

377027



377027

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE D	K

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España, se solicita a favor de la Firma --
KNOLL A.G. CHEMISCHE FABRIKEN, entidad alemana, residente en LUDWIGS9
HAFEN AM RHEIN (ALEMANIA), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
ETER DE Δ^{4.20.22}-BUFATRIENOLIDRAMNOSIDO."

MEMORIA DESCRIPTIVA

Muchos glicósidos cardiacos importantes para la terapia de
la insuficiencia cardiaca en el hombre con-tienen azúcar metilado.--

Digitalósis (Digilatium verum); aleandrósis (oleandrina); si
marósis (estrofantósido, estrofantina, cimarina); tevetosis (tevetina,-
neriifolina y peruvosido).-

5 Todos los glicósidos llevan el grupo metoxilixico en posición
3' del azúcar. Además son conocidos incluso glicósidos que llevan un
grupo de metílico en el grupo 2'-hidroxilico asi como glicósidos con
dos grupos metilicos en los grupos 2' y 3' hidroxilicos [Vesase el
10 resumen de T.Reischstein y E Weiss en Adv., Carboh.Chem. 17, 65 (1962)].

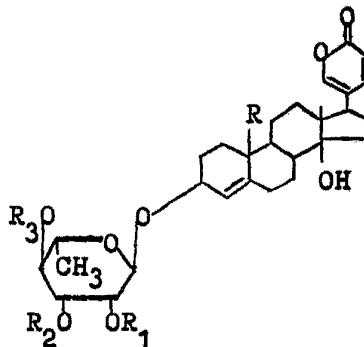
15 Por cierto es conocido el que la estructura del azúcar o -
respectivamente, de la cadena de azúcar sea de influencia en la efica
cia de un glicósido cardiaco [(B.Baumgarten. Die Herzwirksamen Glyco
side pag.242 VEB Georg Thieme Verlag Leipzig (1963)]. Sin embargo no
era posible hasta el presente analizar cuantitativamente la influen
cia de la posición y del número de grupos de éter en azúcar con res
pecto a las propiedades farmacológicas, ya que no se presenta material
comparativo suficiente.-



Se ha tratado ya de preparar éter parcial sintéticamente de glicósidos cardiacos. Makarevich describió la síntesis de cimarina de helveticósido [(I.F.Makarevich, Med Prom SSSR 29 [1967])] así como de k-estrofantina-β de glucohelveticósido [I.F.Makarevich, Khim. Prirod. Soedin 217 (1967)].-

En la solicitud holandesa 67.17502 es descrita además la preparación de diéteres de helveticósido o cimarina y en la patente alemana 1.162.835 la preparación de los 19-metiléteres de 19-hidroxicardenólidos con un grupo de aciloxido o glicósido en C-3.-

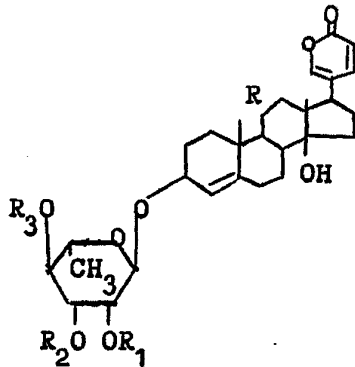
Las prescripciones indicadas conducen bien a conocidos glicósidos cardiacos o bien a glicósidos cardiacos demasiado esterificados los que en azúcar ya no llevan ningún grupo de hidroxil libre, o bien a glicósidos cardiacos que por cierto llevan en aglucona un grupometílico adicional, cuyo azúcar queda sin embargo invariable. En ningún caso se obtenían nuevos compuestos cuyo azúcar contiene uno o varios grupos adicionales de éter, así como uno o varios grupos de hidroxil libres.- Objeto de la invención son nuevos definidos ésteres de $\Delta^{4,20,22}$ -bufatrienolidramnósido de la formula general:



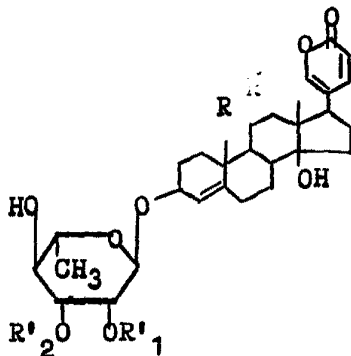
I

en que significan R un grupo de metil o formil, R_1 y R_2 átomos de hidrógeno, grupos de alquil (con 1-6 C-átomos) o de acetil o ambos juntos, - el grupo $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$ y R un átomo de hidrógeno, un grupo de acetil o un grupo de alquil con 1 - 6 C-átomos, en que, al menos, uno de los restos R_1, R_2 y R_3 es grupo de alquil.-

Objeto de la invención es además un procedimiento para la fabricación de éteres de $\Delta^{4,20,22}$ -bufatrienolidramnósido de la formula general:



50 en la que significan R un grupo de metil o formil, R₁ y R₂ átomos de hidrógeno grupos de alquil (1 - 6-C-átomos) o de acetil o ambos juntos el grupo $\begin{matrix} & \text{CH}_3 \\ & / \\ \text{C} & \\ & \backslash \\ & \text{CH}_3 \end{matrix}$ y R₃ un átomo de hidrógeno un grupo de acetil o un grupo de alquil con 1 - 6 C-átomos, siendo al menos uno de los restos R₁, R₂ y R₃ un grupo de alquil, caracterizada por el hecho de que se hace reaccionar un derivado de $\Delta^{4.20.22}$ -bufatrienolidramnósido de la fórmula general



55 en que significan R lo mismo como arriba mencionado y R'₁ y R'₂ átomos de hidrógeno o ambos juntos el grupo $\begin{matrix} & \text{CH}_3 \\ & / \\ \text{C} & \\ & \backslash \\ & \text{CH}_3 \end{matrix}$ en un disolvente orgánico inerte con un halogenuro de alquilo en presencia de una base, separando las mezclas eventualmente obtenidas mediante cromatografía por columna y/o cristalización y/o distribución Craig y, separándose eventualmente un resto de isopropilideno y/o acetilando grupos libres de hidroxil en el resto de azúcar.-

60 Como halogenuros de alquilo se adaptan para la reacción en especial los yoduros de alquilo. Los correspondientes bromuros y cloruros no puede ser tratados por cierto tan fácilmente debido a su gran volatibilidad, particularmente de los componentes metílicos y etílicos, aún cuando se consiga también con ellos la transformación.-



65 Como bases para la reacción entran en consideración prefe-
 rentemente hidroxidos alcalinotérreos, mezclas de hidroxidos y óxidos
 alcalinotérreos, hidruro sódico y óxido de plata. Cuando se realiza la
 reacción de hidroxidos, alcalinotérreos o, respectivamente, óxidos alca
 linotérreos o con hidruro sódico, se aplica como disolvente preferente
 70 mente dimetilformamida, utilizándose como base óxido de plata, enton--
 ces puede efectuarse la transformación exactamente por ejemplo en --
 acetona, tetrahidrofurano o dioxano.-

La coordinación estructural de los monó-éteres de proscila
 ridina y 19-oxo-proscilaridina se efectuaba mediante la KMR-espectro
 75 cópia, tratamiento con peryodato y formación de acetónido. La coordina
 ción estructural de los éteres de proscilaridina y 19-oxo-proscilari
 dina se efectuaba mediante síntesis dirigida de los éteres monometi-
 licos puros y de la DC-comparación de los productos de reacción, asi
 como de la KMR-espectroscopia. En todos los éteres de proscilaridina
 80 se utilizaban además los KMR-espectros de los éteres acetilados para
 la exploración extructural.-

Conayuda de la KMR-espectroscopia pueden analizarse además
 mezclas de éteres metílicos de proscilaridina o, respectivamente, de -
 19-oxo-proscilaridina: para ello deben presentarse los KMR-espectros
 85 de la mezcla de éter metílico y - despues de la acetilación de una -
 pequeña prueba de la mezcla - además del acetato de la mezcla de etil
 métilico. Asi pues puede determinarse por ejemplo la composición de -
 una mezcla de éter monométilico de proscilaridina de la siguiente ma-
 nera:

