

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(11) NUMERO	470.578
(22) FECHA DE PRESENTACION	7-6-1978

(10) A2

20 FEB. 1979

1er. CERTIFICADO DE ADICION

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	A 4056/77	8 Junio 1977	Austria

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(61) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D	

(24) TITULO DE LA INVENCIÓN

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 439.235 presentada el 8 de Julio de 1975 por: "PROCEDI-MIENTO PARA LA PREPARACION DE BUFADIENOLID-ETERES Y BUFATRIE NOLID-ETERES"

(71) SOLICITANTE (S)

LAEVOSAN-GESELLSCHAFT MBH & CO KG (R 16874/H)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Estermannstrasse 17, Linz, Austria

(72) INVENTOR (ES)

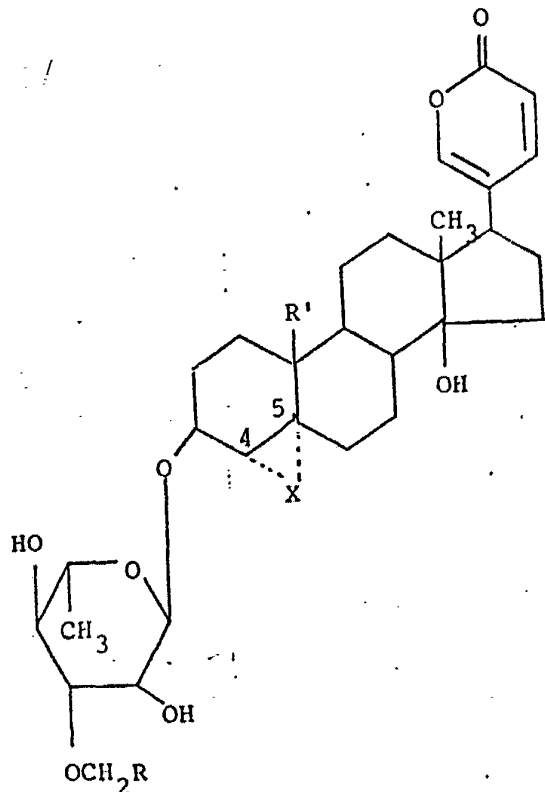
Dr. Wilhelmine Windhager

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.176)

En la patente principal nº 439 235 está descrito y reivindicado un procedimiento para la preparación de nuevos éteres de bufadienolida y de bufatrienolida de la fórmula general.



(I),

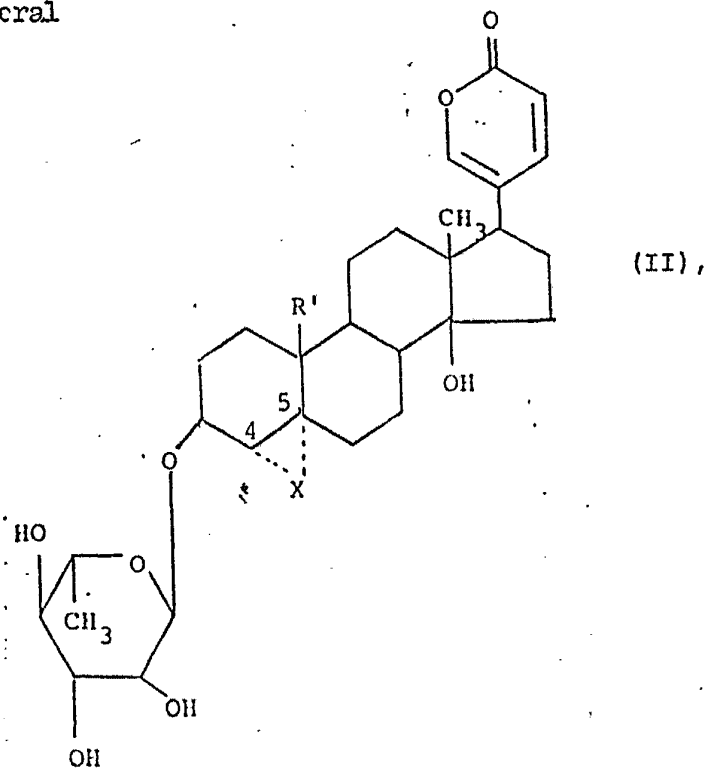
en que X representa un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 ó un grupo epoxi, R' es un grupo metilo, formilo o metilol y R significa hidrógeno, un radical alcoholo recto o ramificado con 1 a 16 átomos de carbono, un radical alqueniilo con 2 a 6 átomos de carbono recto o ramificado, un radical etinilo, un grupo alcoxi recto o ramificado con 2 a 11 átomos de carbono, un radical cicloalifático, formando con R los grupos CH₂ que cuelgan de R un anillo con 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, un radical

