



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.03.1969 (P. 132623)

Pierwszeństwo:

27.03.1968 dla zastrz. 1

04.04.1968 dla zastrz. 2 i 3

12.03.1969 dla zastrz. 4—7

Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

Kl. 12o,25/01

MKP C07c 173/02



Twórca wynalazku: Kurt Schmidt

**Uprawniony z patentu: Johann A. Wülfig Fabrik Pharmazeutischer
Präparate, Düsseldorf (Republika Federalna Niemiec)**

**Sposób wytwarzania nowych pochodnych glikozydu nasercowego
typu strofantyny**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych glikozydu nasercowego typu strofantyny, ulegających dobrze resorpcji z przewodu pokarmowego i wykazujących nieznaczne jedynie działanie uboczne, znajdujących zastosowanie w preparatach leczniczych do stosowania doustnego i pozajelitowego, zawierających przynajmniej jedną pochodną glikozydu nasercowego.

Glikozydy nasercowe, pochodne geniny, k-strofantyny lub strofantydolu, na przykład konwalatoksyna, konwallatoksol, k-strofantyna, cymaryna, cymarol, helwetykozyd i helwetykosol posiadają dzięki szczególnemu działaniu i właściwościom szczególne znaczenie w leczeniu schorzeń serca. Zastosowanie ich ogranicza się jednak w zasadzie do zastrzyków, ponieważ glikozydy te ulegają tylko w nieznacznym stopniu resorpcji z przewodu pokarmowego. Tak na przykład resorpcja cymaryny i helwetykozydu osiąga od 0% do 20—30%. Dlatego związki te stosowane doustnie wykazują niedostateczne działanie lecznicze.

Czyniono wiele prób znalezienia lepiej resorbowanych glikozydów nasercowych typu strofantyny lub uzyskania za pomocą przemian chemicznych cząsteczek tych związków, na przykład przez acylowanie grup hydroksylowych, lepszej resorpcji. Dotychczas nie jest jednak znana pochodna glikozydu typu strofantyny wykazująca tego rodzaju własności lecznicze (Arzneimittelforschung tom 13,

2

1963, str. 142—149) i holenderski opis wyłozeniowy nr 6 702 085).

Celem sposobu według wynalazku jest więc dostarczenie nowej grupy pochodnych glikozydów nasercowych, dobrze resorbowanych z przewodu pokarmowego i wywołujących tylko nieznaczne objawy uboczne.

Dla stosowania doustnego i pozajelitowego służą preparaty lecznicze, zawierające przynajmniej jedną pochodną glikozydu nasercowego otrzymaną sposobem według wynalazku jako substancję czynną.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych pochodnych glikozydu nasercowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę formylową (CHO; genina = strofantyna) lub hydroksymetylową (CH₂OH; genina = strofantydol), R₁ i R₂ mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub nasyconą lub olefinowo nienasyconą, nierozgałęzioną grupę alkilową, zawierającą 1—10 atomów węgla lub grupę fenyloalkilową, zawierającą 1—4 atomów węgla w części alkilowej, która może również być olefinowo nienasyconą lub rozgałęzioną lub grupę fenyłową w danym przypadku posiadającą jeden do trzech grup alkilowych lub alkoxytowych, zawierających 1—4 atomów węgla lub grupę metylenodwuhydroksylową, lub R₁ i R₂ tworzą razem z atomem węgla, z którym są związane grupę cyklo-alifatyczną, zawierającą w pierścieniu 5—12 atomów węgla, który w danym przypadku może posiadać jako podstawniki jedną lub dwie

grupy alkilowe lub cykloalkilowe, zawierające 1—6 atomów węgla, polega na tym, że reakcji poddaje się helwetykozyd, to znaczy strofantydyo-digitoksozyd, o wzorze ogólnym 2 z acetalem lub ketalem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 posiadają powyżej podane znaczenia, a R_3 oznacza grupę alkilową, zawierającą 1—4 atomów węgla, w obecności środka kondensującego o kwaśnym odczynie i następnie ewentualnie poddaje redukcji wytworzony cykliczny acetal lub ketal o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę formylową za pomocą odpowiedniego środka redukującego do odpowiedniej pochodnej helwetykozolu ($R = CH_2OH$), albo helwetykozyd o wzorze 2 kondensuje się z odpowiednim wolnym aldehydem lub ketonem o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 posiadają powyżej podane znaczenie, w obecności środka kondensującego o kwaśnym odczynie, i poddaje ewentualnie redukcji wytworzony cykliczny acetal lub ketal za pomocą odpowiedniego środka redukującego do odpowiedniej pochodnej helwetykozolu.

Nowe pochodne glikozydów nasercowych o wzorze ogólnym 1 stanowią cykliczne acetale lub ketale, przy czym grupa o wzorze 5 wywodzi się od aldehydu lub ketonu o wzorze ogólnym 4.

Szczególnymi przykładami pochodnych glikozydów nasercowych otrzymywanych sposobem według wynalazku są zwłaszcza acetono-helwetykozyd, benzaldehydo-helwetykozyd, acetofenono-helwetykozyd, cykloheksanono-helwetykozyd, aldehyd cynamonowy-helwetykozyd, aldehyd krotonowy-helwetykozyd, metylo-n-propyloketon-helwetykozyd, dwu-n-propyloketon-helwetykozyd, cykloheptanono-helwetykozyd i 4-metylocykloheksanono-helwetykozyd oraz odpowiednie pochodne helwetykozolu ($R = CH_2OH$).

Wymienione powyżej i w przykładach nazwy pochodnych glikozydów nasercowych wybrano z uwagi na przejrzystość. Nie są one zgodne z nomenklaturą ustaloną przez IUPAC. Tak na przykład acetonohelwetykozyd zgodnie z nomenklaturą według IUPAC'u powinien nazywać się 3', 4'-izopropylideno-helwetykozydem.

Acetal lub ketal o wzorze 3 stosowany w sposobie według wynalazku jest pochodną odpowiedniego aldehydu lub ketonu o wzorze ogólnym 4. Jako acetale i ketale stosuje się zwłaszcza metylo- lub etyloacetale lub odpowiednio metylo- lub etyloketale. Poniżej wymienione aldehydy i ketony, odpowiednio do stosowania w sposobie według wynalazku, dotyczą również odpowiednio acetalu i ketali.

