. Se agregan 40 ml de una solución de 2-metoxidiazoetano (0,2 milimoles/ml) en éter y la solución se deja reposar a 20 hasta 25°C durante 10 3 horas. Después de someter a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recristalización en etanol/agua se obtienen 2 g (90%) de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(2''\text{-metoxietil})\text{-ramnósido-7-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida}$ pura según análisis, punto de fusión 138 hasta 145°C.

15 Ejemplo 16: $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(3''\text{-N-morfolinopropil})\text{-ramnósido-7-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida}$.

20 1 g de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida}$ es disuelto en 80 ml de acetonitrilo y 20 ml de tetrahidrofurano, y es mezclado con 1 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de ello se agrega una solución de 20 ml de 3-N-morfolinodiazopropano (0,2 milimoles/ml) y la solución es dejada reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, 25 y de recristalizar en isopropanol se obtienen 1,1 g (90%)

7.7.75

de 3β -O- $\sqrt{\alpha}$,L-3'-(3"-N-morfolinopropil)-ramnósido]-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 248 hasta 256°C.

5 Ejemplo 17: 3β -O- $\sqrt{\alpha}$,L-3'-(3"-N-morfolinopropil)-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, y se agregan 2 ml de una solución 0,1 M de borato de trimetilo en acetonitrilo. Después de ello se agregan 70 ml de una solución etérea de 3-N-morfolino-10 diazopropano (0,1 milimoles/ml), y la solución es dejada reposar a 20 hasta 25°C durante 2 horas. Después de haber sometido a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 15 2,15 g (85%) de 3β -O- $\sqrt{\alpha}$,L-3'-(3"-N-morfolinopropil)-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 156 hasta 163°C.

Ejemplo 18: 3β -O-(α ,L-3'-propargilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

20 1 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida es disuelto con calentamiento en 120 ml de acetonitrilo y mezclado con 0,2 ml de una solución de ácido metabórico en dioxano (1 milimol/ml). Luego se agrega una solución de 20 ml de etinildiazometano 25 (0,2 milimoles/ml) y la solución es dejada reposar durante

3 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 0,95 g (90%) de 3β-O-(α,L-3'-propargilramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 228 hasta 237°C.

Ejemplo 19: 3β-O-(α,L-3'-(2"-dimetilaminoetil)-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

3 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos en 200 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 3 ml de una solución de borato de tri fenilo en acetonitrilo (0,1 milimoles/ml). Después de haber añadido 60 ml de una solución de 2-dimetilaminodiazotano (0,2 milimoles/ml) en éter se deja reposar la solución durante 3 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en isopropanol se obtienen 3 g (88%) de 3β-O-(α,L-3'-(2"-dimetilaminoetil)-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 148 hasta 155°C.

Ejemplo 20: 3β-O-(α,L-3'-(3"-dimetilaminopropil)-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

3 g de 3β-O-(α,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos en 200 ml de acetonitrilo y mezclados con 3 ml de una solución 0,1 M de borato de tri

metilo en acetonitrilo. Tras añadir 60 ml de una solución de 3-dimetilaminodiazopropano (0,2 milimoles/ml) se deja reposar la solución durante 3 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el

5 Ejemplo 1, y tras recristalización en isopropanol se obtienen 3 g (86%) de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(3''\text{-dimetilaminopropil})\text{-ramnósido}\gamma\text{-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida}$ pura según análisis, punto de fusión 135 hasta 146°C.

Ejemplo 21: $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(2''\text{-cloroetil})\text{-ramnósido}\gamma\text{-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida}$.

10

2 g de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-ramnósido}\gamma\text{-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida}$ son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 0,4 ml de una solución 0,1 M de isopropilato de aluminio en dioxano. Después de ello se agregan 20 ml de una solución de 2-clorodiazoetano (0,4 milimoles/ml) en éter. Después de reposar durante 3 horas a 20 hasta 25°C la solución es sometida a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 2 g (89%)

15 de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(2''\text{-cloroetil})\text{-ramnósido}\gamma\text{-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida}$ pura según análisis, punto de fusión 168 hasta 175°C.