1 dialcoholaminoalcohilo recto o ramificado con 1 a 7 átomos
 de carbono, siendo terciario el nitrógeno y pudiendo lle-
 var dos radicales alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, pu-
 diendo estar en cada caso las cadenas alifáticas, rectas o
 5 ramificadas, sustituidas con heterociclos nitrogenados u
 oxigenados, tales como por ejemplo grupos piridino, pipe-
 razino, pirrolidino, furilo, tetrahidrofurilo, morfolino,
 o con halógenos, tales como cloro o bromo, con la excepción
 de los compuestos siguientes: X = doble enlace, R' = metilo,
 10 R = H; R' = metilo, X = doble enlace, R = alcohilo con 4 ó
 5 átomos de carbono; R' = formilo, X = doble enlace, R = H
 o alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, que consiste en que
 un glicósido de bufadienólida o de bufatrienólida de la fórmu-
 la general

15

20

25



en que X y R' tienen los significados anteriores, se hace
 reaccionar con un diazoalcano de la fórmula general

1

R.CH.N₂

(III),

en que R tiene el significado anterior, en un disolvente inerte en presencia de un catalizador débilmente ácido.

5

Como catalizadores débilmente ácidos se mencionan: cloruro de hierro trivalente en éter, dieterato de trifluoruro de boro, ésteres de ácido bórico, cloruro de aluminio, isopropilato de aluminio, ácido para-toluenosulfónico, ácido polifosfórico en éter, trióxido de arsénico, tetracloruro de titanio, oxiclорuro de molibdeno hexavalente, dicloruro de estaño, tetracloruro de estaño, sulfato de estaño, cloruro de cobre divalente, pero de preferencia ácido bórico ó ácido meta-bórico.

10

15

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que el rendimiento de éter 3'-alcohílico puede ser mejorado esencialmente si como catalizador se emplea una mezcla de tetracloruro de titanio y ácido bórico o de ésteres de ácido titánico y tetracloruro de titanio, o ésteres de ácido titánico solos, en dioxano absoluto. Como ésteres de ácido titánico entran en consideración: titanatos de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, cresilo, 2-etilhexilo y diisopropoxi-bis-(2,4-pentadionato)-titanio tetravalente (=acetilacetato de titanio).

20

25

La ventaja de estos catalizadores consiste en que la alcoholación en la posición 3' de la ramosa se realiza más selectivamente, y al contrario que con ácido bórico, se forman menos productos no polares (éter dimetilico).

30

La reacción se lleva a cabo en un disolvente absoluto inerte, de preferencia en dioxano absoluto. La reacción transcurre más lentamente que con ácido bórico sólo, pero a cambio de ello de modo más selectivo y cuantitativo.

1

Se comprobó además que con la misma concentración de tetracloruro de titanio sólo como catalizador, o con la misma concentración de ésteres de titanio solos, no se logra el mismo efecto que con la mezcla de ambos. También la mezcla de tetracloruro de titanio y de ácido bórico influye más selectivamente respecto a la alcoholación con diazoalcanos que el tetracloruro de titanio o el ácido bórico solos. La velocidad de reacción disminuye en el orden siguiente: tetracloruro de titanio, ácido bórico, tetracloruro de titanio y ácido bórico.

5

10

Los ejemplos siguientes ilustran más detalladamente la presente invención.