Przykładami alifatycznych, nasyconych lub olefinowo nienasyconych, nierozgałęzionych lub rozgałęzionych aldehydów są aldehyd mrówkowy, aldehyd octowy, aldehyd propionowy, aldehyd masłowy, aldehyd n-walerianowy, aldehyd kapronowy, aldehyd enantowy, aldehyd oktylowy, aldehyd pelargonowy, aldehyd kaprynowy, aldehyd izomasłowy, aldehyd izowalerianowy, aldehyd trójetylooctowy, aldehyd 2-metylo-n-walerianowy, aldehyd 2-etylo-masłowy, 3,3,5-trójmetyloheksanol, aldehyd 2-etylokapronowy i aldehyd krotonowy.

Przykładami aldehydów aromatycznych są benzaldehyd o-, m- i p-toliloaldehyd, aldehyd mezyty-

lowy, aldehyd kuminowy, 2-, 3- lub 4-metoksybenzaldehyd, piperonal, dwumetoksybenzaldehydy, na przykład aldehyd weratrowy i trójmetoksybenzaldehyd. Przykładami, posiadających jako grupę fenylową, podstawników alifatycznych nasyconych lub olefinowo nienasyconych, ewentualnie w łańcuchu lub pierścieniu benzenowym podstawionych aldehydów są fenyloacetaldehyd, aldehyd cynamonowy, aldehyd hydrocynamonowy, α -metylofenyloacetaldehyd, p-metylofenyloacetaldehyd, aldehyd α -amylolocynamonowy i aldehyd β -4-izopropiocylofenylo- α -metylopropionowy.

Przykładami alifatycznych, nasyconych lub olefinowo nienasyconych, rozgałęzionych lub nierozgałęzionych ketonów są aceton, etylometyloketon, dwumetyloketon, metylo-n-propyloketon, izopropylometyloketon, etylo-n-propyloketon, butylometyloketon, etyloizopropyloketon, izobutylometyloketon, drugorzędowy butylometyloketon, pinakolina, dwu-n-propyloketon, etylobutyloketon, n-amylometyloketon, izopropylpropyloketon, 3-etylopentanon-(2), butylpropyloketon, etylo-n-amylketon, etylo-izobutyloketon, decylometyloketon, 7-etylo-2-metylononanon-(4), 2,6,8-trójmetylononanon-(4), dwu-n-heksyloketon, n-amyl-n-heptyloketon, butylooktyloketon, decyloetyloketon, decylopropyloketon, dwuheptyloketon, 6-metylo-5-heptenon-(2), propyloizooamylketon, heksylometyloketon, izobutylpropyloketon, butyloizopropyloketon, etyloizooamylketon, 5-metyloheptanon-(3), 3-metyloheptanon-(2), dwubutyloketon, n-amylpropyloketon, etyloheksyloketon, heptyloketon, n-amylizopropyloketon, dwuizobutyloketon, izopentyloizopropyloketon, dwu-trzeciorzędowy-butyloketon, heksylopropyloketon, etyloheptyloketon, metylooktyloketon, 3-metylononanon-(2), heksyloizopropyloketon, dwupentyloketon, butyloheksyloketon, heptylopropyloketon, etylooktyloketon, metylononyloketon, 3-butyloheptanon-(2), dwuizopentyloketon, butyloheptyloketon, oktylopropyloketon i nonyloetyloketon.

Przykładami aromatycznych lub aryloalifatycznych, ewentualnie podstawionych ketonów są acetofenon, 2-, 3- lub 4-metyloacetofenon, 4-trzeciorzędowy-butyloacetofenon, 2,4,5-trójmetyloacetofenon, 2,4,6-trójmetyloacetofenon, 2-metoksyacetofenon, 4-metoksyacetofenon, 2,4-dwumetoksyacetofenon, 2,5-dwumetoksyacetofenon, propiofenon, 1-, 2-, 3- lub 4-metylopropiofenon, 4-metoksypropiofenon, 2,4-dwumetoksypropiofenon, butyrofenon, 2-, 3- lub 4-metylobutyrofenon, 4-metoksybutyrofenon, walerofenon, oktylofenon, izopropiocylofenyloketon, izopentylofenyloketon, benzylometyloketon, benzyloetyloketon, benzylpropyloketon, benzyloizopropyloketon, dwubenzylketon, benzofenon, benzyloacetan, fenyloetyloetyloketon i fenyloetylo-propyloketon.

Przykładami cykloalifatycznych, niepodstawionych lub podstawionych ketonów są cyklopentanon i jego pochodne alkilowe jak 3-metylocyklopentanon i 3,4-dwumetylocyklopentanon, cykloheksanon i jego pochodne alkilowe jak 2-, 3- i 4-metylocykloheksanon, 4-etylo i 4-trzeciorzędowy-butylocykloheksanon, 3,5,5-trójmetylocykloheksanon (= dwuhydroizoforon), menton, cykloheptanon i jego pochodne alkilowe, cyklooktanon, cyklononanon, cy-

klodekanon, cyklododekanon, kamfora i bicyklo (2,2,1(heptan-1-on)norkamfora).

Jako środki kondensujące w sposobie według wynalazku można stosować kwasy, jak kwas solny, kwas siarkowy lub kwaśny siarczan potasowy, bezwodne kwasy Lewisa jak chlorek żelazowy, chlorek cynkowy lub kompleks eterowy trójfluorku boru lub bezwodny siarczan miedziowy.

Celem przeprowadzenia reakcji między wolnymi aldehydami lub ketonami i helwetykozydem stosuje się jako środki kondensujące stopiony bezwodny chlorek cynkowy lub bezwodny siarczan miedziowy.

Celem przeprowadzenia reakcji między acetalami lub ketalami o wzorze ogólnym 3 i helwetykozydem stosuje się zwłaszcza wymiennicze kationów w postaci H^+ , trwale w zakresie temperatur reakcji i w warunkach reakcji.

Jako wymiennicze kationów w grę wchodzi zarówno nieorganiczne jak i organiczne wymiennicze. Korzystne są wymiennicze organiczne. Po przeprowadzeniu w postaci H^+ za pomocą działania na wymienniczą mocnym kwasem nieorganicznym, wymienniczą uwalnia się od wody za pomocą przemylwania rozpuszczalnikami organicznymi i suszy. Po zakończeniu reakcji odsąca się mieszaninę reakcyjną od wymiennicza. Unika się w ten sposób dodatkowego zobojętnienia mieszaniny reakcyjnej, co w pewnych warunkach może prowadzić do nie dających się kontrolować reakcji ubocznych. Środek kondensujący stosuje się w ilościach co najmniej katalistycznych.