90 Contenido en % de 4'-metileter en la mezcla

+
$$\frac{\text{Area de la señal de } 4' - \text{OCH}_3}{\text{Area de todas las señales de } \text{OCH}_3} \times 100$$

Area de todas las señales de OCH_3

Contenido en % de 3' metileter en la mezcla =

95
$$\frac{\text{Area de la señal de } 3' - \text{OCH}_3 \text{ del diacetato de 1-a mezcla}}{\text{Area de todas las señales de } \text{OCH}_3 \text{ en el diacetato de la mezcla}} \times 100$$

Area de todas las señales de OCH_3 en el diacetato de la mezcla

Contenido en % de 2'-metileter en la mezcla ===

$$100\% - (\text{contenido en \% de } 3' - \text{ y } 4' - \text{metileter})$$

100 La composición de una mezcla de dimetileter de proscilaridina puede



ser determinada de la siguiente manera:

Contenido en % de 2'3'-dimetileter en la mezcla = $\frac{\text{Area de la señal de 4'0-acetil en el acetato de la mezcla de dimetileter} \times 100}{\text{Area total de las señales de 0-acetil en el acetato de la mezcla de dimetileter}}$

105 Area total de las señales de 0-acetil en el acetato de la mezcla de dimetileter

Contenido en % de 3'4'-dimetileter en la mezcla = $\frac{\text{Area de la señal OCH}_3 \text{ del 2'-acetato de 3'4' dimetileter en el acetato de la mezcla de dimetileter}}{\text{Area total de la señal } \text{OCH}_3 \text{ en el acetato de mezcla de dimetileter}} \times 100$

110 Area total de la señal OCH_3 en el acetato de mezcla de dimetileter

Contenido en % de 2'4'-metileter en la mezcla = $100\% - (\text{contenido en \% de 2'3'- y 3'4'-dimetileter})$

115 Mezclas de mono- y dimetileter pueden ser analizadas además con ayuda de cromatografía por película fina y elución de las zonas y -determinación cuantitativa mediante UV-espectrotropia. En caso de mezclas de monometil o etileter puede aplicarse además la disociación mediante peryodato sódico y titulación del reactivo consumido o respectivamente mediante cromatografía por película fina para la determinación del 3'-éter.-

120 Los datos necesarios para la coordinación estructural y para el análisis de mezclas pueden deducirse de las siguientes tablas: Tabla 1ª muestra un resumen de los valores en R_F , Tabla 2ª un resumen de las propiedades químicas y tabla 3ª los datos en KMR de algunos de los compuestos ilustrados.-

En tabla 3ª están indicadas las desviaciones químicas Δ en ppm (Δ tetrametilsilano = 0,000 ppm), las copulaciones J en Hz. Se aplicarán las siguientes abreviaciones:

130 s = singulett, d dublett, t = triplett, q == cuadruplett
m = multipllett, br = ancho

Tabla 1 a: Valor en R_F de mono- y di-derivados de proscilaridina o, respectivamente, 19-oxo-proscilaridina, gel de sílice (HF-Merck) sin saturación de cámaras.-

	acetato de etilo	4/1	cloroformo/acetona	2/1	1/1
--	------------------	-----	--------------------	-----	-----

- 6 - 377027



Proscilaridin-2'-metileter	0,28	0,10	0,26	0,47
Proscilaridin-3'-metiléter	0,30	0,10	0,27	0,51
Proscilaridin-4'-metiléter	0,37	0,10	0,28	0,53
19-oxo-proscilaridin-3'-metileter	0,23	0,07	0,18	0,41
19-oxo-proscilaridin-4'-metileter	0,27	0,07	0,18	0,43
Proscilaridin-3'-acetiléter	0,47	0,17	0,40	0,67
Proscilaridin-4'-etiléter	0,48	0,12	0,35	0,65
Proscilaridin-2'3'-dimetiléter	0,47	0,32	0,53	0,71
Proscilaridina-2'4'-dimeriléter	0,55	0,35	0,58	0,75
Proscilaridina-3'4'-dimetiléter	0,59	0,35	0,60	0,79
19-oxo-proscilaridin-2'3'-dimetileter	0,34	0,20	0,42	0,66
19-oxo-proscilaridin-2'4'-dimetiléter	0,41	0,22	0,46	0,69
19-oxo-proscilaridin-3'4'-dimetiléter	0,41	0,22	0,46	0,69
Proscilaridin-3'-metiléter-4'-acetato	0,69	0,38	0,63	0,81

Tabla 1b: Valores en R_f de tri-derivados de proscilaridina, o respectivamente 19-oxo-proscilaridina. Gel de sílice (HF-Merck) sin saturación de cámaras. 9

	cloroformo/éter etilacético		
	4/1	2/1	1/1
Proscilaridina-2'3'4'-trimetileter	0,13	0,21	0,40
19-oxo-proscilaridina 2'3'4'-trimetileter	0,06	0,10	0,23
Proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-metileter	0,28	0,43	0,67
19-oxo-proscilaridin-2'3'-acetonid-4' metileter	0,06	0,10	0,25



Proscilaridin-2'3'- acetonid-4'-etiléter	0,31	0,48	0,71
Proscilaridin-2'-metil- éter 3'4'-diacetato	0,15	0,25	0,51
Proscilaridin-3'-metil- éter 2'4'-diacetato	0,15	0,26	0,54
Proscilaridin-4'-metil- éter 2'3'-diacetato	0,16	0,28	0,55
Proscilaridin-2'3'-di- metiléter-4'-acetato	0,11	0,19	0,38
Proscilaridina 2'4'-dimetil- éter-3'-acetato	0,17	0,25	0,50
Proscilaridin-3'4'-di- metileter-2'-acetato	0,15	0,24	0,49
Proscilaridin-3'-etil- éter-2'4'-diacetato	0,22	0,35	0,57
Proscilaridin-4'-etil- éter-2'3'-diacetato	0,22	0,35	0,56

Tabla 2 a: Propiedades químicas del monoéter de proscilaridina y de 19-oxo-proscilaridina

Sustancia	Disgregación Mediante NaJO ₄	Formación de Acetonid
Proscilaridin-2'-metiléter	+	-
Proscilaridin-3'-metiléter	-	-
Proscilaridina-4'-metileter	+	+
19-oxo-proscilaridin-3'- metiléter	-	-
19-oxo-proscilaridin-4'- metileter	+	+
Proscilaridin-3'-etiléter	-	-
Proscilaridin-4'-etiléter	+	+

Tabla 2*b: Coordinación estructural de los dimetiléteres de proscilaridina mediante metilación parcial de monometiléteres de proscilaridina



Dimetileter, obtenido mediante	metilación parcial de		
	Proscilaridin-2'-metileter	Proscilaridin-3'-metileter	Proscilaridin-4'-metileter
Proscilaridin-2'3'-dimetil-éter	+	++	-
Proscilaridin-2'4'-dimetil-éter	+	-	+
Proscilaridin-3'4'-dimetil-éter	-	+	+

Tabla 3a Datos de KMR de metileter de proscilaridina

	Proscilaridin-2'-metileter	Proscilaridin-3'-metiléter	Proscilaridin-4'-metileter	Proscilaridin-2'3'-dimetil-éter
H-1'	5,07 (s)	5,00 (d; J = 1,5)	4,97 (s)	5,10 (d; J = 1)
H-2'	3,3 - 4,0 (Sistema Complejo)	4,07 (q; J ₁ = 1, J ₂ = 2)	3,3 - 4,0 (Sistema Complejo)	3,4 - 4,0 (Sistema complejo)
H-3'		3,3 - 4,0 (Sistema complejo)		
H-4'			3,3 - 4,0 (Sistema complejo)	
H-5'			3,3 - 4,0 no coordinar	
H-6'	1,31 (d, J = 6)	1,31 (d, J = 6)	1,32 (d; J = 6)	1,32 (d; J = 5,5)
H-18	0,75 (s)	0,75 (s)	0,75 (s)	0,74 (s)
H-19	1,07 (s)	1,07 (s)	1,05 (s)	1,06 (s)
-OCH ₃	3,53 (s)	3,50 (s)	3,59 (s)	3,50 u. 3,54 (s)