EJEMPLO 1:

15

20

25

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnósido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida se disuelven en 100 ml de dioxano absoluto y se mezclan con 16 ml de una solución de diazometano en éter (0,5 milimoles/ml). Por último se añaden 4 ml de una solución de catalizador de 0,1 milimoles de ácido bórico y 0,005 milimoles de tetracloruro de titanio/ml en dioxano absoluto. La solución se deja en reposo durante 4 a 5 horas a la temperatura ambiente, se decolora el exceso de diazometano con unas pocas gotas de ácido acético glacial, después de ello se concentra cuidadosamente por evaporación en vacío y el residuo se recoge en cloroformo. Luego, la solución se extrae por agitación una vez con solución al 2 por ciento de bicarbonato sódico y dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se recristaliza varias veces en metanol-agua, y se obtiene 95 a 98 por ciento de 3β -O-(α ,L-3'-metilramnósido)-14-hidroxi-4,5-

1 -epoxi-bufa-20,22-dienolida pura, p. f. 220 a 232°C.

La solución de catalizador se prepara del modo siguiente: en un matraz aforado de 100 ml se disuelven 0,62 g (10 milimoles de ácido bórico en unos 50 a 60 ml de dioxano absoluto. A esta solución se añaden 10 ml de una solución de tetracloruro de titanio en dioxano absoluto (0,05 milimoles/ml; esto es, 0,55 ml de tetracloruro de titanio/100 ml de dioxano absoluto) y se llena hasta el enrase con dioxano absoluto. La solución contiene 0,1 milimoles de ácido bórico y 0,005 milimoles de tetracloruro de titanio/ml. La solución, inicialmente coloreada de amarillo, se vuelve incolora al cabo de algún tiempo. La solución es estable durante varios días a temperatura ambiente.

EJEMPLO 2:

15 2 g de 3 β -O-(α ,L-ramosido)-14-hidroxi-bufa-
-4,20,22-trienolida se disuelven en 80 ml de dioxano absoluto y se mezclan con 10 ml de una solución de 2-etildiazo-
hexano (0,8 milimoles/ml) en éter. A la solución se añaden
aún 4 ml de una mezcla de catalizador de 0,05 milimoles de
20 titanato de n-propilo y 0,005 milimoles de tetracloruro de
titanio/ml de dioxano. La mezcla de reacción se deja en reposo durante 16 horas a temperatura ambiente, y la solución se trata como se ha descrito en el ejemplo 1. Por recristalización en metanol-agua se obtiene 90 por ciento de 3 β -O-
25 -[α ,L-3'-(2"-etilhexil)-ramosido]-14-hidroxi-bufa-4,20,22-
trienolida pura, p.f. 235 a 241°C.

La solución de catalizador se prepara disolviendo en un matraz aforado de 25 ml 0,35 ml de titanato de n-propilo en aproximadamente la mitad de volumen de dioxano absoluto, mezclando después con 2,5 ml de una solución de te-

1 tracloruro de titanio en dioxano (0,05 milimoles/ml, véase ejemplo 1) y completando a 25 ml.

EJEMPLO 3:

5 2 g de 3β -0-(α ,L-ramosido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida se disuelven en 80 ml de dioxano absoluto y se mezclan con 11 ml de una solución de 2-clorodiazocetano (0,7 milimoles/ml). A la solución se añaden 4 ml del catalizador mixto ácido bórico/tetracloruro de titanio, como se ha descrito en el ejemplo 1, y se deja en reposo a temperatura ambiente durante 4 a 6 horas. Después se trata como se ha descrito en el ejemplo 1, y después de recristalización en acetato de etilo se obtiene con rendimiento de 95 por ciento 3β -0- α ,L-3'-(2"-cloroetil)-ramosido-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida, p.f. 168 a 175°C.

15 EJEMPLO 4:

20 1 g de 3β -0- α ,L-ramosido-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida se disuelven en 50 ml de dioxano absoluto y se mezclan con 20 ml de etinildiazometano (0,2 milimoles/ml). A la solución se añaden 2 ml de una solución de titanato de n-butilo en dioxano (0,05 milimoles/ml; 0,85 ml de titanato de n-butilo en 50 ml de dioxano absoluto) y se deja en reposo durante 4 a 6 horas a temperatura ambiente. Se trata como se ha descrito en el ejemplo 1, y por recristalización en acetato de etilo se obtiene 1 g (93%) de 3β -0-(α ,L-3'-propargilramosido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida, p.f. 228 a 237°C.