W sposobie według wynalazku przy stosowaniu jako związku wyjściowego acetalu lub ketalu o wzorze ogólnym 3 przy zastosowaniu wymienniczą kationowego w postaci H^+ jest korzystniejsza reakcja dzięki szerszemu zakresowi stosowalności, krótszym czasom reakcji, wyższym wydajnościom i mniejszej ilości powstających produktów ubocznych. Zarówno aldehyd lub keton albo też acetal lub keton stosuje się w sposobie według wynalazku w nadmiarze, ponieważ stanowią one jednocześnie rozpuszczalnik dla helwetykozydu. Jeżeli helwetykozyl w stosowanym acetalu lub ketonie lub też w odpowiednim aldehydzie lub ketonie jest trudno rozpuszczalny, wtedy można dodatkowo zastosować rozpuszczalnik, obojętny w warunkach reakcji, na przykład niskocząsteczkowy alifatyczny alkohol, dioksan, czterowodorofuran lub chlorowcowęglowodór jak chloroform lub czterochlorek węgla.

Celem uniknięcia rozszczepienia hydrolitycznego geniny od reszty cukrowej trzeba reakcję prowadzić w możliwie bezwodnym środowisku.

Sposoby według wynalazku przeprowadza się w zasadzie w temperaturze 15–90°C, zwłaszcza w temperaturze od około 40°C do 75°C. W tym zakresie temperatur reakcje uboczne zostają ograniczone do minimum.

Przy stosowaniu acetalu lub ketalu i w korzystnym zakresie temperatur czasy reakcji wynoszą od około 2 do 6 godzin. Przebieg reakcji śledzi się korzystnie za pomocą cienkowarstwowej analizy chromatograficznej. Gdy tylko na chromatogramie cienkowarstwowym nie można już wykazać obecności

helwetykozydu, podejmuje się przeróbkę mieszaniny reakcyjnej.

Przy stosowaniu wolnych aldehydów lub ketonów i na przykład stopionego, bezwodnego chlorku cynkowego lub bezwodnego siarczanu miedziowego jako środka kondensującego czas trwania reakcji jest zwykle znacznie dłuższy niż przy stosowaniu acetalu lub ketali. Czas ten wynosi zwykle od 20 do około 200 godzin.

Sposób według wynalazku przeprowadza się korzystnie w atmosferze gazu obojętnego, na przykład azotu.

Przeróbka produktu reakcji odbywa się w zależności od stosowanego środka kondensującego po zobojętnieniu środka kondensującego lub po odsączeniu środka kondensującego. Nadmiar aldehydu lub nadmiar ketonu lub odpowiednio nadmiar acetalu lub ketalu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem lub w wysokiej próżni w niskiej temperaturze, celem zapobieżenia rozkładowi pochodnej helwetykozydu. Jeżeli jednak temperatury destylacji leżą tak wysoko, że spowodowałyby rozkład, wtedy dodaje się do mieszaniny reakcyjnej nadmiar niskowrzącego eteru naftowego, przy czym wytrąca się produkt reakcji. W analogiczny sposób przez roztarcie pozostałości po destylacji eterem, benzyną lub eterem naftowym lub przez wytrącenie z rozpuszczonej w rozpuszczalnikach mieszaniny z alifatycznymi węglowodorami jak chlo-roform, pozostałości po destylacji eterem naftowym, otrzymuje się krystaliczne pochodne helwetykozydu.

Z tak wytworzonych cyklicznych acetalu lub ketali helwetykozydu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę formylową, można wytworzyć odpowiednie pochodne helwetykozu ($R = CH_2OH$) za pomocą redukcji. Jako środki redukujące stosuje się zwłaszcza zespolone wodorki metali o łagodnym działaniu redukującym, nie atakujące pierścienia laktonowego, zwłaszcza borowoderek sodowy. Cykliczny acetal lub keton rozpuszcza się w rozpuszczalniku, mieszanym się z wodą, zadaje roztwór wodą i wkrapla roztwór borowodoru sodowego w wodzie i tym samym rozpuszczalniku organicznym. Postęp reakcji śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Jako rozpuszczalniki mieszanym się z wodą nadają się zwłaszcza dioksan i czterowodorofuran. Po zakończeniu redukcji odparowuje się rozpuszczalniki i wodę pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje, analogicznie do opisanego powyżej sposobu, związki helwetykozu.

Sposób według wynalazku oparty jest na znanej w preparatyce organicznej metodzie transacetalizacji oraz reakcji polegającej na acetalizowaniu lub ketalizowaniu.

Znany jest z chemii cukrów sposób wytwarzania związków izopropylidenowych i benzylidenowych z acetonu i cukru lub benzaldehydu i cukru w obecności kwasów. W bezpośredniej reakcji glikozydów nasercowych z aldehydami lub ketonami w obecności kwasów otrzymuje się jednak również szereg produktów ubocznych. Należy tego również oczekiwać przy znanym braku trwałości acetalu i ketali w obecności jonów wodorowych. C. Man-nich i G. Siewert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75 (1942)

strona 737, stosując reakcję glikozydów nasercowych z acetonem i kwasami mineralnymi na przykładzie g-strofantyny, celem odszczepienia reszty cukrowej.

Korzystna reakcja helwetykozydu z acetalem lub ketalem o wzorze 3 prowadzi do wysokiej wydajności jednorodnych produktów. Zaskakujące jest powodzenie transacetalizacji przy glikozydzie nasercowym, ponieważ obok grup hydroksylowych przy węglach 1 i 2 w reszcie digitoksozy cząsteczki występują jeszcze inne reaktywne grupy, które w warunkach reakcji mogą reagować albo przede wszystkim albo też równolegle z zamierzoną reakcją. W ten sposób odwrotnie, a więc analogicznie do zwykle stosowanej transacetalizacji mogą grupy aldehydowe przy węglu 10 szkieletu steroidowego zostać zacetalizowane przez składową alkoholową acetalu lub ketalu. Ponadto, w pewnej analogii do wymienionego rozszczepienia Mannicha-Siewerte w zależności od warunków mogłaby nastąpić transacetalizacja cukru przy jednoczesnym rozszczepieniu na geninę i acetal lub ketal cukru.