Tabla 3a: Continuación

Proscilaridin-2'4'-dimetileter	Proscilaridin-3'4'-dimetil-éter	Proscilaridin-2'3'4'-trimetil-éter	Proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-metiléter
--------------------------------	---------------------------------	------------------------------------	--

H-1'	5,08 (br.s)	5,02 (d; J = 1)	5,07 (br.s)	5,18 (s agudo)
H-2'	3,4 - 3,8 (no coordinar)	4,06 (q; J ₁ = 1) J ₂ = 3)	3,4 - 3,8 (Sistema complejo)	4,15 - 4,222 (Sistema AB)
H-3'	3,93 (q; J ₁ = 4, J ₂ = 10)	3,4 - 3,9 (no coordinar)		
H-4'	3,02 (t; J ₁ = J ₂ = 9 - 10)	3,09 (t; J ₁ = J ₂ = 9)	3,15 (t; J ₁ = J ₂ = 9 - 10)	ca. 3,0 (Multiplet complejo)
H-5'	3,4 - 4,1 (no coordinar)	3,4 - 3,9 (no coordinar)	3,4 - 3,8 (no coordinar)	3,5 - 3,9 (m)
H-6'	1,30 (d; J = 6,5)	1,30 (d; J = 6,5)	1,29 (d; J = 6)	1,27 (d; J = 6)
H-18	0,75 (s)	0,74 (s)	0,74 (s)	0,74 (s)
H-19	1,05 (s)	1,05 (s)	1,05 (s)	1,07 (s)
-OCH ₃	3,55 u. 3,61 (s)	3,53 u. 3,58 (s)	3,51, 3,54 u. 3,58 (s)	3,56 (s)

Tabla 3b Datos en KMR de los metiléteres de 19-oxo-proscilaridina

	19-oxo-proscilaridin-3'-metiléter	19-oxo-proscilaridin-4'-metiléter	19-oxo-proscilaridin-2'3'-dimetiléter	19-oxo-proscilaridin-2'4'-dimetiléter
H-1'	4,98 (br.)	4,93 (br.s)	5,06 (br.s)	5,0 (br.)
H-2'	3,1 - 4,0 (Sistema complejo)	3,3 - 4,0 (Sistema complejo)	3,3 - 4,0 (Sistema complejo)	3,4 - 4,0 (Sistema complejo)
H-3'				
H-4'		3,08 (br.t ; J ₁ = J ₂ = 9 - 10)		ca. 3,0 (m)
H-5'		3,3 - 4,0 (no coordinar)		3,4 - 4,0 (no coordinar)

POOR
QUALITY



H-6'	1,28 (d; J = 6)	1,29 (d; J = 6)	1,29 (d; J = 6)	1,29 (d; J = 6)
H-18	0,72 (s)	0,72 (s)	0,73 (s)	0,72 (s)
H-19	9,82 (s)	9,84 (s)	9,84 (s)	9,82 (s)
-OCH ₃	3,49 (s)	3,59 (s)	3,50 u. 3,52 (s)	3,53 u. 3,59 (s)

Tabla 3b: continuación

	19-oxo-proscilaridin-3'4'-dimetiléter	19-oxo-proscilaridin-2'3'4'-trimetiléter	19-oxo-proscilaridin-2'3'-acetamid-4'-metiléter		
H-1'	5,0 (br.)	5,04 (br.)	5,16 (S agudo)		
H-2'	3,4 - 4,0 (Sistema completo)	3,0 - 4,0 (Sistema complejo)	4,1 - 4,2 (Sistema-AB)		
H-3'					
H-4'				ca. 3,0 (m)	3,0 (m)
H-5'				3,4 - 4,0 (no coordinar)	3,7 (m)
H-6'	1,29 (d; J = 6)	1,33 (d; J = 6)	1,26 (d; J = 6)		
H-18	0,72 (s)	0,75 (s)	0,72 (s)		
H-19	9,82 (s)	9,80 (s)	9,82 (s)		
-OCH ₃	3,50 u. 3,56 (s)	3,50, 3,53 u. 3,57 (s)	3,57 (s)		

Tabla 3c Datos en KMR de los acetatos de metiléter de proscilaridina

	Proscilaridin-2'-metil-éter-3'4'-diacetato	Proscilaridin-3'-metil-éter-4'-acetato	Proscilaridin-3'-metil-éter-2'4'-diacetato	Proscilaridin-4'-metil-éter-2'3'-diacetato
--	--	--	--	--

377027-11-



H-1'	5,02 (d; J = 1)	5,06	4,96 (d; J = 1)	4,91 (br.s)
H-2'	3,62 (br.)	4,11 (q; J ₁ = 1,5, J ₂ = 3,5)	ca. 5,35 (br.)	5,22 - 5,37 (Sistema-AB)
H-3'	5,0 - 5,4 (AB-m)	3,57 (q; J ₁ = 3,5, J ₂ = 9,5)	3,65 (q; J ₁ = 4, J ₂ = 10)	
H-4'		5,04 (t; J ₁ = J ₂ = 9,5)	5,02 (t; J ₁ = J ₂ = 10)	
H-5'	~3,9 (m)	3,90 (m; J ₁ = 6,5, J ₂ = 9,5)	3,91 (m; J ₁ = 6,5, J ₂ = 10)	3,6 - 4,1 (no coordinar)
H-6'	1,20 (d; J = 6,5)	1,17 (d; J = 6,5)	1,20 (d; J = 6,5)	1,33 (d; J = 6,5)
H-12	0,74 (s)	0,75 (s)	0,74 (s)	0,74 (s)
H-19	1,07 (s)	1,07 (s)	1,07 (s)	1,05 (s)
-OCH ₃	3,52 (s)	3,43 (s)	3,36 (s)	3,51 (s)
COAc	2,04 u. 2,08 (s)	2,09 (s)	2,10 u. 2,16 (s)	2,06 u. 2,15 (s)

Tabla 3c Continuación

	Proscilaridin- 2'3'-dimetil- éter-4'-acetato	Proscilaridin- 2'4'-dimetil- éter-3'-acetato	Proscilaridin- 3'4'-dimetil- éter-2'-acetato
H-1'	5,08 (s)	5,00 (br.s)	4,90 (d; J = 1)
H-2'	3,4 - 3,8 (no coordinar)	3,4 - 3,9 (no coordinar)	5,29 (q; J ₁ = 1, J ₂ = 4)
H-3'	3,95 (q; J ₁ = 4, J ₂ = 10)	5,22 (q; J ₁ = 3,5, J ₂ = 9,5)	3,4 - 3,9 (no coordinar)

POOR
QUALITY

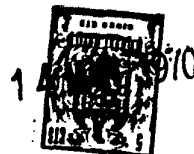
377027¹² -

H-4'	5,07 (t; $J_1 = J_2 = 10$)	3,11 (t; $J_1 = J_2 = 9 - 10$)	3,10 (t; $J_1 = J_2 = 9 - 10$)
H-5'	3,4 - 3,8 (no coordinar)	3,4 - 3,9 (no coordinar)	3,4 - 3,9 (no coordinar)
H-6'	1,17 (d; $J = 6,5$)	1,31 (d; $J = 6$)	1,31 (d; $J = 6$)
H-18	0,75 (s)	0,74 (s)	0,74 (s)
H-19	1,09 (s)	1,05 (s)	1,05 (s)
-OCH ₃	3,46 u. 3,56 (s)	3,45 u. 3,59 (s)	3,51 (s) (2 -OCH ₃)
-OAc	2,11 (s)	2,16 (s)	2,16 (s)