25 EJEMPLO 5:

30 1 g de 3β -0-(α ,L-ramosido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida se disuelven en 40 ml de dioxano absoluto y se mezcla con 15 ml de una solución de 3-(2-etil)-hexiloxi-

1 diazopropano-(1) (0,6 milimoles/ml) en éter. A la mezcla
de reacción se añaden 2 ml de una solución de titanato de
n-propilo (0,05 milimoles/ml) y tetracloruro de titanio
(0,005 milimoles/ml), como se ha descrito en el ejemplo 2,
5 y se deja en reposo durante 16 horas a temperatura ambien-
te. Después la solución se trata como se ha descrito en el
ejemplo 1, y por recristalización en acetato de etilo se
obtienen 1,1 g (85%) de $3\beta\text{-O-(}\alpha\text{,L-3'-(3''-(2''\text{-etil)-hexi-}$
 $\text{loxipropil)-ramnosido-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida,}$
10 p.f. 225 a 230°C.

EJEMPLO 6:

3 g de $3\beta\text{-O-(}\alpha\text{,L-ramnosido)-14-hidroxi-4,5-epo-}$
 $\text{xi-bufa-20,22-dienolida}$ se disuelven en 160 ml de dioxano
absoluto y se mezclan con 50 ml de una solución etérea de
15 diazoetano (0,6 milimoles/ml). Se añade 1 ml de una solu-
ción de titanato de etilo-tetracloruro de titanio en dioxano
absoluto (0,05 milimoles de titanato de etilo y 0,005
milimoles de tetracloruro de titanio/ml) y se deja en repo-
so durante 4 a 6 horas a temperatura ambiente. Después de
20 tratamiento como se ha descrito en el ejemplo 1, se obtie-
ne, por recristalización en metanol-agua, 3,5 g (93%) de
 $3\beta\text{-O-(}\alpha\text{,L-3'\text{-etil-ramnosido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-20,22-}$
 bufa-dienolida pura, p.f. 136 a 143°C.

EJEMPLO 7:

25 2 g de $3\beta\text{-O-(}\alpha\text{,L-ramnosido)-14-hidroxi-4,5-epo-}$
 $\text{xi-bufa-20,22-dienolida}$ se disuelven en 50 ml de dioxano
absoluto y se mezclan con 13 ml de una solución de diazopro-
pano (0,4 milimoles/ml) en éter. Después se añaden 4 ml de
una solución de titanato de iso-propilo (0,05 milimoles/ml)
en tetracloruro de titanio (0,005 milimoles/ml) en dioxano.

1 La solución se deja en reposo durante 3 a 4 horas a tempe-
ratura ambiente. Después de tratamiento como se ha descri-
to en el ejemplo 1, se obtienen, por recristalización en
metanol-agua, 2,1 g (96%) de 3β -O-(α ,L-3'-propilramnosi-
5 do)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura, p.f.
230 a 235°C.

La solución de catalizador se prepara disolviendo
en un matraz aforado de 25 ml 0,35 ml de titanato de iso-
-propilo en algo de dioxano absoluto y añadiendo 2,5 ml
10 de una solución de tetracloruro de titanio (0,05 milimo-
les/ml, véase ejemplo 1), en dioxano absoluto, y llenando
hasta el enrase con dioxano absoluto.

EJEMPLO 8:

2 g de 3β -O-(α ,L-ramnosido)-14-hidroxi-4,5-epo-
15 xi-bufa-20,22-dienolida se disuelven en 50 ml de dioxano
absoluto y se mezclan con 63 ml de una solución de 3-meto-
xidiazopropano (0,8 milimoles/ml) en éter. A la solución
se añaden 4 ml de una solución de catalizador de titanato
de iso-butilo (0,05 milimoles/ml) y tetracloruro de tita-
20 nio (0,005 milimoles/ml) en dioxano. Después de 12 horas
de reposo a temperatura ambiente, se trata como se ha des-
crito en el ejemplo 1, y por recristalización en etanol-agua,
se obtienen 2,16 g (95%) de 3β -O-(α ,L-3'-metoxipropilram-
nosido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura,
25 p.f. 225 a 240°C.

La solución de catalizador se prepara disolviendo
en un matraz aforado de 25 ml 0,43 ml de titanato de iso-
-butilo en algo de dioxano absoluto y añadiendo 2,5 ml de
una solución de tetracloruro de titanio (0,05 milimoles/ml,
como en el ejemplo 1) y llenando hasta el enrase con dio-

30

200678

1 xano.

