

380317



380317

| |
|-----------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION |
| CL. C-07 A-01 |
| SUBCLASE C K |

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Introducción a nombre
de: BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, de nacionalidad alemana, domiciliada en 68 Mannheim 31, Sandhofer Strasse 112-132 (Alemania);
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DIGOXINA".

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos éteres de digoxina.

Los nuevos éteres de acuerdo con el presente invento son compuestos en los que uno o dos grupos hidroxilo del radical de digitoxosa están eterificados por radicales alcoholo que contienen 1 ó 2 átomos de carbono, pudiendo estos radicales alcoholo estar sustituidos por grupos alcoxi que contienen 1 ó 2 átomos de carbono y, cuando solamente está eterificado un grupo hidroxilo del radical de digitoxosa, un segundo grupo hidroxilo puede estar esterificado por un radical acilo que contiene hasta 3 átomos de carbono, pudiendo el radical acilo estar sustituido por un grupo alcoxi que contiene 1 ó 2 átomos de carbono.



Los nuevos derivados de digoxina de acuerdo con el presente invento son resorbidos enteramente mejor que la digoxina propiamente dicha, igual que los derivados monoacíclicos de digoxina conocidos y, por lo tanto, son sobresalientemente apropiados en calidad de agentes terapéuticos para administración oral a seres humanos en casos de insuficiencia cardíaca.

Los nuevos éteres de digoxina de acuerdo con el presente invento pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar digoxina con los agentes de O-alcoholación convencionales, tales como halogenuros de alcoholilo, sulfatos de dialcoholilo y diazo-alcalinos, seguido posiblemente por reacción con aproximadamente un equivalente de un agente de acilación apropiado.

Para llevar a cabo la preparación de los nuevos éteres, la digoxina es hecha reaccionar, por ejemplo en la presencia de una base y posiblemente con suave calentamiento, con aproximadamente 1 ó 2 equivalentes de un halogenuro de alcoholilo o sulfato de dialcoholilo apropiado, seguido por tratamiento del modo usual. Sin embargo, se deberá tener cuidado de evitar condiciones en que la mezcla de reacción entre en contacto con ácidos minerales o con otros ácidos acuosos fuertes, ya que esto daría como resultado el desdoblamiento del radical de digitoxosa. Dependiendo de la cantidad de agente de alcoholación utilizado para la reacción, se obtienen preponderantemente bien sea monoéteres bien sea diéteres de digoxina.

De acuerdo con otro método de preparación de los nuevos éteres, se hace reaccionar digoxina, en la presencia de un catalizador de acidificación suave, tal como ácido bórico, un éster trialcohílico de ácido bórico, isopropilato de aluminio, cloruro fé-

380317



rrico o similares, con diazoalcanos. En este caso, además, se ha
de hacer observar que algunos de los catalizadores que en otro ca-
so podrían ser tomados en consideración, tales como trifluoruro
de boro, son demasiado ácidos y, en una extensión considerable,
5 dan como resultado la formación de productos de descomposición.
Este método particular da como resultado usualmente la formación
de los derivados monoalcohólicos de digoxina.

La constitución de los nuevos derivados todavía no ha
sido completamente aclarada. En el caso de los monoéteres, es
10 probable que la posición 3'' o 4'' del radical de digitoxosa ter-
minal esté eterificada, mientras que en el caso de los diéteres,
parece que un grupo hidroxilo en cada uno de los radicales de di-
gitoxosa terminal y medio está eterificado. Existen también cier-
tas indicaciones para poder creer que, dependiendo de las condicio-
15 nes de reacción utilizadas, se obtengan bien sea los derivados 3''
bien sea los derivados 4'' de digoxina. Sin embargo, la resorción
mejorada en el caso de administración enteral se ha encontrado con
la misma extensión en todos los nuevos derivados de digoxina en
que 1 ó 2 grupos hidroxilo están eterificados, o eterificados y
20 acilados, del modo de acuerdo con el presente invento. Tan pronto
como 3 o más grupos hidroxilo están bloqueados y se introducen ra-
dicales alcohilo con sustancialmente más cantidad de átomos de car-
bono, la efectividad de la resorción enteral de las sustancias dis-
minuye de modo tan considerable que ya no es posible lograr ningun-
25 na ventaja en comparación con la digoxina. Por lo tanto, en el ca-
so de la utilización de agentes de alcoholación fuertes, se ha de
tener cuidado de que la eterificación no llegue demasiado lejos,
y de que no estén alcoholados más de dos grupos hidroxilo.