20

Ejemplo 22: $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(3''\text{-dietilaminopropil})\text{-ramnósido}\gamma\text{-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida}$.

1 g de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-ramnósido}\gamma\text{-14-hidroxi-4,5-epo}$

25

xi-bufa-20,22-dienolida es disuelto con calentamiento en 120 ml de acetonitrilo, y es mezclado con 1 ml de una solución 0,1 M de ácido bórico en dioxano. Después de ello se agregan 20 ml de una solución de 3-dietilaminodiazopropano (0,2 milimoles/ml) en éter y la solución es dejada reposar durante 3 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en metanol-agua se obtiene 1 g (83%) de 3β-0- α ,L-3'-(3"-diethylaminopropyl)-ramnósido-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 138 hasta 145°C.

Ejemplo 23: 3β-0- α ,L-3'-(tetrahydrofurfuryl)-ramnósido-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

2 g de 3β-0-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 0,4 ml de una solución de borato de trimetilo en acetonitrilo (0,1 milimoles/ml). Después de ello se agregan 20 ml de una solución de tetrahydrofuryldiazometano (0,4 milimoles/ml). Después de reposar durante 3 horas a 20 hasta 25°C y de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en acetato de etilo se obtiene 1 g (89%) de 3β-0- α ,L-3'-(tetrahydrofurfuryl)-ramnósido-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 125 hasta 137°C.

Ejemplo 24: 3β -O-(α ,L-3'-alilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo y son mezclados con 2 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de ello se agregan 35 ml de una solución de vinildiazometano (0,4 milimoles/ml) y se deja reposar durante 3 horas a 30°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recristalizar en acetato de etilo se obtienen 2 g (93%) de 3β -O-(α ,L-3'-alilramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 113 hasta 120°C.

Ejemplo 25: 3β -O- $\sqrt{\alpha}$,L-3'-(2"-feniletíl)-ramnósido-7-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 0,4 ml de una solución de ácido metabórico en dioxano (1 milimol/ml). Después de ello se agregan 20 ml de una solución de 2-fenildiazotano (0,4 milimoles/ml) en éter, y la solución es dejada reposar durante 3 horas a 30°C. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recristalizar en acetato de etilo se obtienen 2,1 g (90%) de 3β -O- $\sqrt{\alpha}$,L-3'-(2"-feniletíl)-ramnósido-7-14-hidroxi-bufa-4,20,22-

-trienolida pura según análisis, punto de fusión 180 hasta 195°C.

Ejemplo 26: 3β -O- α ,L-3'-(2"-etoxietil)-
-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

5
2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-
-4,20,22-trienolida son disueltos en 150 ml de acetonitrilo
y mezclados con 2 ml de una solución de ácido metabórico
en acetonitrilo (0,1 milimoles/ml). Después de ello se
agregan 35 ml de una solución de 2-etoxidiazoetano en éter
10 (0,2 milimoles/ml) y la solución se deja reposar durante
2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamiento,
tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recristalizar
en etanol-agua se obtienen 2,1 g (92%) de 3β -O- α ,L-3'-
-(2"-etoxietil)-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trieno-
15 lida pura según análisis, punto de fusión 150 hasta 156°C.

Ejemplo 27: 3β -O- α ,L-3'-(3"-etoxipropil)-
-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

20
2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-
-4,20,22-trienolida son disueltos en 150 ml de acetonitrilo
y mezclados con 2 ml de una solución de ácido metabórico
en acetonitrilo (0,1 milimoles/ml). Después de ello se
agregan 35 ml de una solución de 3-etoxidiazopropano en
éter (0,2 milimoles/ml) y la solución se deja reposar duran-
te 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamien-
25 to, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recrista-

lización en etanol-agua se obtienen 2,15 g (92%) de 3 β -O-
- α ,L-3'-(3"-etoxipropil)-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-4,20,22-
-trienolida pura según análisis, punto de fusión 160 hasta
168°C.