Tabla 3d: Datos en KMR de los etiléteres de proscilaridina

	Proscilaridin- 3'-etiléter	Proscilaridin- 4'-etiléter	Proscilaridin-2'3' acetamid-4'-etiléter		
H-1'	4,98 (d; $J = 1,5$)	4,96 (s)	5,18 (s) agudo		
H-2'	4,03 (q; $J_1 = 1,$ $J_2 = 2$)	3,5 - 4,0 (no coordinar)	4,15 - 4,22 (Sistema-AB)		
H-3'	3,4 - 4,0 (sistema complejo)				
H-4'				3,17 (br. t; $J_1 = J_2 =$ 9- 10)	ca. 315 (m)
H-5'				3,5 - 4,0 (no coordinar)	3,4 - 4,0 (no coordinar)
H-6'	1,32 (d; $J = 6$)	1,30 (d; $J = 6,5$)	1,32 (d, $J = 6,5$)		
H-18	0,75 (s)	0,74 (s)	0,73 (s)		
H-19	1,07 (s)	1,04 (s)	1,05 (s)		

377027-13-



$-\text{OC}_2\text{H}_5$	3,4 - 3,8 (m) 1,25 (t; J = 6,5)	3,6 - 4,0 (m) 1,22 (t; J = 7)	3,6 - 3,9 (m) 1,23 (T; J = 6,5)
Tabla	3e Datos en KMR de los acetatos de etiléter de proscilaridina		
	Proscilaridin- 3'-etiléter- 2'4'-diacetato		Proscilaridin- 4'-etiléter- 2'3'-diacetato
H-1'	4,99 (d; J = 1)		4,89 (br.s)
H-2'	5,29 (q; J ₁ = 1, J ₂ = 3)	}	5,20 - 5,36 (Sistema-AB)
H-3'	3,4 - 4,0 (m; no coordinar)		
H-4'	5,00 (t; J ₁ = J ₂ = 9 - 10)		3,28 (br. t; (J ₁ = J ₂ = 9 - 10)
H-5'	3,4 - 4,0 (no coordinar)		3,4 - 4,0 (no coordinar)
H-6'	1,19 (d; J = 6)		1,33 (d; J = 6)
H-18	0,74 (s)		0,74 (s)
H-19	1,07 (s)		1,05 (s)
$-\text{OC}_2\text{H}_5$	3,4 - 4,0 (m) 1,11 (t; J = 7)		3,68 (q, J = 7) 1,28 (t; J = 7)
$-\text{OAc}$	2,08 u. 2,15 (s)		2,05 u. 2,15 (s)

Los nuevos compuestos poseen una muy buena actividad cardiaca y son muy bien absorbibles. La siguiente tabla muestra el supremo efecto de las nuevas sustancias en comparación con proscilaridina.-

Tabla

Sustancia	Actividad cardiaca en mg/kg en ensayos con		absorción entreal gato en %
	Conejos de india	gatos	

POOR
QUALITY



Proscilaridin-2'-metiléter	0,27	0,13	100
Proscilaridin-3'-metiléter	0,32	0,08	54
Proscilaridin-4'-metiléter	0,67	0,15	70
Proscilaridin-2', 3'-dimetiléter	0,30	0,16	100
Proscilaridin-2', 4'-dimetiléter	0,38	0,23	84
Proscilaridin-3', 4'-dimetiléter	-	0,19	76
Proscilaridin-2', 3', 4'-trimetiléter	-	0,40	100
Proscilaridin-3'-metiléter -2'-acetato	0,38	0,11	71
Proscilaridin-3'-etiléter	0,24	0,12	94
Proscilaridin-4'-etiléter	0,74	0,20	100
Proscilaridina	0,45	0,15	34

135 La determinación de la actividad cardíaca en cochinos de India se efectuaba conforme Knaffl-Lenz J. Pharm. exp. Ther. 29, 407 (1926), la en el gato según Hatcher et al. Am. J. Pharm. 82, 360 (1910). La absorción enteral en el gato fué determinado según Kotovy. R., Arzneimittelforschung 1, 160 (1951).-

140 Las nuevas sustancias pueden ser ingeridas en las formas de aplicación corrientes en la farmacéutica, como comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones etc. La dosificación oscila entre 0,2 y 3,0 mg por enfermo y día.

Ejemplo 12

145 5 gr de proscilaridina son removidos en 100 ml de dioxano con 20 ml de yoduro metílico y 10 g de óxido de plata durante 6 horas a 20°C. El preparado es filtrado siendo lavado el residuo extensamente con éster etilacético, concentrado el filtrado por vaporización y el residuo cromatografiado sobre gel de sílice desactivado en una columna 110 x 5 cm mediante el sistema cloroformo/acetona = 2/1. Se obtienen:

377027-15-



- 150 0,58 gr de mezcla de dimetileter de proscilaridina (11% en teoria)
Valos $R_F = 0,47 - 0,59$ en éster etilacético
2,76 gr de mezcla de monometileter de rproscilaridina (54% en teoria)
Valor $R_F = 0,28 - 0,37$ en éster etilacético
1,22 gr de proscilaridina (24% del producto aplicado)
- 155 Cristalización de 2,76 gr de mezcla de monometiléter de proscilaridina de 25 ml de éter étilacético produce 1,29 gr de proscilaridina-3'-metiléter cristalino, P.F. 235-242°C, Valor $R_F = 0,30$ en éster etilacético.-

Ejemplo 2º

- 160 5 gr de proscilaridina son removidos en 100 ml de dimetilformamida -- con 30 gr de óxido de plata y 30 ml de yoduro metílico durante 2 horas a 20°C. El preparado es filtrado, siendo lavado extensamente el residuo con éster etilacético y concentrado por vaporización el filtrado. Despues de cromatografia por columna sobre gel de sílice desactivado en una columna 100 x 6 cm mediante el sistema de éster etilacético se obtienen:
- 1,30 gr de mezcla de monometiléter de prosc-ilaridina (25% en teoria)
Valor $R_F = 0,28 - 0,37$ en ester etilacético.-

Ejemplo 3º

- 170 5 gr de proscilaridina son calentados en 50 ml de acetona con 1 gr de ácido bórico por poco tiempo hasta la ebullición. Despues la solución clara es enfriada hasta 40°C, siendo reaccionada con 20 ml de yoduro metílico y 10 gr de plata y removida durante 16 horas a 40°C. El preparado es filtrado, siendo lavado el residuo extensamente con éster etilacético y concentrado por vaporización el filtrado. Cromatografia por columna sobre gel de sílice desactivado en una columna 90 x 5 cm produce:
- 0,84 gr de mezcla de dimetiléter (16% en teoria),
Valor $R_F = 0,47 - 0,59$ en ester etilacético
- 180 3,04 gr de mezcla de monometiléter de proscilaridina (59% en teoria)
Valor $R_F = 0,28 - 0,37$ en éster etilacético.-

Despues de la cristalización de 30 ml de éster etilacético se obtiene 1,84 gr de proscilaridin---3'-metiléter cristalino (36% en teoria), Valor $R_F = 0,30$ en éster etilacético. P.F. 231-240°C.-

185

Ejemplo 4º



1970

377027¹⁶ -

5 gr de proscilaridina son removidos en 100 ml de tetrahydrofurano -- con 20 ml de yoduro étílico y 10 gr de óxido de plata durante 6 horas a 20°C. El preparado es tratado igual como descrito en ejemplo 1º.-

190 Despues de la cromatografia por columna sobre gel de sílice desactivado en una columna 110 x 5 cm mediante cloroformo/acetona = 4/1, se obtiene:

2,26 gr de mezcla de monoetiléter de proscilaridina (43% en teoria), o respectivamente el 90% en teoria, referido al material inicial reaccionado)

195 Valor $R_F = 0,47$ en ester etilacético.-

2,63 gr de proscilaridina (53% del producto aplicado.) -

200 Cristalización de la mezcla de monoetiléter de proscilaridina de 10 ml de éster etilacético suministra 0,77 gr de proscilaridina 3'-etiléter (15% en teoria, o, respectivamente 31% en teoria, referido a material inicial reaccionado), Valor $R_F = 0,47$ en ester etilacético, P.F. 238-249°C.-

