

386465



386465

SECCION TECNICA
CLASIFICACION L.P.C.
CLASE <u>A61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim -
Waldhof, (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NE-
RIIFOLINA".

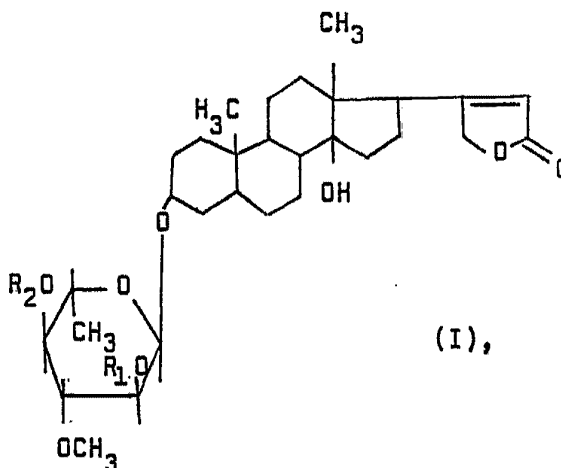
-----ooo000ooo-----

Objeto del presente invento es un procedimiento
para la preparación de nuevos derivados de neriifolina de
la fórmula general I



386465

5



10

en la que en cada caso uno de los radicales R_1 y R_2 significa un grupo alcohol o alcohalcohol inferior y el otro significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo inferior.

15

Se ha encontrado que estos compuestos tienen una resorción sorprendentemente elevada y, por lo tanto, son maximamente apropiados para una aplicación peroral para la terapia de la insuficiencia cardiaca.

20

El procedimiento para la preparación de las sustancias de la fórmula I está caracterizado porque de manera de por sí conocida, la neriifolina se alcohola y eventualmente se O-acila a continuación. La alcoholación tiene lugar por reacción con agentes de alcoholación apropiados, especialmente halogenuros de alcohol, sulfatos de dialcohol y diazoalcanos.

La O-acilación se puede llevar a cabo con todos los agentes de acilación usuales en la química de los azúcares,

386465

15



tales como anhídridos de ácido, imidazolidas de ácido, cloruros de ácido, eventualmente con adición de una amina terciaria, o con el ácido libre.

En los siguientes ejemplos se explica con más detalle la preparación de los nuevos compuestos:

EJEMPLO 1:

Neriifolin-mono-metiléter

1 g de neriifolina es disuelto en 8 ml de dimetilformamida, es diluido con 8 ml de tolueno y, después de añadir 0,58 g de hidróxido de bario y 0,2 g de óxido de bario, es mezclado, bajo agitación a la temperatura ambiente en el espacio de 60 minutos, gota a gota, con una solución de 0,82 ml de sulfato de dimetilo en 8 ml de tolueno. Después de agitar durante 4 horas a la temperatura ambiente, se diluye con 150 ml de cloroformo, se filtra con succión, se lava posteriormente con cloroformo, se mezcla el filtrado con 3 ml de piridina y se concentra en vacío. El residuo es recogido en cloroformo, es extraído por agitación con agua y la fase en cloroformo es concentrada en vacío después de secar sobre sulfato de sodio. Con el residuo se lleva a cabo una repartición multiplicativa con la mezcla de fases tetracloruro de carbono-acetato de etilo-metanol-agua 3:1:2:2. La fase orgánica concentrada es sometida a otra repartición multiplicativa con la mezcla de fases tetracloruro de carbono-acetato de etilo-metanol-agua 9:1:6:4. La fase acuosa, después de extraer por agitación con cloroformo, de concentrar y de cristalizar en cloroformo-éter, suministra 280 mg de neriifolin-mono-metiléter;

386465



p. de f. 194-198°C.

EJEMPLO 2:

Monoacetil-neriifolin-monometiléter.

5 500 mg del neriifolin-monometiléter preparado de
acuerdo con el Ejemplo 1 son disueltos en 5 ml de piridina,
son mezclados con 2,5 ml de anhídrido de ácido acético, y son
dejados reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas.
Después de esto se diluye con agua, se extrae por agitación
con cloroformo, la fase en cloroformo se lava con ácido sul-
10 fúrico 2 N y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se con-
centra en vacío. Después de cristalización en cloroformo-éter-
éter de petróleo se obtienen 390 mg de monoacetil-neriifolin-
monometiléter; p. de f. 103-107°C.

EJEMPLO 3:

15

Neriifolin-mono-etoximetiléter.

1 g de neriifolina es disuelto en 10 ml de dimetil-
formamida y 10 ml de dimetilanilina, es mezclado con 1,5 g
de etilclorometiléter y es calentado durante 20 horas a 40°C.
La mezcla de reacción es diluída con 300 ml de agua y es extraí-
20 da con éter de petróleo y cloroformo. Los extractos en cloro-
formo son concentrados en vacío y son fraccionados con éter
de petroleo, benceno y cloroformo-metanol 1:1 sobre 100 g de
óxido de aluminio. El residuo de la fracción en cloroformo-
metanol (1:1) es fraccionado con benceno-acetato de etilo sobre
25 gel de sílice. Las fracciones con 40% de acetato de etilo, des

386465



pués de concentrar y de cristalizar en cloroformo-éter de petróleo, suministran 280 mg de neriifolin-mono-stoximetiléter; p. de f. 88-91°C.

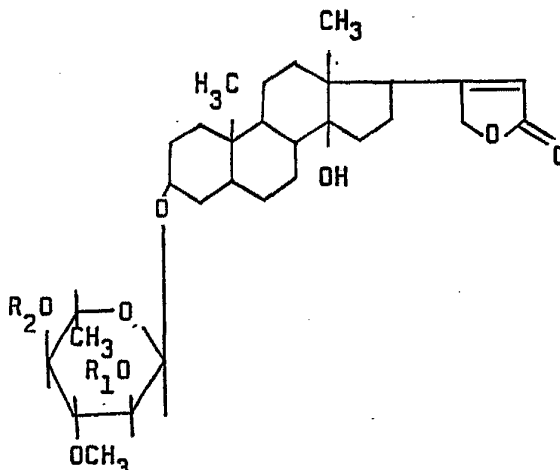
N O T A

5

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de neriifolina de la fórmula

10



15

en la que en cada caso uno de los radicales R_1 y R_2 representa un grupo alcoholo o alcohalcoholo inferior y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo inferior, caracterizado porque la neriifolina se alcohola y eventualmente se acila a continuación.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque en calidad de agente de alcoholación se utilizan halogenuros de alcoholo, sulfatos de dialcoholo o diazoalcanos.

25

3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de agente de acilación

386465



se utiliza un anhídrido de ácido, imidazolida de ácido o cloruro de ácido, eventualmente en presencia de una amina terciaria.

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NERIIFOLINA".

5 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 DIC. 1970

CARLOS FERNANDEZ CADELAS
P.P.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name 'CARLOS FERNANDEZ CADELAS' and extending to the right.

A large, stylized handwritten signature in black ink, located in the bottom left area of the page.