5 Ejemplo 28: 3 β -O- α ,L-3'-(2"-etoxietil)-ram
nósido]-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

2 g de 3 β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epo
xi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento en
200 ml de acetonitrilo y mezclados con 2 ml de una solución
de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de
10 ello se agregan 35 ml de una solución de 2-etoxidiazoetano
en éter (0,2 milimoles/ml) y la solución se deja reposar
durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de someter a tra-
tamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recrís-
15 talizar en acetato de etilo se obtienen 2,1 g (90%) de 3 β -
-O- α ,L-3'-(2"-etoxietil)-ramnósido]-14-hidroxi-4,5-epoxi-
bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión
232 hasta 240°C.

Ejemplo 29: 3 β -O- α ,L-3'-(3"-etoxipropil)-
20 ramnósido]-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

2 g de 3 β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-
-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos con calentamiento
en 200 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 2 ml de una
solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Des-
25 pués de ello se agregan 35 ml de una solución de 3-etoxidia

zopropano en éter (0,2 milimoles/ml) y la solución se deja reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recristalización en acetato de etilo se obtienen 2,2 g (89%) de

5 3β -0- α ,L-3'-(3"-etoxipropil)-ramnósido]-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 235 hasta 245°C.

Ejemplo 30: 3β -0- α ,L-3'-(propin-3"-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida:

10 2 g de 3β -0-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, se añaden 2 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml), y después de ello se agrega una solución de 70 ml de diazopropino en éter

15 (0,1 milimoles/ml). Después de reposar durante 3 horas a la temperatura ambiente se somete a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en metanol-agua se obtienen 1,8 g (84%) de 3β -0- α ,L-3'-(propin-3"-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 170 hasta 175°C.

20

Ejemplo 31: 3β -0- α ,L-3'-(3"-bromopropil)-ramnósido]-14 β -hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

25 6 g de 3β -0-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 600 ml de acetonitrilo-tetrahidrofurano (8 : 2, V/V), se añaden

- 6 ml de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml), y después de enfriamiento se agregan 100 ml de una solución etérea de diazo-3-bromopropano (0,6 milimoles/ml). Después de reposar durante la noche en nevera se somete a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 3 g (41%) de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(3''\text{-bromopropil})\text{-ramnósido}}\text{-}14\beta\text{-hidroxi-bu}\text{-}4,20,22\text{-trienolida}$ pura según análisis, punto de fusión 180 hasta 185°C.
- 10 Ejemplo 32: $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(2''\text{-cloroetil})\text{-ramnósido}}\text{-}14\text{-hidroxi-}4,5\text{-epoxi-bu}\text{-}20,22\text{-dienolida}$.
- 15 2 g de $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-ramnósido}\text{-}14\text{-hidroxi-}4,5\text{-epoxi-bu}\text{-}20,22\text{-dienolida}$ son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo y se añaden 2 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de haber enfriado la solución, se agregan 2,5 ml de una solución de 2-clorodiazaoetano (0,3 milimoles/ml) y se deja reposar durante 17 horas en nevera. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalizar tres veces en acetato de etilo se obtienen 0,8 g (36%) de $3\text{-O-}\beta\text{-L-3'-(2''\text{-cloroetil})\text{-ramnósido}}\text{-}14\text{-hidroxi-}4,5\text{-epoxi-bu}\text{-}20,22\text{-dienolida}$ pura según análisis, punto de fusión 210 hasta 215°C.
- 20 Ejemplo 33: $3\beta\text{-O-}\alpha\text{-L-3'-(3''\text{-bromopropil})\text{-ramnósido}}\text{-}14\text{-hidroxi-}4,5\text{-epoxi-bu}\text{-}20,22\text{-dienolida}$.
- 25

1 g de 3 β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida es disuelto con calentamiento en 80 ml de acetonitrilo/tetrahidrofurano (8 : 2, V/V), se aña de 1 ml de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml), y tras enfriar la solución se agregan 12 ml de una solución de 3-bromodiazopropano (0,3 milimoles/ml). Después de reposar durante 17 horas en nevera se somete a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 0,9 g (73%) de 3 β -O- α ,L-3'-(3"-bromopropil)-ramnósido]-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 220 hasta 225°C.