Możliwa byłaby również w warunkach reakcji transestryfikacji przy pierścieniu butenolidu geniny, przy czym przy rozszczepieniu cyklicznego acetalu lub ketalu na aldehyd lub odpowiednio keton grupa laktonowa zostałaby rozszczepiona i powstałoby wiązanie estrowe.

Helwetykozyd, zastosowany w sposobie według wynalazku można wytworzyć, na przykład według sposobu podanego w niemieckim opisie patentowym 1 082 007 lub w niemieckim wyłożeniu opisu patentowego 1 221 764. Acetale lub ketale wytwarza się znanymi metodami z odpowiednich aldehydów lub ketonów, na przykład za pomocą reakcji z estrami kwasu ortomrówkowego.

Pochodne helwetykozydu i helwetykozolu wytworzone sposobem według wynalazku, wykazują w przeciwieństwie do produktów wyjściowych, które jedynie przy stosowaniu dożylnym, posiadają bardzo mocne działanie, porównywalne z działaniem strofantyny, nadspodziewanie wysoki stopień resorpcji z przewodu pokarmowego tak, że można je stosować jako doustne strofantyny w leczeniu niedydolności serca.

Badanie farmakologiczne nowych związków otrzymanych sposobem według wynalazku przeprowadzono w znany sposób na kotach. Oznaczono dawkę śmiertelną zarówno przy infuzji dodwunastniczej jak i dożylnej roztworu pochodnej glikozydu. Stosunek dawki dodwunastniczej i dożylnej, odniesiony do dawki dożylnej (= 100%) daje wysokość resorpcji w procentach. W tablicy 1 podano przykładowo znalezione wysokości resorpcji dla kilku związków według wynalazku.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się jako środki lecznicze. Preparaty zawierające co najmniej jedną pochodną glikozydu nasercowego o wzorze 1 można wytworzyć według znanych sposobów farmaceutycznych do stosowania dożylnego, a zwłaszcza doustnego. Zawartość substancji czynnej w jednostkowej dawce wynosi w zasadzie około 0,2 do 1 mg. Dawka zależy między innymi od schorzenia, aktywności stosowanego w każdym przypadku cyklicznego acetalu lub ketalu, wieku chorego i innych czynników.

Tablica 1

Wysokości resorpcji dla pochodnych aldehydowych i ketonowych helwetykozydu dla kotów

5	Związek z przykładu	Związek	wys. resorpcji w %
	Ia	acetono-helwetykozyd	30
	Ia	acetono-helwetykozol	35
10	IIa	benzaldehydo-helwetykozyd	80
	IIIa	acetofenono-helwetykozyd	54
	IVa	cykloheksano-helwetykozyd	100
15	VIIIa	aldehyd cynamonowy-helwetykozyd	30
	XVIIa	aldehyd krotonowy-helwetykozyd	68
	XVIIIa	metylo-propyloketon-helwetykozyd	100
20	XXa	dwu-n-propyloketon-helwetykozyd	100
	XXXVa	cykloheptanono-helwetykozyd	68
	XXXVII	4-metylocykloheksano-helwetykozyd	65

25 Zwykle przyjmuje się doustne postaci leku 2 do 4 razy dziennie. Jako doustną postać leku można stosować na przykład tabletki, pigułki, kapsułki lub drażetki. Preparaty dla stosowania doustnego mogą również być powleczone otoczką nierozpuszczalną w soku żołądkowym.

30 Preparaty do zastrzyków, zawierające pochodną glikozydu nasercowego otrzymaną sposobem według wynalazku, również wytwarza się w znany sposób. Fig. 1 na rysunku podaje wyniki analiz za pomocą chromatografii cienkowarstwowej produktów wytworzonych według przykładów I do IV i dalszych produktów. Wydajności wynoszą od 40 do 80% wydajności teoretycznej. Badanie przeprowadzono na płytkach z naniesionym żelem krzemionkowym. 40 Jako roztwór rozwijający służyła mieszanina eteru naftowego i octanu etylu (30 : 70).

Chromatogramy wywołano za pomocą odczynnika z waniliną i kwasem fosforowym w temperaturze 120°C w suszarce. Niektóre chromatogramy wykazały nieznaczne zanieczyszczenia, na przykład 45 helwetykozyd i strofantydynę. Zrezygnowano jednak z ich usunięcia, ponieważ nieznaczna ich ilość nie wpływa na zastosowanie lecznicze.

Fig. 2 na rysunku przedstawia przykłady kilku 50 widm absorpcyjnych w podczerwieni nowych pochodnych glikozydu nasercowego otrzymanych sposobem według wynalazku w bromku potasowym.

Przytoczone niżej przykłady bliżej objaśniają sposób według wynalazku.

55 Przykład I. a) Acetono-helwetykozyd

1,5 g helwetykozydu w 20 ml 2,2-dwumetoksypropanu zadaje się 1,5 g wymiennicza kationowego w postaci H⁺ (Lewatyt S. 100). Mieszając ogrzewa się do temperatury 50°C i wtedy helwetykozyd 60 przechodzi do roztworu. Przebieg reakcji śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemionkowy, 10% metanolu, w chloroformie jako rozpuszczalnik). Po pewnym czasie wydzielają się z roztworu kryształy. Po 6 godzinach trwania reakcji 65 nie można już wykazać obecności helwetykozy-

du. Odsącza się wymienniczą jonową. Kryształy znajdujące się na wymienniczu jonowym rozpuszcza się za pomocą małej ilości ciepłego metanolu. Roztwór dołącza się do przesączu i odparowuje. Pozostałość przekształca się z mieszaniny eteru i etanolu. Wydajność wynosi 1 g acetono-helwetykozydu o temperaturze topnienia 210°C. Pasma laktonowej grupy karbonylowej przy 1730 i 1775 cm⁻¹, pasmo aldehydowej grupy karbonylowej przy 1703 cm⁻¹, pasmo wiązania podwójnego C=C przy 1612 cm⁻¹, pasmo geminalnych grup metylowych przy 1362 i 1372 cm⁻¹.