4 -
380317



La preparación de los nuevos derivados de digoxina en que un grupo hidroxilo está eterificado y el otro está acilado, se lleva a cabo de manera conocida haciendo reaccionar los monoésteres de digoxina apropiados, bajo condiciones suaves, con aproximadamente un equivalente de uno de los agentes acilantes normales en la química de los azúcares, tales como anhídridos de ácido, imidazolidas de ácido, cloruros de ácido en piridina, cloruro de ácido para-toluénsulfónico en piridina y el ácido libre, y similares. Sin embargo, se debe tener cuidado de que la reacción no dé como resultado más de un grupo hidroxilo en los radicales de digitoxosa que están siendo acilados.

Para fines terapéuticos, uno o más de los nuevos compuestos de acuerdo con el presente invento es mezclado con un excipiente o diluyente farmacéutico convencional.

Los siguientes ejemplos están dados con el fin de ilustrar el presente invento:

Ejemplo 1. 1 g de digoxina y 500 mg de isopropilato de aluminio son disueltos en 4 ml de dimetilformamida y 10 ml de cloruro de metileno, y mientras se agita a la temperatura ambiente, son mezclados, en el curso de 60 minutos, con 60 ml de una solución al 3% de diazometano en cloruro de metileno. Después de 2 horas, la mezcla de reacción es diluida con agua y es extraída por agitación con cloroformo. El extracto en cloroformo es secado sobre sulfato de sodio anhidro, es evaporado en vacío y, para la separación de subproductos, es sometido a una separación multiplicativa en la mezcla de fases cloroformo-benceno-metanol-agua (2:1:2:1). Después de evaporar la fase orgánica y de cristalizar el residuo en cloroformo-éter-éter de petróleo, se obtienen 690 mg de monometil-éter

380317



de digoxina, que tiene un punto de fusión de 227-231°C.

Ejemplo 2. 1 g de digoxina es disuelto en 12 ml de dimetilformamida y, después de la adición de 1,3 g de óxido de bario y 1,3 de hidróxido de bario, es mezclado gota a gota a la temperatura ambiente, mientras se agita, con 2,9 ml de sulfato de dimetilo. Después de que la temperatura interna de la mezcla de reacción ha aumentado hasta 45°C, se enfría. La mezcla de reacción es diluida con 150 ml de cloroformo, es filtrada con succión y el filtrado es lavado con agua. Después de la adición de 1 g de carbonato de calcio, la fase orgánica es evaporada en vacío, el residuo es disuelto en acetato de etilo, es filtrado sobre gel de sílice y después de esto es lavado con acetato de etilo. El filtrado en acetato de etilo es evaporado en vacío y el residuo es disuelto en benceno-acetato de etilo (9:1) y es fraccionado sobre gel de sílice, aumentándose continuamente de este modo las adiciones de acetato de etilo. Las fracciones en benceno-acetato de etilo, que contienen aproximadamente 60-70% de acetato de etilo, son recogidas y evaporadas. Después de cristalización del residuo de evaporación en cloroformo-éter-éter de petróleo, se obtienen 630 mg de monometil-éter de digoxina, que tiene un punto de fusión de 226-229°C.