Ejemplo 34: 3 β -O- α ,L-3'-(alilramnósido)]-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

2 g de 3 β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos en 140 ml de acetonitrilo y 10 ml de tetrahidrofurano, y son mezclados con 2 ml de una solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de agregar 35 ml (0,2 milimoles/ml) de vinildiazometano en éter, se deja reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de someter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 1,9 g (89%) de 3 β -O- α ,L-3'-(alilramnósido)]-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión 192 hasta 197°C.

Ejemplo 35: 3β -O- $\sqrt{3}$ '-(3"-fenilpropil)-ramnósido-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

5 4 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos en 300 ml de acetoni-
trilo-tetrahidrofurano (8 : 2 V/V) y se añaden 4 ml de una
solución de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Des-
pués de enfriar se agregan 17 ml (0,6 milimoles/ml) de 3-fe-
nildiazopropano. Después de dejar reposar la solución de
10 reacción durante 4 horas, se somete a tratamiento tal como
se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en ace-
tato de etilo se obtienen 2,8 g (57%) de 3β -O- $\sqrt{3}$ '-(3"-fe-
nilpropil)-ramnósido-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-die-
nolida pura según análisis, punto de fusión 225 hasta 230°C.

15 Ejemplo 36: 3β -O- $\sqrt{3}$ '-(3"-fenilpropil)-ramnósido-14 β -hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

20 4 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 300
ml de acetonitrilo, y son mezclados con 5 ml de una solu-
ción de ácido bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después
de ello se agregan 50 ml de una solución etérea de 3-fenil-
diazopropano (0,3 milimoles/ml) y la solución es dejada
25 reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C. Después de some-
ter a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1,
tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 4 g
(82%) de 3β -O- $\sqrt{3}$ '-(3"-fenilpropil)-ramnósido-14 β -hidro

xi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 165 hasta 170°C.

Ejemplo 37: 3β -O- $\sqrt{\alpha}$,L-3'-(1",3"-dimetil-n-pentil)-ramnósido]-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

5
2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos con calentamiento en 150 ml de acetonitrilo, y son mezclados con 0,4 ml de una solución 0,1 M de isopropilato de aluminio en dioxano. Después de ello se agregan 20 ml de una solución de 1,3-dimetildiazopentano (0,4 milimoles/ml) en éter. Después de reposar
10 durante 3 horas a 20 hasta 25°C, la solución es tratada, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en acetato de etilo se obtienen 2 g (89%) de 3β -O- $\sqrt{\alpha}$,L-3'-(1",3"-dimetil-n-pentil)-ramnósido]-14-hidroxi-bu
15 fa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 240 hasta 245°C.

Ejemplo 38: 3β -O- $\sqrt{\alpha}$,L-3'-(1",3"-dimetil-n-pentil)-ramnósido]-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida.

20
3 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida son disueltos en 200 ml de acetonitrilo y son mezclados con 23 ml de una solución 0,1 N de borato de trimetilo en acetonitrilo. Tras añadir 60 ml de una solución de 1,3-dimetildiazopentano se deja reposar la
25 solución a 20 hasta 25°C. Después de someter a tratamien-

to, tal como se describe en el Ejemplo 1, y de recristali-
zar en isopropanol se obtienen 2,2 g (61,8%) de 3β -O- α ,L-
-3'-(1",3"-dimetil-n-pentil)-ramnósido]-14-hidroxi-4,5-epo-
xi-bufa-20,22-dienolida pura según análisis, punto de fusión
5 255 hasta 260°C.