C ₃₂ H ₄₈ C ₉ (ciężar cząsteczkowy 576,7)	C	H
obliczono	66,6	8,4
znaleziono	66,4	8,0

LD₁₀₀(koty, dożylnie) : 0,16 mg/kg

b) acetono-helwetykozol

1,5 g acetono-helwetykozydu rozpuszcza się w 20 ml 80% wodnego dioksanu i wkrapla w ciągu 1 godziny roztwór 0,35 g borowodoru sodowego w 20 ml 75% dioksanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny. Potem nie udaje się już wykazać obecności acetono-helwetykozydu. pH roztworu nastawia się za pomocą rozcieńczonego kwasu siarkowego na 7 i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje dioksan w wyparce obrotowej. Warstwę wodną ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe suszy się za pomocą bezwodnego siarczanu sodowego i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym. Jako rozpuszczalnik stosuje się chloroform. Wydajność wynosi 750 mg acetono-helwetykozydu o temperaturze topnienia 193°—195°C.

Widmo w podczerwieni nie wykazuje obecności grupy aldehydowej. Obok wzmożonego pasma grupy hydroksylowej w zakresie 3500 cm⁻¹ pozostają pasma laktonowej grupy karbonylowej i wiązań podwójnych.

LD₁₀₀(kot, dożylnie) : 0,32 mg/kg,

Przykład II. a) Benzaldehido-helwetykozyd

1,5 g helwetykozydu rozpuszcza się w 20 ml dwuetyloacetalu benzaldehydu i zadaje 1,5 g wymienniczą kationowego w postaci H⁺ (Lewatyt S. 100). Mieszając ogrzewa się do temperatury 55°C i śledzi przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 4 godzinach reakcji nie można już wykazać obecności helwetykozydu. Odsącza się wymienniczą jonową i z przesącza oddestylowuje rozpuszczalnik w wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna). Pozostałość rozciera się z eterem naftowym. Wydajność wynosi 950 mg benzaldehido-helwetykozydu o temperaturze topnienia 90°C z rozkładem.

Pasma w podczerwieni : pasma aromatyczne przy 3030, 3050, 695 i 755 cm⁻¹, pasmo laktonowej grupy karbonylowej przy 1740 i 1775 cm⁻¹, pasmo aldehydowej grupy karbonylowej przy 1719 cm⁻¹, pasmo wiązania podwójnego C=C przy 1618 cm⁻¹.

λ max = 207 mμ (w CH₃OH)

C ₃₆ H ₄₈ C ₉	Obliczono	C	H
	znaleziono	68,1	8,5
		69,2	8,5

LD₁₀₀(kot, dożylnie) : 1,44 mg/kg

b) benzaldehido-helwetykozol

1,5 g benzaldehido-helwetykozydu rozpuszcza się w 20 ml 80% wodnego dioksanu i wkrapla w ciągu 1 godziny roztwór 0,35 g borowodoru sodowego w 20 ml 75% dioksanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 1 godzinę. Potem nie można już wykazać obecności benzaldehido-helwetykozydu. pH roztworu nastawia się za pomocą rozcieńczonego kwasu siarkowego na 7 i odparowuje dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem w wyparce obrotowej. Wodną warstwę ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe suszy się za pomocą bezwodnego siarczanu sodowego i odparowuje. Wydajność wynosi 750 mg benzaldehido-helwetykozydu.

Widmo w podczerwieni nie wykazuje już obecności grupy aldehydowej. Obok wzmożonego pasma grupy hydroksylowej w zakresie 3500 cm⁻¹, pozostają pasma laktonowej grupy karbonylowej i wiązania podwójnego.

Przykład III. a) acetofenono-helwetykozyd

1,5 g helwetykozydu rozpuszcza się w 20 ml dwuetyloketalu acetofenonu i zadaje 1,5 g wymienniczą jonowego w postaci H⁺ (Lewatyt S. 100). Mieszając ogrzewa się do temperatury 55°C i śledzi przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemionkowy, 10% metanol w chloroformie jak roztwór rozwijający). Po około 4 godzinach reakcji nie można już wykazać obecności helwetykozydu. Odsącza się wymienniczą jonową i z przesącza oddestylowuje rozpuszczalnik w wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna). Pozostałość rozciera się z eterem naftowym. Wydajność wynosi 950 mg acetofenono-helwetykozydu o temperaturze topnienia 126°C z rozkładem.

Pasma laktonowej grupy karbonylowej przy 1740 i 1776 cm⁻¹, pasmo aldehydowej grupy karbonylowej przy 1713 cm⁻¹.

LD₁₀₀(kot, dożylnie) : 0,72 mg/kg.

b) Acetofenono-helwetykozol

1,5 g acetofenono-helwetykozydu rozpuszcza się w 20 ml 80% wodnego dioksanu i wkrapla w ciągu 1 godziny roztwór 0,35 g borowodoru sodowego w 20 ml 75% dioksanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 1 godzinę, po tym nie można już wykazać obecności acetofenono-helwetykozydu. pH roztworu nastawia się za pomocą rozcieńczonego kwasu siarkowego na 7 i odparowuje dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem w wyparce obrotowej. Wodną warstwę ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem.

Połączone ekstrakty chloroformowe suszy się za pomocą bezwodnego siarczanu sodowego i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym. Jako eluent stosuje się chloroform. Wydajność wynosi 750 mg acetofenono-helwetykozydu. Widmo w podczerwieni nie wykazuje już obecności grupy aldehydowej. Obok wzmożonego pasma grupy hydroksylowej w zakresie 3500 cm⁻¹ pozostają pasma laktonowej grupy karbonylowej i wiązania podwójnego.

Przykład IV. a) Cykloheksanono-helwetykozol

1,5 g helwetykozydu rozpuszcza się w 20 ml dwuetyloketalu cykloheksanonu i zadaje 1,5 g wymie-

niacza kationowego w postaci H^+ (Lewatyt S. 100). Miesząc ogrzewa się do temperatury $55^{\circ}C$ i śledzi przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po około 4 godzinach reakcji nie można już wykazać obecności helwetykozydu. Odsąca się wymieniać jonowy i z przesącza oddestylowuje rozpuszczalnik w wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem (pompka wodna). Pozostałość rozciera się z eterem naftowym. Wydajność wynosi 850 mg cykloheksanono-helwetykozydu o temperaturze topnienia $89-92^{\circ}C$.

Pasma w podczerwieni: zmniejszenie pasma grupy hydroksylowej przy 3500 cm^{-1} . Wzmocnienie pasma CH_2 przy 2925 i 1447 cm^{-1} w porównaniu z natężeniem pasm grup karboksylowych. Pasma laktonowej grupy karbonylowej przy 1740 i 1776 cm^{-1} , pasmo aldehydowej grupy karbonylowej przy 1710 cm^{-1} , pasmo wiązań podwójnych $C=C$ przy 1620 cm^{-1} .