Ejemplo 3. 1 g de digoxina y 500 mg de isopropilato de aluminio son disueltos en 4 ml de dimetilformamida y 10 ml de cloruro de metileno y, mientras se agita a la temperatura ambiente, son mezclados en el curso de 60 minutos, con 40 ml de una solución al 3% de diazoetano en cloruro de metileno. Después de 2 horas, la mezcla de reacción es diluida con agua y es extraída por agitación con cloroformo. El extracto en cloroformo es secado sobre sulfato de sodio anhidro y es evaporado en vacío y el residuo, después de di-



resolver en benceno-acetato de etilo (7:3), es fraccionado sobre gel de sílice. Después de evaporar las fracciones recogidas y de recristalizar el residuo en cloroformo-éter, se obtienen 640 mg de mono-etiléter de digoxina, que tiene un punto de fusión de 191-194°C.

5 Ejemplo 4. 1 g de digoxina es hecho reaccionar con 3,2 ml de sulfato de dimetilo del modo descrito en el Ejemplo 2.- La mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos a 45°C y después es tratada. Después de fraccionamiento sobre gel de sílice, las fracciones recogidas en bencenoacetato de etilo (6:4) son evaporadas, y el residuo es recristalizado en cloroformo-éter-éter de petróleo para dar
10 480 mg de dimetil-éter de digoxina que tiene un punto de fusión de 189-191°C.

Ejemplo 5. 1 g de digoxina es disuelto en 10 ml de dimetilformamida y 10 ml de dimetil-anilina, es mezclado con 1,25 g de etilclorometil éter y es calentado a 40°C durante 20 horas. La mezcla de
15 reacción es a continuación evaporada en vacío y el residuo es fraccionado sobre óxido de aluminio. Con las fracciones en cloroformo-metanol (97:3), para la purificación adicional, se lleva a cabo una separación multiplicativa con las mezclas de fases cloroformo-
20 -tetracloruro de carbono-metanol-agua (1:1:1:1) y tetracloruro de carbono-acetato de etilo-metanol-agua (3:1:2:2). Después de extraer la fase acuosa por agitación con cloroformo, de evaporar y de recristalizar el residuo en cloroformo-éter-éter de petróleo, se obtienen 380 mg de mono-(stoximetil)-éter de digoxina, que tiene un
25 punto de fusión de 138-141°C.

Ejemplo 6. 1 g de digoxina es disuelto en 10 ml de dimetil-formamida y 10 ml de dimetil-anilina, es mezclado con 1,25 g de cloro-

380317



metil-metil-éter y es calentado a 40°C durante 20 horas. A conti-
nuación, la mezcla de reacción es evaporada en vacío y el residuo
es fraccionado sobre óxido de aluminio. Las fracciones en cloro-
formo-metanol (1,5% de metanol) son purificadas adicionalmente por
5 separación multiplicativa con la mezcla de fases tetracloruro de
carbono-acetato de etilo-metanol-agua (3:1:2:2). La fase acuosa
es extraída por agitación con cloroformo, es evaporada y el resi-
duo es recristalizado en cloroformo-éter-éter de petróleo para dar
410 mg de di(metoximetil) éter de digoxina, que tiene un punto de
10 fusión de 113-116°C.

Ejemplo 7. 650 mg de monometil éter de digoxina (preparado de la
manera descrita en el Ejemplo 2), son disueltos en 3,25 ml de pi-
ridina, son mezclados con 85 mg de anhídrido acético y son dejados
reposar durante 48 horas a la temperatura ambiente. A continuación,
15 la mezcla de reacción es diluída con agua, es extraída por agita-
ción con cloroformo, la fase en cloroformo es lavada con ácido sul-
fúrico 2 N y con agua, es secada sobre sulfato de sodio anhidro,
es filtrada y el filtrado es evaporado en vacío. Para la purifica-
ción del producto obtenido, se lleva a cabo una separación multi-
20 plicativa con las mezclas de fases tetracloruro de carbono-acetato
de etilo-metanol-agua (3:1:2:2) y cloroformo-tetracloruro de car-
bono-metanol-agua (1:1:1:1). El residuo obtenido por evaporación
de las fases orgánicas es recristalizado en cloroformo-éter y pro-
porciona 430 mg de monometil-éter de monoacetil-digoxina, que tie-
25 ne un punto de fusión de 208-212°C.