Ejemplo 5º

205 5 gr de proscilaridina son removidos en 100 ml de dimetilformamida -- con 33 ml de yoduro metílico y 2,5 gr de hidróxido bórico en polvo fino durante 70 minutos a 20°C. El preparado es absorbido mediante 500 ml de ester etilacético, agitado dos veces con ácido clorhídrico acuoso al 5% y luego, dos veces con lejía de sosa acuosa al 5% y finalmente con agua; la fase orgánica es secada sobre sulfato anhídrido y concentrado.-

210 Según cromatografia por columna sobre gel de sílice desactivado en una columna de 80 x 5 cm mediante el sistema cloroformo/acetona = 3/1 se obtiene:

0,98 gr de mezcla de dimetileter de proscilaridina (19% en teoria),

Valor $R_F = 0,47 - 0,59$ en ester etilacético,

215 3,46 gr de mezcla de monometileter de proscilaridina (67% en teoria)

Valor $R_F = 0,28 - 0,37$ en ester etilacético.-

220 Cristalización de la mezcla de monometileter de proscilaridina de 35 ml de ester etilacético suministra 2,23 gr de proscilaridina 3'-metiléter cristalino (44% en teoria), Valor $R_F = 0,30$ en ester etilacético, P.F. 255°C.-

Ejemplo 6º

377027-17 -



225 5 gr de proscilaridina son removidos en 50 ml de dimetilformamida con 5 ml de yoduro metílico y 3,5 gr de hidroxido bárico en polvo fino durante 1 hora a 20°C. El tratamiento se efectúa como descrito en ejemplo 5º. Se obtiene según la cromatografía por columna:

1,61 gr de mezcla de dimetileter de proscilaridina (31% en teoría), Valor $R_F = 0,47 - 0,59$ en ester etilacético,

2,34 gr de mezcla de monometiléter de proscilaridina (46% en teoría) Valor $R_F = 0,28 - 0,37$ en ester etilacético.-

230 Cristalización de la mezcla de monometileter de proscilaridina de 25 ml de ester etilacético suministra 1,68 gr de proscilaridina 3'-metileter (33% en teoría) Valor $R_F = 0,30$ en ester etilacético, P.F. 233-240°C.-

Ejemplo 7º

235 5 gr de proscilaridina son calentados en 100 ml de dimetilformamida con 33 ml de yoduro metílico, 33 gr de óxido bárico en polvo fino y 1,4 gr hidróxido bárico en polvo fino por poco tiempo a la ebullición y luego removidos 2 horas a 20°C. El tratamiento se efectúa como descrito en ejemplo 5º.-, .

240 Según la cromatografía por columna se obtiene:
1,27 gr de porciones impolares constituidas por tri- y dimetiléteres de proscilaridina, así como otros productos derivados impolares.-
1,25 gr de mezcla de monometiléter de proscilaridina (26% en teoría) Valor $R_F = 0,28 - 0,37$ en ester etilacético.-

245 Cristalización de la mezcla de monometileter de proscilaridina de 50 ml de ester etilacético suministra 0,77 gr de proscilaridina 3'-metileter cristalino (15% en teoría), Valor $R_F = 0,30$ en ester etilacético, P=F. 233 - 239 5°C.

Ejemplo 8º

250 2,5 gr de hidróxido bárico en polvo fino son removidos en 100 ml de dimetilformamida durante 16 horas a 20°C. Después son añadidos 5 gr. de proscilaridina y 33 ml de yoduro metílico, siendo removido el preparado durante 60 minutos a 20°C. El tratamiento se realiza como descrito en el ejemplo 5º.-

255 Según la cromatografía por columna se obtiene:
0,36 gr de mezcla de dimetileter de proscilaridina (7% en teoría), Valor $R_F = 0,47 - 0,59$ en ester etilacético.-



2,79 gr de mezcla de monometilester de proscilaridina (54% en teoria)
 Valor $R_F = 0,28 - 0,37$ en ester etilacético.-

260 Cristalización de la mezcla de monometileter de proscilaridina de 30 ml de ester etilacético suministra 1,58 gr de proscilaridin-3'-metileter cristalino (31% en teoria) Valor $R_F = 0,30$ en ester etilacético. P.F. 234 - 240°C.-

Ejemplo 9º

265 3 gr. de hidroxido bárico en polvo fino son removidos en 50 ml de dimetilformamida durante 16 horas a 20°C. Despues son añadidos 5 gr de proscilaridina y 5 ml de yoduro metílico, siendo removido el preparado 45 minutos más a 20°C. El tratamiento se realiza como descrito en el ejemplo 5º.-

270 Según cromatografía por columna se obtiene:

1,06 gr de mezcla de dimetiléter de proscilaridina (20% en teoria)
 Valor $R_F = 0,47 - 0,59$ en ester etilacético.-

3,91 gr de mezcla de monometiléter de proscilaridina (76% en teoria)
 $R_F = 0,28 - 0,37$ en éster etilacético. Cristalización de la mezcla de monometiléter de la proscilaridina de 40ml de éster etilacetato suministra 2,75 gr de proscilaridin-3'-metileter cristalino (54% en teoria) Valor en $R_F = 0,30$ en éster etilacético. P.F. 246 - 252°C.-

280 Otros diez preparados analogos con tiempos de reacción de 20 hasta 30 minutos suministran 0,79 hasta 1,39 gr de mezcla de dimetileter (15 - 27% en teoria) y 3,33 hasta 4,01 gr de mezcla de monometileter de proscilaridina (65 - 78% en teoria) o respectivamente, despues de la cristalización de ester etilacético 2,40 hasta 2,99 gr de proscilaridin-3'-metileter (47 - 58% en teoria).-

285 De manera analoga se obtiene mezcla de monometileter de 19-oxo-proscilaridina, Valor en $R_F = 0,23 - 0,27$ en éster etilacético y despues de la cristalización de éster etilacético el 19-oxo-proscilaridin-3'-metileter, P.F. 226 - 230°C, Valor en $R_F = 0,23$ en éster etilacético.-

Ejemplo 10º

290 9,91 gr de mezcla de monometileter de proscilaridina (de la lejía de la cristalización de proscilaridin-3'-metileter, ejemplo 9º) son distribuidos en $z = 100$ elementos sobre $n = 2000$ pasos mediante el sis-



tema tetracloruro de carbono (cloroformo/metanol/agua = 2/2/3/1 (V = 25/25 ml T = 20°C): despues de 100 pasos de proceso básico es aplica
 295 do el procedimiento de la extracción en fases alternativas con una -
 relación de las fases superiores extraídas con respecto a las fases
 inferiores de aproximadamente 3 : 2 (en total 1234 pasos de fase supe
 rior y 766 de pasos de fase inferior).-

Se obtienen en los elementos:

300 O-38 1,21 gr de mezcla constituida por proscilaridin-2'- y 4'-metile
 ter,

Valor en R_F = 0,28 y 0,37 en éster etilacético:

39-74:1,37 gr de proscilaridin-2'-metileter, Valor en R_F = 0,28 en es
 tér etilacético; cristales de éster etilacético. P.F. 151,5 - 158,5°

305 C. 75-100: 0,52 gr de mezcla de proscilaridin-2'- y 3'-metileter, Va
 lor en R_F = 0,28 - 0,30 en éster etilacético.-

Las fases inferiores o respectivamente superiores salida -
 fuera contienen proscilaridin-4'- o respectivamente, 3'-metiléter.--

Ejemplo 112

310 5 gr de proscilaridina son removidos en 100 ml de dimetilformamida -
 con 25 ml de ypduro etilico y 0,5 gr de una suspensión de hidruro só
 dico al 50% y aceite durante 1 hora a 20°C. El preparado es absorbi
 do mediante 500 ml de éster etilacético, agitado tres veces cada vez
 con 500 ml de agua siendo lavados posteriormente de nuevo todas las
 315 fases acuosas con 500 ml de éster etilacético. Las fases orgánicas -
 reunidas son secadas mediante sulfato sódico anhidro, concentradas --
 por evaporación y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice
 desactivado en una columna de 100 x 5 cm mediante el sistema cloroformo/acetona = 4/1 hasta 1/1.-