		C	H
$C_{35}H_{52}O_9$	obliczono	68,2	8,5
	znaleziono	69,2	8,5

b) Cykloheksanono-helwetykozol

1,5 g cykloheksanono-helwetykozydu rozpuszcza się w 20 ml 80% dioksanu i wkrapla w ciągu 1 godziny roztwór 0,35 g borowodoru sodowego w 20 ml 75% dioksanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 1 godzinę, po tym nie można już wykazać obecności cykloheksanono-helwetykozydu. pH roztworu nastawia się za pomocą rozcieńczonego kwasu siarkowego na 7 i odparowuje dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem w wyparce obrotowej. Wodną warstwę ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe suszy się za pomocą bezwodnego siarczanu sodowego i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym. Jako eluentu używa się chloroformu. Wydajność 750 mg cykloheksanono-helwetykozydu. Widmo w podczerwieni nie wykazuje już obecności grupy aldehydowej. Obok wzmoczonego pasma dla grup hydroksylowych w zakresie 3500 cm^{-1} pozostają niezmiennione pasma laktonowych grup karbonylowych i wiązania podwójnego.

W podobny sposób jak to opisano w przykładach Ia do IVa, wytworzono podane w tabeli 2 pochodne helwetykozydu, za pomocą reakcji helwetykozydu z odpowiednimi acetalami lub ketalami. Za pomocą redukcji borowodorkiem sodowym wytworzonych

Tablica 2

Przykład	Pochodna helwetykozydu lub helwetykozolu	LD_{50} kot mg/kg, dożylnie
V	p-metylobenzaldehydo-helwetykozyd	—
VI	p-metoksybenzaldehydo-helwetykozyd	—
VII	fenyloacetaldehydo-helwetykozyd	—
VIIIa	aldehyd cynamonowy-helwetykozyd	0,37
VIIIb	aldehyd cynamonowy-helwetykozol	—
IX	α -aldehyd amylocynamonowy-helwetykozyd	—

X	acetaldehydo-helwetykozyd	—
XI	aldehyd masłowy-helwetykozyd	—
XIIa	aldehyd oktylowy-helwetykozyd	—
XIIb	aldehyd oktylowy-helwetykozol	—
XIII	aldehyd kaprylowy-helwetykozyd	—
XIV	aldehyd kaprynowy-helwetykozyd	—
XV	aldehyd 2-etylomasłowy-helwetykozyd	—
XVI	aldehyd trójmetrylooctowy-helwetykozyd	—
XVIIa	aldehyd krotonowy-helwetykozyd	0,36
XVIIb	aldehyd krotonowy-helwetykozol	—
XVIIIa	metylopropyloketon-helwetykozyd	0,86
XVIIIb	metylopropyloketon-helwetykozol	—
XX	dwuetyloketon-helwetykozyd	—
XXa	dwu-n-propyloketon-helwetykozyd	1,48
XXb	dwu-n-propyloketon-helwetykozol	—
XXI	butyloetyloketon-helwetykozyd	—
XXII	metylopentyloketon-helwetykozyd	—
XXIII	dwupentyloketon-helwetykozyd	—
XXIV	metyloizopropyloketon-helwetykozyd	—
XXV	metyloizobutyloketon-helwetykozyd	—
XXVI	metylo-1-etylopropyloketon-helwetykozyd	—
XXVII	etylo-2-metylobutyloketon-helwetykozyd	—
XXVIII	etylo-3-metylobutyloketon-helwetykozyd	—
XXIX	pinakolino-helwetykozyd	—
XXXa	heksen-1-on-5-helwetykozyd	—
XXXb	heksen-1-on-5-helwetykozol	—
XXXI	propiofenono-helwetykozyd	—
XXXII	etylobenzylloketon-helwetykozyd	—
XXXIIIa	benzyloacetonohelwetykozyd	—
XXXIIIb	benzyloacetonohelwetykozol	—
XXXIV	cyklopentanono-helwetykozyd	—
XXXVa	cykloheptanono-helwetykozyd	0,86
XXXVb	cykloheptanono-helwetykozol	—
XXXVI	cyklododekanono-helwetykozyd	—
XXXVII	4-metylocykloheksanono-helwetykozyd	1,02
XXXVIII	2-metylocykloheksanono-helwetykozyd	—
XXXIX	dwuhydroizoforono-helwetykozyd	—
XL	mentono-helwetykozyd	—
XLI	2-butylocykloheksanono-helwetykozyd	—
XLII	2-cykloheksylocykloheksanono-helwetykozyd	—
XLIII	(+)-kamforo-helwetykozyd	—

po pochodnych helwetykozydu, wytwarza się zgodnie z przykładem Ib do IVb odpowiednie pochodne helwetykozolu.

W tablicy 3 podano przykłady związków otrzymanych sposobem według wynalazku oraz ich niektóre dane fizykochemiczne:

