



310640

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de
C.F. BOEHRINGER & SOHNE GmbH., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN NUEVO COMPUESTO TONICO CARDIACO".

-----ooo000ooo-----

La patente 1.026.312 tiene por objeto un procedimiento para la fabricación de nuevos compuestos cardioactivos, el cual está caracterizado porque se formulan como de costumbre glicósidos de la serie gitoxigenina o una correspondiente aglucona, y los ésteres de ácido fórmico obtenidos se aislan por métodos conocidos.

Por la formilación según la patente alemana 1.026.312 se obtienen compuestos que en comparación con los productos no formilados, tienen una cardioactividad considerablemente mayor. Es de gran interés la 16-formil-gitoxina (=gitaloxina), la cual



se presenta como uno de los tres glicósidos principales en las hojas de la Digitalis purpurea y que, por lo tanto, representa un esencial componente activo en los preparados de digital.

Se ha descubierto ahora que se obtiene un producto particularmente interesante si como producto de partida para la formilación según la patente alemana 1.026.312 se emplea gitoxigenina-mono-digitoxosido o gitaloxigenina-mono-digitoxosido. Si se prosigue la formilación de estos compuestos hasta que, además del grupo hidroxilo en el átomo C₁₆ de la gina, se esterifiquen todos los grupos hidroxilo libres de, la digitoxosa con ácido fórmico, se obtiene entonces un producto (triformil-gitoxigenina-mono-digitoxosido, que en la prueba de toxicidad realizada en el cobaya presenta una cardioactividad sensiblemente mayor que todos los demás gitoxigenina-glicósidos formilados conocidos.

Glicósido	Dosis mortal (ug/kg cobaya)
Gitoxina	6000
Gitoxigenina-mono-digitoxosido	6890
Estrospesido	5000
Gitaloxina	320
Formil-gitaloxina	550
Diformil-gitaloxina	510
Tetraformilgitaloxina (=pentaformil-gitoxina)	640
Glucogitaloxina	320
Gitaloxigenina-mono-giditoxosido	307
Glucoverodoxina (= 16-formil-digitalinum verum)	256
Triformil-gitoxigenina-mono-digitoxosido	146



La preparación de los nuevos compuestos se realiza por los métodos de formilación corrientes, tal como los descritos más detalladamente en la patente 1.026.312, o sea reacción con ésteres activados o anhídridos del ácido fórmico.

5 La formilación se desarrolla de modo particularmente bueno con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético en presencia de bases terciarias (por ejemplo piridina); la reacción se efectúa a temperatura ambiente, y al cabo de poco tiempo suministra ya el deseado triformil-gitoxigenina-mono-digitoxido, que al verterlo en agua se precipita prácticamente por
10 completo.

En los siguientes ejemplos se explica el procedimiento sugerido por el invento.

E J E M P L O 1

15 1 g de gitoxigenina-mono-digitoxosido se disuelve en 10 ml de piridina. En el curso de 15 a 30 minutos se agrega a gotas en esta solución, a temperatura ambiente y bajo remoción simultánea, 15 ml de una mezcla a partes iguales de ácido fórmico y acetanhídrido. La mezcla reaccionante se deja re-
20 posar todavía 2 horas y luego se echa en 300 ml de agua. El triformil-gitoxigenina-mono-digitoxosido formado se precipita entonces prácticamente por completo. Se le aspira, se lava bien



con agua, secado al aire se le aspira en la nucha y se le disuelve en 50 ml de cloroformo. En el vaporizador de rotación se concentra la solución hasta el estado de espuma seca. El residuo se disuelve en acetona y por adición de un poco de éter de petróleo se le hace cristalizar. De esta manera se obtiene 1,1 g de triformil-gitoxigenina-mono-digitoxosido del punto de fusión de 220 a 225°C; $[\alpha]_D^{22}$: +1,4 ± 0,3 (c= 1 en piridina)



10 Calculado: C 63,56 % H 7,34 % Formil 14,42 %
Hallado : C 63,53 % H 7,25 % Formil 14,74 %

E J E M P L O 2

0,5 g de gitaloxigenina-mono-digitoxosido del punto de fusión 138-141° se disuelven en 5 ml de piridina. En el curso de 10 a 20 minutos se agrega a gotas en la solución, bajo remoción simultánea y a temperatura ambiente, 5 ml de anhídrido de ácido fórmico acético ó 7 ml de una mezcla a partes iguales de ácido fórmico y acetanhídrido. La mezcla reaccionante se deja reposar todavía 2 horas y luego se vierte en 150 ml de agua. El triformil-gitoxigenina-mono-digitoxosido formado se precipita entonces prácticamente por completo; se le aspira,



16

se lava bien con agua, secado al aire se le aspira en la nuca
 y se le disuelve en 30 ml de cloroformo. La solución se concen-
 tra hasta el estado de espuma seca en el vaporizador de rota-
 ción. El residuo se recristaliza a partir de acetona/éter de
 5 petróleo. El rendimiento es de 0,5 g de triformil-gitoxigeni-
 na-mono-digitoxosido del punto de fusión 221-225°C;

$$[\alpha]_D^{22} + 1,4 \pm 0,3 \quad (c = 1 \text{ en piridina}).$$



Calculado: C 63,56 % H 7,34 % Formil 14,42 %
 10 Hallado : C 63,54 % H 7,28 % Formil 14,70 %

E J E M P L O 3

0,5 g de gitaloxigenina-mono-digitoxosido se disuel-
 ven en 5 ml de dimetilformamida y se deslien con 3 ml de
 cianmetiléster de ácido fórmico. La mezcla reaccionante se de-
 15 ja reposar 5 horas a temperatura ambiente, y se la termina de
 tratar como se explica en el ejemplo 1. Se obtienen 0,5 g de
 triformil-gitoxigenina-mono-digitoxosido del punto de fusión
 220-224°C.



16

----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

5 1.- Procedimiento para la fabricación de un nuevo compuesto tónico cardíaco, caracterizado porque al gitoxigenin-mono-digitoxosido o gitaloxigenin-mono-digitoxosido se le formula por reacción con ésteres activados o anhídridos de ácido fórmico, y el triformil-gitoxigenin-mono-digitoxosido se aísla por tratamiento con agua.

10 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la formilación se hace con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético en presencia de bases terciarias (por ejemplo piridina).

15 3.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN NUEVO COMPUESTO TONICO CARDIACO.

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

Madrid, 16 de Marzo de 1.965

Carvajal