320 Se obtienen:

0,48 gr de mezcla de dietiléter de proscilaridina, Valor en R_F = 0,5 -
 en cloroformo (acetona = 4/1.-

2,17 gr de mezcla de monoetileter de proscilaridina, Valor en R_F = 0,
 47 en éster etilacético.-

325 1,77 gr de proscilaridina (35% material inicial invariable)

Mediante 1,0 gr de suspensión de hidruro sódico aceite al 50% en lu--
 gar de 0,5 gr de la misma se obtienen a condiciones por lo demás igua
 les: 0,30 gr de trietileter de proscilaridina. Valor en R_F = 0,9 en --



cloroformo/acetona = 4/1.-

- 330 1,06 gr de mezcla de dietileter de proscilaridina
 2,82 gr de mezcla de monoetileter de proscilaridina
 0,24 gr de proscilaridina (5% de material inicial invariable)
 De manera analoga se obtiene la proscilaridina junto con yoduro propílico o respectivamente yoduro pentílico en pequeños volúmenes de -
 335 producción una mezcla de monópropileter de proscilaridina, Valor en $R_F = 0,55$ en éster etilacético, y mezcla de monopentileter de proscilaridina, Valor en $R_F = 0,60$ en éster etilacético.-

En la metilación de proscilaridina la suspensión de hidruro sódico-aceite puede ser sustituida además por metilado sódico; los volúmenes de producción en la mezcla de monometiléter de proscilaridina son sin embargo menores que con hidruro sódico.-

Ejemplo 12º

2,5 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid son removidos en 50 ml de dimetilformamida con 15 ml de yoduro metílico y 15 gr de óxido de plata durante 20 horas a 20°C. La preparación se realizaba como descrito en ejemplo 2º. Según la cromatografía por columna sobre gel de sílice en una columna de 100 x 4 cm mediante el sistema cloroformo/éster etilacético 10/1 se obtienen:

350 1,90 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-metileter (74% en teoría), amorfos, Valor en $R_F = 0,67$ en cloroformo/éster etilacético = 1/1.-

Ejemplo 13º

10 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid son calentados en 200 ml de acetona junto con 200 ml de yoduro etílico y 50 gr de óxido de plata durante 6 horas hasta la ebullición. La preparación se desarrollaba según lo descrito en el ejemplo 1º. Según la cromatografía por columna sobre gel de sílice en una columna de 140 x 3 cm mediante el sistema cloroformo/éster etilacético = 4/1 hasta 1/1 se obtienen:

360 1,63 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-etileter (66% en teoría referido al material inicial reaccionado) amorfos, Valor en $R_F = 0,71$ en cloroformo/éster etilacético = 1/1.-

7,64 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid pueden ser recuperados invariables.-

Ejemplo 14º

1 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-etileter es removido en 50 ml



365 de 0,2 N ácido clorhídrico en tetrahidrofurano durante 8 horas a 20°C.
El preparado es absorbido mediante 200 ml de éster, etilacético, sien-
do agitada la fase orgánica una vez con 200 ml de lejía de sosa acu-
sa al 5% y dos veces con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y
concentrado por vaporización. El residuo es cromatografiado sobre ---
370 gel de sílice desactivado en una columna de 100 x 3 cm mediante el -
sistema cloroformo/éster etilacético = 4/1.-

0,14 gr. de proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-etileter (= 14% de mate-
rial inicial invariable), Valor en R_F = 0,71 en cloroformo/éster eti-
lacético = 1/1.-

375 0,46 gr de proscilaridin-4'-etiléter (48% en teoría), Valor en R_F = 0,
48 en éster etilacético; cristales de ester etilacético, F.182 - 192°C.

Ejemplo 15º

5 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid son disueltos en 50 ml de dime-
tilformamida y removidos con 10 ml de yoduro metílico y 1 gr de una
380 suspensión de hidruro sódico aceite al 50% durante 15 minutos a 20°C.
Una vez elaborados igual como en ejemplo 10º y cromatografía por co-
lumna sobre gel de sílice desactivado en una columna de 120 x 5 cm, ---
sistema cloroformo/éster etilacético = 5/1 se obtienen:

3,83 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-metileter (75% en teoría) -
385 amorfos, Valor en R_F = 0,67 en cloroformo/éster etilacético. = 1/1.- ---

Ejemplo 16º

5 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid son disueltos en 50 ml de dimetil
formamida y removidos con 10 ml de Yoduro etílico y 1 gr de una sus-
pensión de hidruro sódico -aceite al 50% durante 15 minutos a 20°C. ---
290 Una vez procedido según ejemplo 10 y cromatografía por columna sobre
gel de sílice desactivado en una columna de 140 x 5cm, sistema cloro-
forma/éster etilacético = 5/1, se obtienen:

1,50 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-etileter (29% en teoría) ---
amorfos Valor en R_F = 0,71 en cloroformo/éster etilacético = 1/1.-

295 De manera analoga se obtiene de proscilaridin-2'3'-acetonid
mediante yoduro propílico o respectivamente, yoduro pentílico en peque-
ños volúmenes de producción el proscilaridin---2'3'-acetonid-4'-pro-
pileter, Valor en R_F 0,74 en cloroformo/éster etilacético = 1/1, o res-
pectivamente el proscilaridin-2'3'-acetonid-4'metileter, Valor en R_F =
400 0,75 en cloroformo/éster etilacético = 1/1.-

Ejemplo 17º

4 cargas de 10 gr de una de proscilaridin-2'3'-acetonid, 100 ml de dimetilformamida, 20 ml de yoduro metálico y 6 gr de hidróxido bórico en polvo fino son removidas durante - 2 horas a 20°C.-

405 Los preparados son reunidos y tratados analogo a ejemplo 5º
El residuo de la concentración por vaporización es cromatografiado sobre gel de sílice desactivado en una columna de 160 x 6 cm mediante el sistema cloroformo/ester etilacético = 4/1. Material inicial recuperado es metilado nuevamente conforme lo prescrito anteriormente, siendo metilado el material inicial nuevamente de acuerdo con lo dispuesto. Se obtienen - despues de tres metilaciones y tres cromatografias por columna - en total:

410 26,82 gr. de proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-metileter (65% en teoria o respectivamente 76% en teoria referido a material inicial reaccionado), amorfos Valor en $R_f = 0,67$ en cloroformo/ester etilacético = 1/1.
415 5,64 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid (14% del producto aplicado).-

De manera análoga se obtienen 19-oxo-proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-metileter, amorfo. Valor en $R_f = 0,25$ en cloroformo/ester etilacético = 1/1 .-

420

Ejemplo 18º

25 gr de proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-metileter son removidos en 1, 25 l de 0,2 N ácido clorhídrico en tetrahydrofurano durante 18 horas a 20°C. El preparado es tratado como descrito en el ejemplo 14º y el residuo de la concentración por vaporización obtenido es cromatografiado sobre gel de sílice desactivado en una columna de 160 x 6 cm mediante el sistema cloroformo/ester etilacético = 1/1 hasta ester etilacético puro.-

425

Se obtienen:

8,93 gr de proscilaridin-4'-metileter (39% en teoria), Valor en $R_f = 0,37$ en ester etilacético, Cristales de éster etilacético, P.F. 197 - 204,5°C.-

430

Ejemplo 19º

1,8 gr de 19-oxo-proscilaridin-2'3'-acetonid-4'-metileter son removidos en 90 ml de 0,2 N ácido clorhídrico en tetrahydrofurano durante 6 horas a 20°C. El preparado es tratado como descrito en el ejemplo 14º y el residuo obtenido de la concentración por evaporación es cromatografiado

435

377027 - 23 -



sobre gel de sílice desactivado en una columna de 100 x 4 cm mediante el sistema de éster etilacético.-

Se obtienen:

440 0,37 gr de 19-oxo-proscilaridin-2'3'-acetimid-4'-metileter (= 21% del material inicial aplicado.). Valor en $R_F = 0,25$ en cloroformo/éster etilacético = 1/2 0,96 gr de 19-oxo-proscilaridin-4'-metileter (57% en teoría). Valor en $R_F = 0,27$ en éster etilacético, cristales de éster etilacético P.F. 222-229°C.-

445

Ejemplo 20º

5 gr de proscilaridina son disueltos en 100 ml de dimetilformamida y removidos con 20 ml yoduro metílico y 2,0 gr de una suspensión de hidruro sódico aceite al 50% durante una hora a 20°C. Una vez tratado como descrito en Ejemplo 10º y cromatografía por columna sobre gel de sílice desactivado en una columna de 120 x 4 cm mediante el sistema cloroformo/éster etilacético = 2/1 se obtienen:

450

1,74 gr de proscilaridintrimetileter (32% en teoría), Valor en $R_F = 0,40$ en cloroformo/éster etilacético = 1/1; cristales de metanol, P.F. 121-124°C. 2,19 gr de mezcla de dimetiléter de proscilaridina (42% en teoría). Valor en $R_F = 0,47 - 0,59$ en éster etilacético.-

455

0,37 gr de mezcla de monometileter de proscilaridina (7% en teoría). Valor en $R_F = 0,28 - 0,37$ en éster etilacético.