Ejemplo 39: 3β -O- α ,L-(3'-metilramnósido)]-
-14,19-dihidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14,19-dihidroxi-
-bufa-4,20,22-trienolida son disueltos en 100 ml de aceto-
10 nitrilo, y son mezclados con 2 ml de una solución de ácido
bórico en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de enfriar
se agrega una solución de 10 ml de diazometano (0,7 milimo-
les/ml) y la solución es dejada reposar en nevera durante
la noche. Después de tratamiento, tal como se describe en
15 el Ejemplo 1; y de recristalización en isopropanol se ob-
tienen 2 g (97%) de 3β -O- α ,L-(3'-metilramnósido)]-14,19-
-dihidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, pun-
to de fusión 168 hasta 172°C.

Ejemplo 40: 3β -O- α ,L-(3'-etilramnósido)]-
20 -14,19-dihidroxi-bufa-4,20,22-trienolida.

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14,19-dihidroxi-bu-
fa-4,20,22-trienolida son disueltos en 100 ml de acetoni-
trilo, y son mezclados con 2 ml de una solución de ácido bórico
en dioxano (0,1 milimoles/ml). Después de enfriar la solu-
25 ción se agregan 15 ml de una solución de diazoetano (0,4 ml

7.7.75

limoles/ml) en éter. Después de reposar durante 2 horas a 20 hasta 25°C, se somete a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y tras recristalización en isopropanol se obtienen 1,5 g (71%) de 3β-O-α-L-(3'-etilramnósido)-14,19-dihidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura según análisis, punto de fusión 170 hasta 176°C.

10

REIVINDICACIONES

15

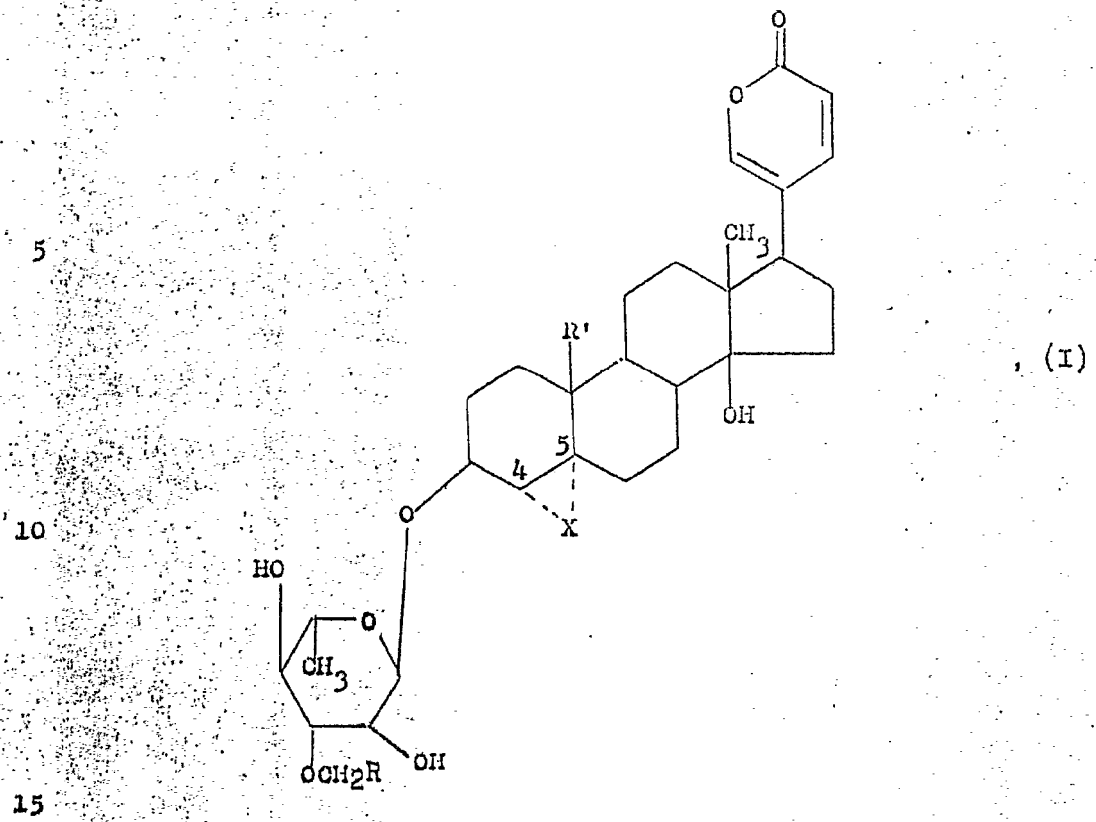
Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de bufadienolid-éteres y bufatrienolid-éteres de la fórmula general