Tablica 3

L.p.	Pochodne glikozydu	Temperatura topnienia w °C	$(\alpha)_D^{20+}$	Dawka LD ₁₀₀ mg/kg i.v.	Wysokość resorpcji w %
1	helwetykozyd acetonu	—	—	—	—
2	helwetykozol acetonu	—	—	—	54
3	helwetykozyd benzaldehydu	202—210	+25°	1,18	81
4	helwetykozol benzaldehydu	167—174	+11°	—	—
5	helwetykozyd acetofenonu	125—134	+11°	1,28	78
6	helwetykozol acetofenonu	154—164	± 0°	0,77	46
7	helwetykozyd cyklopentanonu	190—192	+28°	0,26	75
8	helwetykozyd cykloheksanonu	129—134	+34°	0,34	58
9	helwetykozol cykloheksanonu	155—164	+23°	1,01	56
10	helwetykozyd 2-metylocykloheksanonu	129—130	+27°	0,39	65
11	helwetykozyd 3-metylocykloheksanonu	128—135	+31°	1,05	60
12	helwetykozyd 4-metylocykloheksanonu	128—135	+29°	1,29	65
13	helwetykozyd-p-metylobenzaldehydu	—	—	—	—
14	helwetykozyd-p-metoksybenzaldehydu	—	—	—	—
15	helwetykozyd aldehydu fenylooctowego	—	—	—	—
16	helwetykozyd aldehydu cynamonowego	—	—	0,63	91
17	helwetykozol aldehydu cynamonowego	—	—	1,83	—
18	helwetykozyd aldehydu amylocynamonowego	—	—	—	—
19	helwetykozyd aldehydu octowego	—	—	—	—
20	helwetykozyd aldehydu masłowego	—	—	—	—
21	helwetykozyd aldehydu kapronowego	—	—	—	—
22	helwetykozol aldehydu kapronowego	—	—	—	—
23	helwetykozyd aldehydu kaprylowego	172—180	+26°	—	—
24	helwetykozyd aldehydu kaprynowego	—	—	—	—
25	helwetykozyd aldehydu 2-etylomasłowego	—	—	—	—
26	helwetykozyd aldehydu piwalinowego	—	—	—	—
27	helwetykozyd aldehydu krotonowego	—	—	0,36	—
28	helwetykozol aldehydu krotonowego	—	—	0,86	—
29	helwetykozyd metylopropyloketonu	—	—	—	—
30	helwetykozol metylopropyloketonu	—	—	—	—
31	helwetykozyd dwuetyloketonu	—	—	—	—
32	helwetykozyd dwu-n-propyloketonu	—	—	1,48	—
33	helwetykozol dwu-n-propyloketonu	—	—	—	—
34	helwetykozyd butyloetyloketonu	—	—	—	—
35	helwetykozyd metylo-pentyloketonu	—	—	—	—
36	helwetykozyd dwupentyloketonu	—	—	—	—
37	helwetykozyd metyloizopropyloketonu	—	—	—	—
38	helwetykozyd metyloizobutyloketonu	—	—	—	—
39	helwetykozyd metylo-1-etylopropyloketonu	—	—	—	—
40	helwetykozyd etylo-2-metylobutyloketonu	—	—	—	—
41	helwetykozyd etylo-3-metylobutyloketonu	—	—	—	—
42	helwetykozyd pinakoliny	—	—	—	—
43	helwetykozyd heksen-1-onu-5-	—	—	—	—
44	helwetykozol heksen-1-onu-5-	—	—	—	—
45	helwetykozyd propiofenonu	—	—	—	—
46	helwetykozyd etylobenzylloketonu	105—112	+16°	0,77	86
47	helwetykozyd benzyloacetonu	105—114	+24°	0,47	—
48	helwetykozol benzyloacetonu	136—144	+11°	—	—
49	helwetykozyd cykloheptanonu	118—124	+28°	1,24	67
50	helwetykozyd cykloheptanonu	135—141	+23°	—	—
51	helwetykozyd cykloodekanonu	129—139	+21°	—	—
52	helwetykozyd dwuwodoroozoforonu	—	—	—	—
53	helwetykozyd mentonu	—	—	—	—
54	helwetykozyd 2-butylocykloheksanonu	—	—	—	—
55	helwetykozyd 2-cykloheksylocykloheksanonu	—	—	—	—
56	helwetykozyd (+)-kamfory	—	—	—	—
57	helwetykozyd heksyloetyloketonu	183—195	+28°	0,78	69
58	helwetykozyd 6-metyloheptan-5-onu-2	186—193	+26°	0,59	83
59	helwetykozyd etylooktyloketonu	—	—	1,21	55
60	helwetykozyd p-metyloacetofenonu	131—141	+ 9°	0,61	67
61	helwetykozol p-metyloacetofenonu	173—183	+ 6°	0,87	62
62	helwetykozyd butyrofenonu	120—129	+ 7°	1,8	—
63	helwetykozyd cyklobutanonu	117—123	+25°	—	—
64	helwetykozol cyklopentanonu	179—184	+12°	—	—
65	helwetykozyd metylodecyloketonu	168—178	+28°	—	—
66	helwetykozol etylobenzylloketonu	133—142	+ 5°	—	—
67	helwetykozyd aldehydu anyżowego	103—108	+26°	—	—
68	helwetykozol aldehydu anyżowego	141—149	+15°	—	—

+/-= pomiar przy C = 1 w chloroformie

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych glikozydu nasercowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę formylową (CHO) lub hydroksymetylową (CH₂OH) i R₁ i R₂ są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową nasyconą lub olefinowo nienasyconą, nierozgałęzioną lub rozgałęzioną, zawierającą 1—10 atomów węgla lub grupę fenyloalkilową, zawierającą w części alkilowej 1—4 atomów węgla, której część alifatyczna może być również olefinowo nienasycona lub rozgałęzioną lub też grupę fenylową, która w danym przypadku może posiadać jako podstawniki jedną do trzech grup alkilowych lub alkoksylowych zawierających 1—4 atomów węgla lub grupę metylenodwuhydroksylową lub R₁ i R₂ razem z atomem węgla, z którym są związane, tworzą grupę cykloalifatyczną zawierającą 5—12 atomów węgla w pierścieniu, który w danym przypadku może posiadać jako podstawniki jedną lub dwie grupy alkilowe lub cykloalkilowe, zawierające 1—6 atomów węgla, **znamienny tym**, że helwetykozyd o wzorze 2 poddaje się reakcji z acetalem lub ketalem o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ posiadają powyżej podane znaczenie i R₃ oznacza grupę alkilową, zawierającą 1—4 atomów węgla, w obecności środka kondensującego o kwaśnym odczynie i w danym przypadku wytworzony cykliczny acetal lub ketal o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę formylową poddaje redukcji za pomocą środka redukującego do odpowiedniej pochodnej helwetykozolu (R = CH₂OH).

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki kondensujące o kwaśnym odczynie stosuje się wymiennicze kationowy w kwaśnej postaci (postać H⁺).

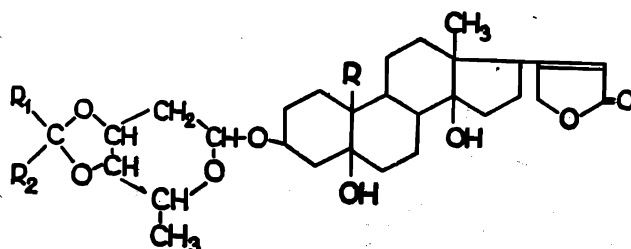
3. Sposób wytwarzania pochodnych glikozydu nasercowego o wzorze ogólnym 1, w którym symbole R, R₁ i R₂ mają znaczenie podane w zastrz. 1, **znamienny tym**, że helwetykozyd o wzorze 2 poddaje się reakcji z aldehydem lub ketonem o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ i R₂ posiadają powyżej podane znaczenie, w obecności środka kondensującego o kwaśnym odczynie i w danym przypadku wytworzony cykliczny acetal lub ketal o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę formylową, poddaje redukcji za pomocą środka redukującego do odpowiedniej pochodnej helwetykozolu (R = CH₂OH).