Ejemplo 21º

10 gr de proscilaridina son removidos en 200 ml de dimetilformamida con 60 ml de yoduro metílico y 12 gr de hidróxido bórico en polvo fino durante 3 horas a 20°C. El preparado es tratado como descrito en el ejemplo 5º y el residuo de la concentración por vaporización es cromatografiado sobre gel de sílice desactivado en una columna de 120 x 5 cm mediante el sistema cloroformo/éster etilacético = 4/1.-

460

460

Se obtienen:

3,02 gr de proscilaridin-2'3'4'-trimetileter (28% en teoría). Valor en $R_F = 0,40$ en cloroformo/éster etilacético = 1/1; cristales de metanol P.F. 119-123°C.-

465

6,15 gr de mezcla de dimetileter de proscilaridina (58% en teoría),-- contienen según el cromatograma de película fina aproximadamente el 90% de proscilaridin-2'3'-dimetileter. Valor en $R_F = 0,47 - 0,59$ en éster etilacético.-



Una nueva metilación de la mezcla de dimetileter conforme a lo determinado anteriormente suministra después del tratamiento y la cromatografía en una columna de 120 x 5 cm mediante el sistema cloro-

470 forma/ester etilacético = 4/1 otros.

1,98 gr de proscilaridin-2'3'4'-trimetiléter (en total 46% en teoría)

Valor en R_F = 0,40 en cloroformo/ester etilacético = 1/1.-

475 3,36 gr de proscilaridin-2'3'-dimetileter (32% en teoría). Valor en R_F = 0,47 en ester etilacético, Cristales de poco ester etilacético P.F. - 136-140, a 5°C.-

De modo analogo se obtienen de 19-oxo-proscilaridina el 19-oxo-proscilaridin-2'3'4'-trimetileter, amorfo. Valor en R_F = 0,23 en -- cloroformo/ester etilacético = 1/1 y el 19-oxo-proscilaridin-2'3'-di-

480 metileter, amorfo. Valor en R_F = 0,34 en ester etilacético.-

Ejemplo 22*

5 gr de proscilaridin-4'metileter son removidos en 50 ml de dimetilfor-

485 mamida con 5 ml de yoduro metílico y 2gr de hidróxido bórico en polvo fino durante 80 minutos a 20°C. El tratamiento se realiza según el ejemplo 5°. Según la cromatografía por columna sobre gel de sílice desactivado en una columna de 100 x 5 cm mediante el sistema cloroformo/ester etilacético = 1/1 se obtienen:

0,90 gr de proscilaridin-2'3'4'-trimetileter (17% en teoría), Valor en R_F = 0,40 en cloroformo/ester etilacético = 1/1, cristales de metanol.

490 P.F. 124-129°C.-

2,68 gr de mezcla de proscilaridina 2'4'- y 3'4'-dimetileter (51% en teoría). Valor en R_F = 0,55 - 0,59 en ester etilacético

0,23 gr de proscilaridin-4'-metileter (= 5% del producto aplicado) Valor en R_F = 0,37 en ester etilacético.-

495 De modo analogo se obtiene de 19-oxo-proscilaridin-4'-metileter una mezcla de 19-oxo-proscilaridin 2'4'- y 3'4'-dimetileter. Valor en R_F = 0,41 en ester etilacético.-

De proscilaridin-2'-metileter se obtiene una mezcla de los proscilaridin-2'3' y 2'4'-dimetileter. Valor en R_F = 0,47 y 0,55 en ester etilacético. Según el cromatograma de película fina la mezcla consta de aproximadamente el 90% de proscilaridin-2'3'-dimetileter y 10% de proscilaridin-2'4'-dimetileter. La misma puede ser separada cromatográficamente por columna en los componentes puros.-

500



505 Igualmente se obtiene de proscilaridin-3'-metileter una mezcla del -
proscilaridin-2'3'- y 3'4'-dimetileter; Valor en $R_F = 0,47$ y $0,59$ en
ester etilacético. Según el cromatograma de película fina consta la -
mezcla de aproximadamente 90% de proscilaridin-2'3'-dimetileter y --
10% de proscilaridin-3'4'-dimetileter. El mismo puede ser separado me
diante cromatografía por columna en componentes puros.-

510 Ejemplo 23º

2.68 gr de mezcla de proscilaridin-2'3'- y 3'4'-dimetileter (obteni
do según ejemplo 20º) son distribuidos en $z = 100$ elementos a través
de $n = 550$ pasos mediante el sistema tetracloruro de carbono/cloro--
formo/metanol/agua = 3/1/311 ($V = 25/25$ ml, $T = 20^\circ\text{C}$); despues de 100
515 pasos de proceso base y 50 pasos de extracción superfásica es aplica
do el proceso de la extracción fásica alternativa con una relación -
entre la fase superior y la fase inferior de aprox. 13 : 7 (en total -
405 pasos de fase de superiores y 145 pasos de fase inferior).

Se obtienen en los elementos:

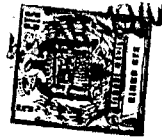
520 Se obtienen en los elementos:

18-47 0,89 gr de proscilaridin-3'4'-dimetileter, Valor en $R_F = 0,59$ -
en ester etilacético; cristales de ester etilacético. P.F. $218,5 - 223^\circ\text{C}$
48-63: 0,80 gr de mezcla de proscilaridin-2'4'- y -3'4'-dimetileter.-
Valor en $R_F = 0,55$ y $0,59$ en ester etilacético.-

525 64-99: 0,82 gr de proscilaridin-2'4'-dimetileter. Valor en $R_F = 0,55$
en éster etilacético; cristales de éster etilacético. P.F. $210,5 -$
 214°C . De modo análogo puede separarse la mezcla de 19-oxo-proscilari-
din-2'4'- y 3'4'-dimetileter en los componentes puros.-

Ejemplo 24º

530 200 gr. de proscilaridin-4'-metiléter son reaccionados en 5 ml de pi-
ridina absoluta con 5 ml de anhídrido acético y dejados durante 24 ho
ras a 20°C . A la mezcla de reacción se añade para la descomposición de
anhídrido acético excedente 10 ml de metanol. Despues de una hora a -
 20°C se añaden 200 ml de acetato de etilo, siendo lavada la fase orga-
535 nica dos veces cada vez con 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5%
dos veces cada vez con 200 ml de lejía de sosa acuosa al 5% y dos ve-
ces cada vez con 200 ml de agua, secado sobre sulfato sódico anhidro y
concentrado por vaporización. Cromatografía por columna del residuo de
la concentración sobre gel de sílice desactivado en una columna de 60