25

7.7.75



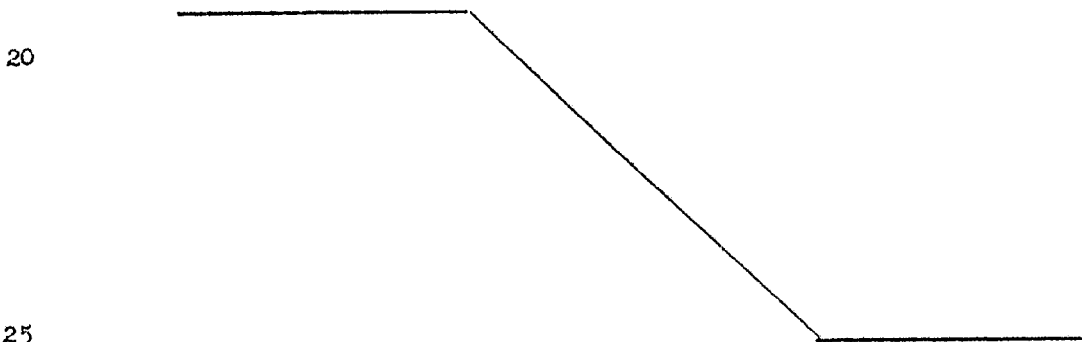
en donde X representa un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 o un grupo epóxido, R' es un grupo metilo, fórmilo o metilo1, y R significa hidrógeno; un radical alcohilo recto o ramificado con 1 a 16 átomos de carbono; un radical alqueno recto o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono; un radical etinilo; un grupo alcoxi recto o ramificado con 2 a 11 átomos de carbono; un radical cicloalifático, en que el grupo CH₂ que está suspendido de R forma con el radical R un anillo de 6 a 12 átomos de carbono; un