Ejemplo 8. 2 g de monometil-éter de digoxina (preparado de la ma-
nera descrita en el Ejemplo 1), son disueltos en 12 ml de piridina,



son mezclados con 2 ml de ácido fórmico-anhídrido acético (1:1), y son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de tratar la mezcla de reacción y de separar de la manera descrita en el Ejemplo 7, se obtienen, después de recristalización en cloroformo-éter-éter de petróleo, 1,2 g de monometil-éter de monoformil-digoxina, que tiene un punto de fusión de 136-140°C.

Ejemplo 9. 1,1 g de monometil-éter de digoxina (preparado de la manera descrita en el Ejemplo 1) son disueltos en 5 ml de piridina, son mezclados con 140 mg de anhídrido acético y son dejados reposar durante 48 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es tratada y separada de la manera descrita en el ejemplo 7 para dar, después de recristalización en cloroformo-éter, 630 mg de monometil-éter de monoacetil digoxina, que tiene un punto de fusión 147-151°C.

Ejemplo 10. 1 g de monometil-éter de digoxina (preparado de la manera descrita en el Ejemplo 2) es disuelto en 5 ml de piridina, es mezclado con 400 mg de anhídrido de ácido propiónico y es dejado reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es tratada y separada de la manera descrita en el Ejemplo 7 para dar, después de recristalización en cloroformo-éter-éter de petróleo, 580 mg de monometil-éter de monopropionil-digoxina, que tiene un punto de fusión de 138-141°C.

Ejemplo 11. 500 mg de monometil-éter de digoxina (preparado de la manera descrita en el Ejemplo 2) son disueltos en 10 ml de piridina (enfriada en hielo) y se añaden, con enfriamiento con hielo, a una mezcla de 220 mg de ácido etoxiacético, 10 ml de piridina y

380317



760 mg de cloruro de para-toluén, sulfonilo. La mezcla de reacción es primero dejada reposar durante 1 hora, mientras se enfría con hielo, y después durante 24 horas a la temperatura ambiente. Después de tratar la mezcla de reacción de la manera descrita en el

5 Ejemplo 7, para la purificación se lleva a cabo una separación multiplicativa con las mezclas de fases tetracloruro de carbono-acetato de etilo-metanol-agua (3:1:2:2) y tetracloruro de carbono-acetato de etilo-metanol-agua (9:1:6:4). Después de extraer la fase acuosa por agitación con cloroformo, de evaporar en vacío y de

10 cristalizar en cloroformo-éter, se obtienen 320 mg de monometil-éter de mono-(etoxiacetil)-digoxina, que tiene un punto de fusión de 124-128°C.

Ejemplo 12. 680 mg de mono-(etoximetil) éter de digoxina (preparado de la manera descrita en el Ejemplo 5) son disueltos en 3,5 ml

15 de piridina, son mezclados con 182 mg de anhídrido acético y son dejados reposar durante 7 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es tratada y separada de la manera descrita en el Ejemplo 7 para dar, después de recrystalización en cloroformo-éter-éter de petróleo, 350 mg de mono-(etoximetil)-éter de monoacetil

20 -digoxina, que tiene un punto de fusión de 128-131°C.

POOR
QUALITY



380317

--- N O T A ---

1. Procedimiento para la preparación de derivados de digoxina, caracterizado porque la digoxina es hecha reaccionar con un equivalente de un agente de O-alcoholación apropiado y después, si se desea, es hecha reaccionar adicionalmente con un equivalente de un agente de acilación apropiado, o es hecha reaccionar con dos equivalentes de un agente de O-alcoholación apropiado.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la alcoholación se lleva a cabo con un halogenuro de alcohol o sulfato de dialcoholo apropiado.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la alcoholación se lleva a cabo con un diazoalcano apropiado en la presencia de un catalizador de acidificación.

4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la acilación se lleva a cabo con un anhídrido de ácido apropiado, imidazolida de ácido, cloruro de ácido en piridina apropiado o con el ácido libre en piridina y cloruro de para-toluénsulfonilo.

5. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DIGOXINA.

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

Madrid, 2 JUN 1970

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.