EJEMPLO 9:

5 2 g de 3β -O-(α ,L-ramnosido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida se disuelven en 50 ml de dioxano absoluto y se mezclan en 25 ml de una solución de 2-metoxidiazooetano (0,3 milimoles/ml) en éter. A la solución se le añaden 4 ml de una mezcla de titanato de cresilo y tetracloruro de titanio (0,4% de titanato de cresilo y 0,005 ml de tetracloruro de titanio/ml) en dioxano. La solución se
10 deja en reposo durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de tratamiento como se ha descrito en el ejemplo 1, se obtienen por recristalización en metanol-agua 2,15 g (95%) de 3β -O-(α ,L-3'-metoxi-etilramnosido)-14-hidroxi-4,5-epoxi-bufa-20,22-dienolida pura, p.f. 215 a 221°C.

15 La solución de catalizador se prepara disolviendo en un matraz aforado de 25 ml 0,1 g de titanato de cresilo en algo de dioxano absoluto y añadiendo 2,5 ml de una solución de 0,05 milimoles/litro de tetracloruro de titanio en dioxano y llenando hasta el enrase con dioxano.

20 EJEMPLO 10:

25 2 g de 3β -O-(α ,L-ramnosido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida se disuelven en 50 ml de dioxano absoluto y se mezclan con una solución de 20 ml de 3-dimetilaminodiazopropano (0,4 milimoles/ml), en éter. A la solución se añaden 4 ml de una solución de titanato de 2-etilhexilo y tetracloruro de titanio (0,05 milimoles de titanato de 2-etilhexilo y 0,005 milimoles de tetracloruro de titanio/ml) en dioxano absoluto. Después de 17 horas de reposo a temperatura ambiente, la solución se trata como se ha descrito en
30 el ejemplo 1. Después de recristalización en acetato de etil

1 lo se obtienen 2,1 g (94%) de 3β -O-(α ,L-3'-(3''-dimetilaminopropil)-ramosido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura, p.f. 135 a 146°C.

5 La solución de catalizador se prepara disolviendo en un matraz aforado de 25 ml 0,78 ml de titanato de 2-etilhexilo, en algo de dioxano absoluto y añadiendo 2,5 ml de una solución de 0,05 milimoles/ml de tetracloruro de titanio (véase ejemplo 1) en dioxano, y llenando hasta el enrase con dioxano absoluto.

10 EJEMPLO 11:

2 g de 3β -O-(α ,L-ramosido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida, se disuelven en 50 ml de dioxano absoluto y se mezclan con 20 ml de una solución de 2-fenildiazoetano (0,4 milimoles/ml) en éter. Después se añaden 4 ml de una mezcla de titanato de etilo (0,05 milimoles/ml) y tetracloruro de titanio (0,005 milimoles/ml) en dioxano absoluto, y la solución se deja en reposo durante 16 horas a la temperatura ambiente. Después de tratamiento como se ha descrito en el ejemplo 1, después de recristalización en acetato de etilo se obtienen 2,2 g (94%) de 3β -O-(α ,L-3'-(2''-feniletil)-ramosido)-14-hidroxi-bufa-4,20,22-trienolida pura, p.f. 180 a 195°C.

20 La solución de catalizador se prepara disolviendo en un matraz aforado de 25 ml 0,28 ml de titanato de etilo en algo de dioxano absoluto y añadiendo 2,5 ml de una solución de 0,05 milimoles/ml de tetracloruro de titanio en dioxano, y llenando hasta el enrase con dioxano absoluto.

25 EJEMPLO 12:

30 2 g de 3β -O-(α ,L-ramosido)-14-hidroxi-bufa-
200678

1 -4,20,22-trienolida, se disuelven en 50 ml de dioxano ab-
soluta y se mezclan con 25 ml de una solución de diazopro-
pino (0,3 milimoles/ml) en éter, y después de ello se aña-
den 4 ml de una mezcla de acetilacetato de titanio (0,4%)
5 y tetracloruro de titanio (0,005 milimoles/ml) en dioxano.
Después de 14 horas de reposo a temperatura ambiente y de
tratamiento como se ha descrito en el ejemplo 1, se obtie-
nen después de recristalización en acetato de etilo 2,1 g
(93%) de 3β -O- α ,L-3'-(propin-3'')-ramosido-14-hidroxi-
10 -bufa-4,20,22-trienolida pura, p.f. 170 a 175°C.