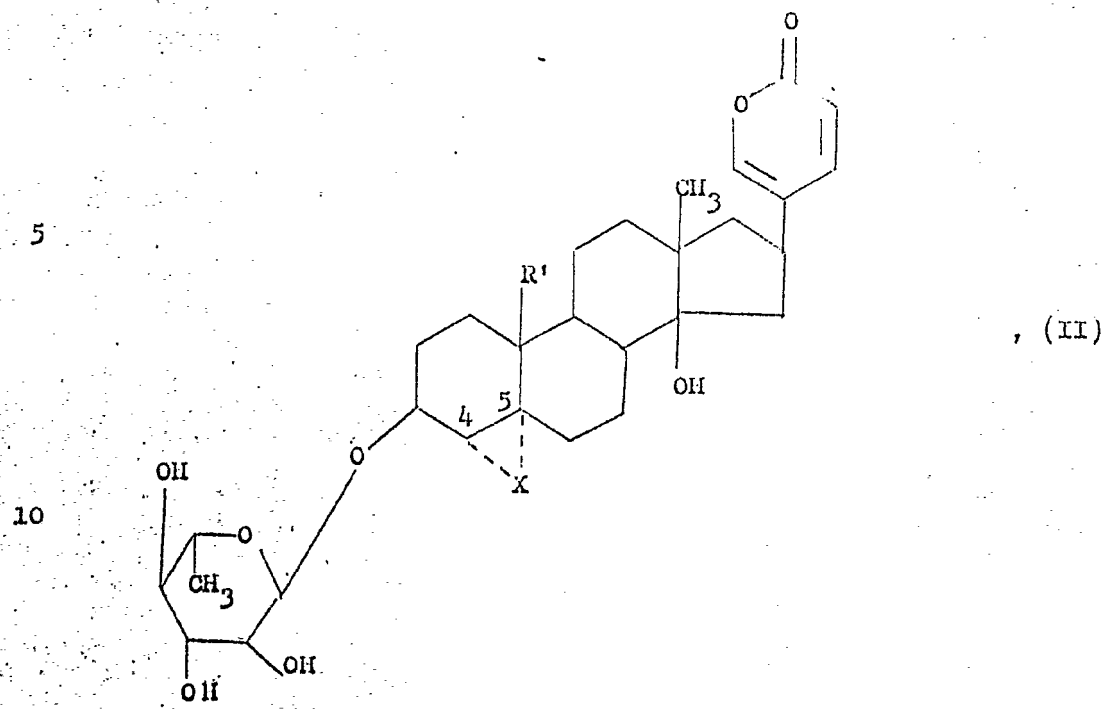
20

25

7.7.75

radical aromático o alifático-aromático tal como por ejemplo un radical fenilo, fenilmetilo, 2-feniletilo o 3-fenilpropilo; radicales dialcoholaminoalcoholo rectos o ramificados con 1 a 7 átomos de carbono, siendo terciario el nitrógeno y pudiendo llevar dos radicales alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono; pudiendo estar sustituidas en cada caso las cadenas alifáticas rectas o ramificadas con heterocícl^os que contienen nitrógeno u oxígeno, tales como, por ejemplo, grupos piridino, piperazino, pirrolidino, furilo, tetrahydrofurilo o morfolino, o sustituidas con halógeno tal como cloro o bromo; en que, cuando X significa un doble enlace y R' significa un grupo metilo, R no puede ser ningún átomo de hidrógeno; los cuales compuestos son nuevos, con las siguientes excepciones: R' = metilo, X = doble enlace, R = alcoholo con 4 ó 5 átomos de carbono; R' = formilo, X = doble enlace, R = H o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un bufadienolid-glicósido o bufatrienolid-glicósido de la fórmula general





en donde X y R' tienen los significados antedichos, con un diazoalcano de la fórmula general



20 en donde R tiene los significados antedichos, en un disolvente inerte.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de disolvente inerte se utiliza uno con elevada constante dieléctrica, tal como

7.7.75

por ejemplo acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, o una mezcla de estos disolventes.

5

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a ó 2^a, caracterizado porque en calidad de catalizador débilmente ácido se utilizan cloruro de hierro trivalente en éter, dieterato de trifluoruro de boro, ésteres de ácido bórico, cloruro de aluminio en éter, isopropilato de aluminio, ácido para-tolueno-sulfónico, ácido polifosfórico en éter y trióxido de arsénico, pero preferiblemente ácido bórico o ácido metabórico en dioxano.

10

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se emplean acetonitrilo en calidad de disolvente y ácido bórico en dioxano en calidad de catalizador.

15

5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque se emplea el catalizador en una cantidad molar que corresponde a 1/5 de la cantidad molar del glicósido empleado.

20

6^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 5^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 30°C.

7^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BUFADIENOLID-ETERES Y BUFATRIENOLID-ETERES.

25

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

7.7.75

Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 JUL. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poderes.



5

10

15

20

25

7.7.75

J.E.P.