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako środek kondensujący o kwaśnym odczynie stosuje się stopiony bezwodny chlorek cynkowy.

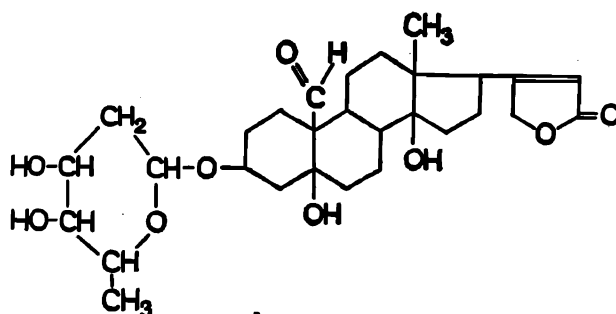
5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako środek kondensujący o kwaśnym odczynie stosuje się bezwodny siarczan miedzi.

6. Sposób według zastrz. 1 albo 2, albo 3, albo 4, albo 5, **znamienny tym**, że reakcję acetalu lub ketalu o wzorze ogólnym 3 albo aldehydu lub ketonu o wzorze ogólnym 4 z helwetykozydem przeprowadza się w temperaturach między 15°C i 90°C.

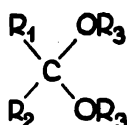
7. Sposób według zastrz. 1 albo 2, albo 3, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się borowodorek sodowy.



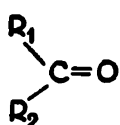
WZÓR 1



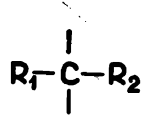
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5

FIG.1

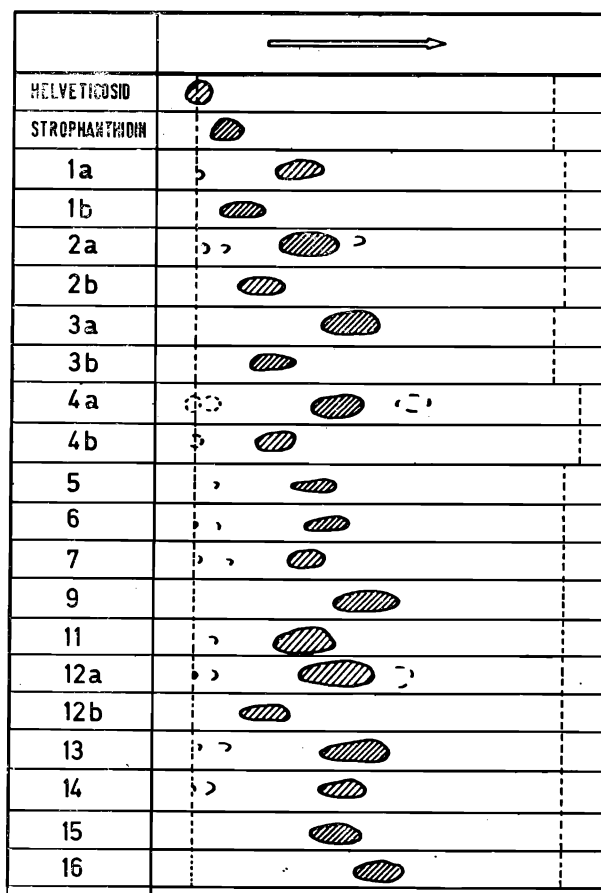


FIG.1

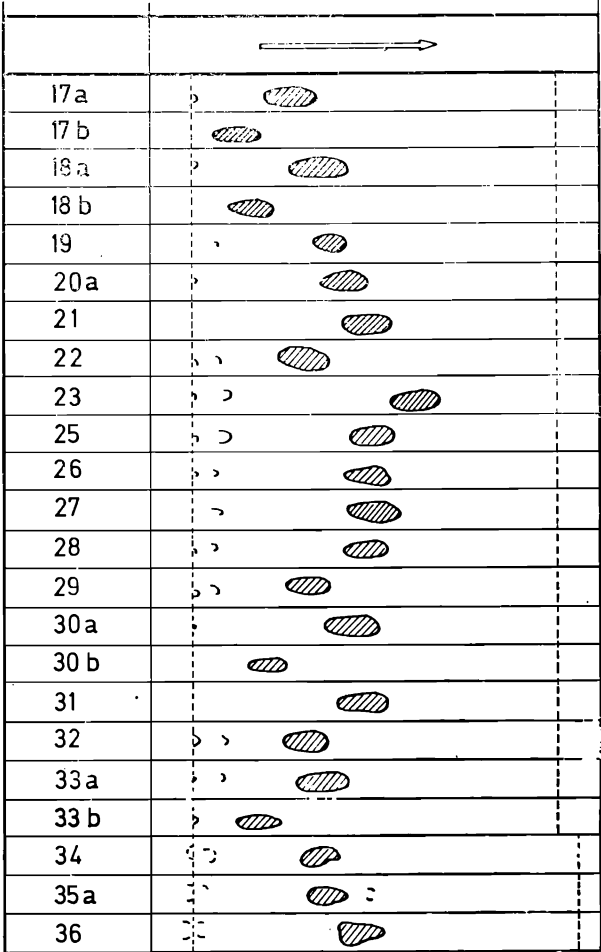


FIG.1

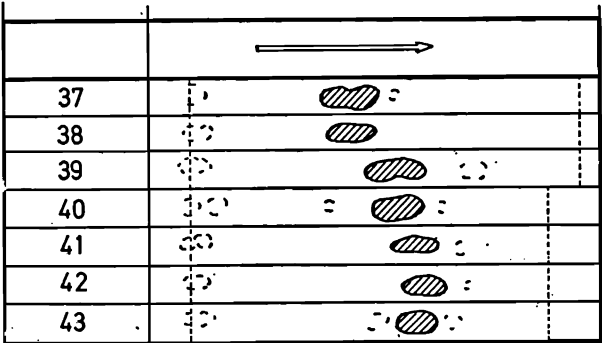


FIG.2