La solución de catalizador se prepara disolvien-
do en un matraz aforado de 25 ml 0,1 ml de acetilacetato
de titanio en dioxano absoluto y añadiendo 2,5 ml de una so-
lución de 0,05 milimoles/ml de tetracloruro de titanio en
15 dioxano absoluto (véase ejemplo 1) y llenando hasta el en-
rase con dioxano absoluto.

20

25

30

200678

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

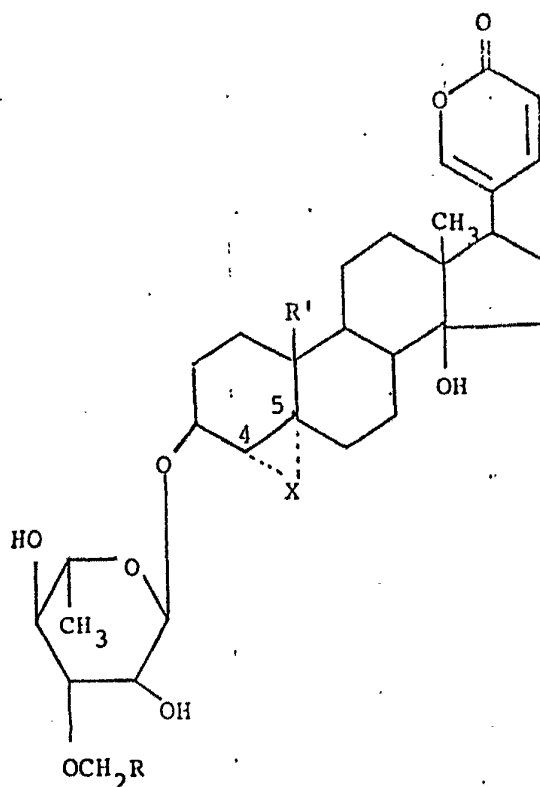
10

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 439.235 presentada el 8 de julio de 1975 por "Procedimiento para la preparación de bufadienclid-éteres y bufatrienolid-éteres", según las cuales cuando dichos compuestos corresponden a la fórmula general

15

20

25



(I),

30
200678

en que X representa un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 o un grupo epoxi, R' es un grupo metilo, formilo

1 o metilol, y R significa hidrógeno, un radical alcoholo
recto o ramificado con 1 a 16 átomos de carbono, un radi-
cal alqueno con 2 a 6 átomos de carbono, recto o ramifi-
cado, un radical etinilo, un grupo alcoxi recto o ramifi-
5 cado con 2 a 11 átomos de carbono, un radical cicloalifá-
tico, formando con R los grupos CH_2 que cuelgan de R un
anillo con 6 a 12 átomos de carbono, un radical aromático o
alifático-aromático, tal como por ejemplo un radical feni-
lo, fenilmetilo, 2-feniletilo o 3-fenilpropilo, un radical
10 dialcoholaminoalcoholo recto o ramificado con 1 a 7 átomos
de carbono, siendo terciario el nitrógeno y pudiendo llevar
dos radicales alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, pudien-
do estar en cada caso las cadenas alifáticas, rectas o rami-
ficadas, sustituidas con heterociclos nitrogenados u oxige-
15 nados, tales como por ejemplo los grupos piridino, piperaz-
ino, pirrolidino, furilo, tetrahidrofurilo o morfolino, o
con halógeno, tales como cloro o bromo, con la excepción de
los compuestos siguientes $X = \text{doble enlace}$, $R' = \text{metilo}$,
 $R = \text{H}$; $R' = \text{metilo}$, $X = \text{doble enlace}$, $R = \text{alcoholo con 4}$
20 $\text{ó 5 átomos de carbono}$; $R' = \text{formilo}$, $X = \text{doble enlace}$, $R =$
 $\text{H o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono}$, se hace reaccio-
nar un glicósido de bufadienólida o bufatrienólida de la
fórmula general

25

30

200678

1 te principal nº 439.235 presentada el 8 de julio de 1975
por: "Procedimiento para la preparación de bufadienolid-éte
res y bufatrienolid-éteres".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 26 JUN 1978

P.A.

10 Fernando de Elaburo
Por Poder

15

20

25

30
200678

VAL