- 540 x 2 cm mediante el sistema cloroformo/éster etilacético = 4/1 suministra:
202 mgr de proscilaridin-4'-metileter-2'3'-diacetato (88% en teoría),- amorfo Valor en R_F = 0,55 en cloroformo/éster etilacético = 1/1.-
Según sistemas idénticas se obtienen de:
- 545 proscilaridin-2'-metileter el proscilaridin-2'-metileter-3'4'-diacetato, amorfo. Valor en R_F = 0,51 en cloroformo/éster etilacético = 1/1 de proscilaridin-3'-metileter el proscilaridin-3'-metileter-2'4'-diacetato, amorfo, Valor en R_F = 0,59 en cloroformo/éster etilacético = 1/1. de proscilaridin-2'3'-dimetileter el proscilaridin-2'3'-dimetileter -
- 550 4'-acetato, amorfo. Valor en R_F = 0,38 en cloroformo/éster etilacético = 1/1 de proscilaridin-2'4'-dimetileter el proscilaridin-2'4'-dimetileter-3'-acetato, amorfo. Valor en R_F = 0,50 en cloroformo/éster etilacético = 1/1 de proscilaridin-3'4'-metileter el proscilaridin-3'4'-dimetileter-2'-acetato amorfo. Valor en R_F = 0,49 en cloroformo/éster etilacético = 1/1 de proscilaridin-3'-etileter el proscilaridin-3'-etileter-2'4'-diacetato, amorfo. Valor en R_F = 0,57 en cloroformo/éster etilacético = 1/1 de proscilaridin-4'-etileter o proscilaridin-4'-etileter-2'3'-diacetato, amorfo. Valor en R_F = 0,56 en cloroformo/éster etilacético = 1/1 .-
- 555
- 560 De manera análoga pueden obtenerse de los metiléteres de 4-19-oxo-proscilaridina los correspondientes acetatos de metileter de 4-19-oxo-proscilaridina.-
- Ejemplo 25º
- 565 1 gr de mezcla de dimetileter de proscilaridina (constituido por aprox 80% de proscilaridin-2'3'-dimetileter) en 10 ml de piridina absoluta es reaccionado con 10 ml de anhídrido acético y dejado en reposo durante 24 horas a 20°C. El tratamiento se efectúa como descrito en el ejemplo 24. Según una cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 120 x 3cm mediante el sistema cloroformo/éster etilacético = 4/1 se
- 570 obtienen
- 0,12 gr de mezcla de proscilaridin-2'4'-dimetileter-3'-acetato y 3'4'-dimetileter-2'-acetato (11% en teoría). Valor en R_F = 0,50 en cloroformo/éster etilacético = 1/1.-
- 0,73 gr de proscilaridin-2'3'-dimetileter-4'-acetato (68% en teoría). Valor en R_F = 0,38 en cloroformo/éster etilacético = 1/1.-
- 575

Ejemplo 269

10 gr de proscilaridin-3'-metileter son reaccionados en 100 ml de piridina absoluta con 10 ml de anhídrido acético y dejados en reposo - durante 2 horas a 20°C. El tratamiento se efectúa como descrito en el ejemplo 24. Según la cromatografía por columna sobre gel de sílice des-
 580 activado en una columna de 120 x 5 cm mediante el sistema cloroformo/ acetona = 3/1 se obtienen:

1,62 gr de proscilaridin-3'-metileter-2'4'-diacetato (14% en teoría) amorfo. Valor en $R_F = 0,54$ en cloroformo/éster etilacético = 1/1.

585 0,36 g de proscilaridin-3'-metileter-2'-acetato (3% en teoría) amorfo. Valor en $R_F = 0,72$ en ester etilacético.-

5,39 gr de proscilaridin-3'-metileter-4'-acetato (50% en teoría) amorfo. Valor en $R_F = 0,69$ en ester etilacético.-

2,92 gr de proscilaridin-3'-metileter (29% de material inicial recuperado) Valor en $R_F = 0,30$ en ester etilacético.-
 590

Conforme condiciones similares se obtienen de: Proscilaridin-2'-metileter y una mezcla de proscilaridin-2'-metileter-3'-acetato y 2'-metileter-4'-acetato. Valor en $R_F = 0,70 - 0,72$ en ester etilacético.-

595 de proscilaridin-4'-metileter una mezcla de proscilaridin-4'-metileter 2'-acetato y 4'-metileter-3'-acetato, ambos Valor en $R_F = 0,72$ en ester etilacético.-

600 Describa suficientemente la naturaleza y alcance de la presente invención, se hace constar que en la misma podrán ser variables, los materiales, dimensiones y en general aquellos otros detalles accesorios o secundarios que no alteren, cambien ni modifiquen la esencialidad propuesta.-

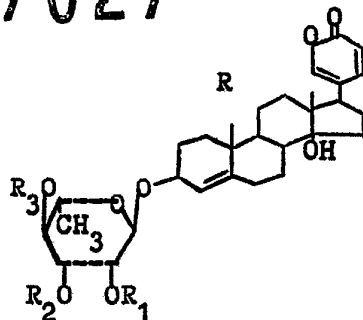
605 Los terminos en que queda redactada esta memoria son ciertos y fiel reflejo del objeto descrito, debiendose interpretar en un sentido más amplio y nunca en forma limitativa.-

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusiva de:

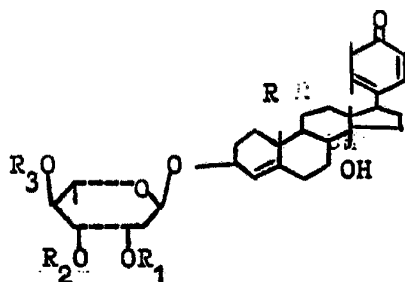
610 1ª.- Procedimiento para la preparación de éter de $\Delta^{4.20.22}$ -bufatrieno lidrámnósido, de la formula general

377027

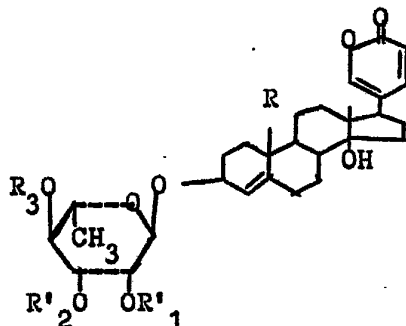


615 en la que significan R un grupo de metil o formil, R_1 y R_2 átomos de hidrógeno, grupos de alquil (con 1 - 6 C-átomos) o de acetil o ambos - juntos el grupo $\text{>C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y R_3 un átomo de hidrógeno, un grupo de acetil o un grupo de alquil CH_3 con 1 - 6-C-átomos, siendo al menos uno de los restos R_1, R_2 o R_3 un grupo de alquil.-

2ª.- Procedimiento para la preparación de éter de $\Delta^{4.20.22}$ - Bufatrienolidramnósido, de la formula general



620 en la que significan R un grupo de metil o formil, R_1 y R_2 átomos de hidrógeno, grupos de alquil (con 1 - 6 C-átomos) o de acetil o ambos juntos el grupo $\text{>C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y R_3 un átomo de hidrógeno, un grupo de acetil un grupo de alquil CH_3 con 1 - 6 C-átomos, siendo al menos uno de los restos R_1, R_2 o R_3 un grupo de alquil, caracterizado porque se reacciona un derivado de $\Delta^{4.20.22}$ - bufatrienolidramnósido de la formula general



625 en la que significan R como arriba mencionado y R'_1 y R'_2 átomos de hidrógeno o ambos juntos el grupo $\text{>C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$, en un disolvente organico

377027 - 29 -



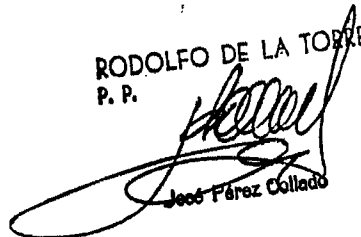
630 inerte con un halogenuro de alquil en presencia de una base, separándose las mezclas eventualmente obtenidas mediante cromatografía por columna y/o cristalización y/o por distribución sistema Craig y separándose eventualmente un resto existente de isopropileno y/o acetilando grupos hidroxilicos libres sobre el resto de azúcar.-

3ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETER DE Δ ^{4.20.22} - BUFA--
TRIENOLIDRAMNOSIDO."

Consta la presente memoria descriptiva de veintinueve hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.-

14 MAR. 1970

RODOLFO DE LA TORRE
P. P.


José Pérez Collado