

401836

P - 50.476

Case 1/402 I b)

401836



**Memoria descriptiva**

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS  
ACILICOS DE LA DIGOXINA"

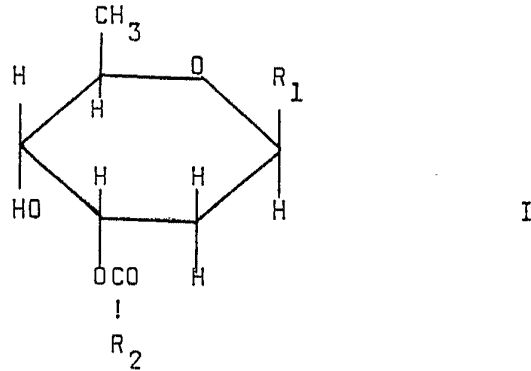
(Clase Internacional C07d)

8.4.72

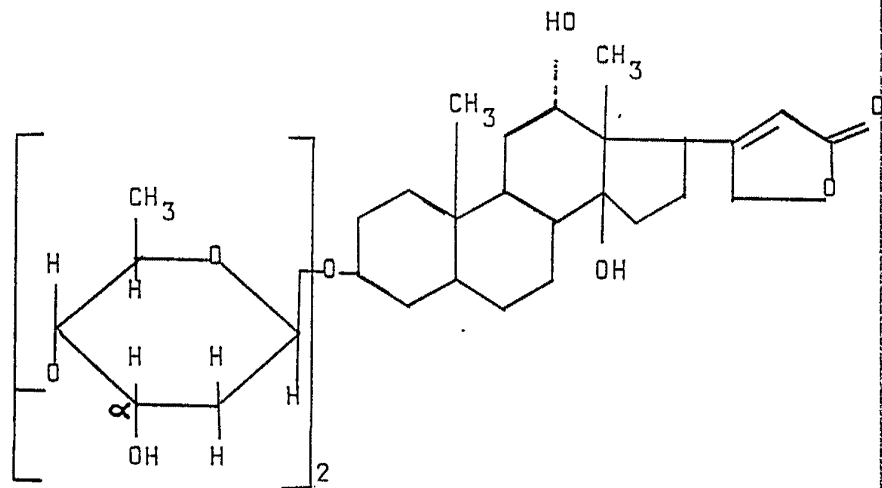
401836



El presente invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general I



en que  $R_1$  significa el grupo

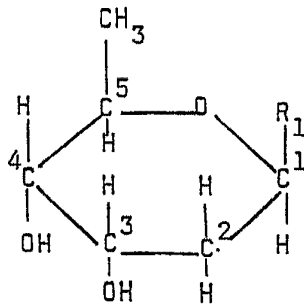


401836



5  $R_2$  significa un grupo alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, que está sustituido con halógeno, un radical arilo, preferiblemente el radical fenilo, o un radical cicloalcoholo; un grupo alcoholo con 2-12 átomos de carbono o un radical cicloalcoholo con 3 - 8 átomos de carbono, así como a procedimientos para su preparación.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados, de modo conveniente, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general II



II

con un agente de acilación de la fórmula general V

401836



$R_2 - CO - X$

V

5 en que  $R_2$  tiene los significados arriba indicados y X significa un átomo de halógeno, un grupo acilo u otro radical fácilmente separable de modo aniónico, y separando de manera usual la mezcla de derivados de digoxina isómeros y varias veces acilados.

10 La acilación de acuerdo con el procedimiento se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento de acilación, siempre que lo permita la estabilidad del compuesto II. Se puede efectuar con un derivado capaz de reaccionar del ácido, por ejemplo un halogenuro de acilo, anhídrido de ácido o un anhídrido mixto de un ácido y un monoéster de ácido carbónico a la temperatura ambiente en un disolvente inerte en presencia de un agente fijador de ácidos.

15 En calidad de agente fijador de ácido se pueden utilizar bases inorgánicas u orgánicas terciarias. Estas últimas, por ejemplo piridina, pueden servir entonces al mismo tiempo como disolventes, si se emplean en un exceso adecuado.

20 El producto de reacción que se puede obtener de acuerdo con el procedimiento consiste predominantemente en una mezcla de alfa- y beta-acildigo

401836



5 xinas. Esta mezcla se puede separar y purificar de acuerdo con procedimiento usuales, por ejemplo por cromatografía en columna, reparto según Craig y/o cristalización. Para aumentar el rendimiento, la forma beta indeseable se puede isomerizar en un disolvente inerte en presencia de catalizadores ácidos, preferiblemente un adsorbente ácido tal como óxido de aluminio activo.

10 Los nuevos cardioglicósidos preparados de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente poseen un efecto inótro-  
trope positivo en la aurícula aislada del cobaya así como en el preparado de corazón y pulmones, que supera al de la g-estrofantina junto con una toxicidad  
15 esencialmente menor. Estos compuestos pueden ser empleados para el tratamiento de insuficiencias cardiacas. Como dosificación se proponen cantidades entre 0,05 y 5,0 mg, preferiblemente entre 0,125 y 2,0 mg.

20 Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas se pueden obtener, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales  
25 como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa,

401836



agentes disgregantes, tales como fécula de maiz o  
estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lo-  
grar el efecto de liberación retardada, tal como car-  
boxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-fta-  
5 lato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en  
varias capas.

De modo correspondiente se pueden preparar  
grageas por revestimiento de núcleos, preparados de  
10 modo análogo a las tabletas, con agentes utilizados  
usualmente en revestimientos para grageas, por ejem-  
plo coloidón o goma laca, goma arábica, talco, dió-  
xido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de  
liberación retardada o para evitar incompatibilida-  
15 des, el núcleo puede consistir también en varias ca-  
pas. De igual modo, también la envolvente de grageas  
puede consistir en varias capas con el fin de lograr  
un efecto de liberación retardada, pudiéndose utili-  
zar las sustancias auxiliares citadas arriba en el  
20 caso de las tabletas,

Zumos de las sustancias activas o combina-  
ciones de sustancias activas de acuerdo con el in-  
vento pueden contener adicionalmente también un agen-  
te edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glice-  
25 rina o azúcares, así como un agente mejorador del sa-

401836



bor, tal como por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetil-  
5 celulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen una o varias  
10 sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

15 Supositorios apropiados se pueden preparar por ejemplo mezclando con agentes excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilén-glicol o sus derivados.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento, sin limitar la extensión de éste.  
20

EJEMPLO 1

Alfa-propionil-digoxina.

25 3,22 g de digoxina fueron disueltos en 75 ml

401836



de piridina absoluta. Después de añadir 0,6 ml (ex-  
ceso 1,1 molar) de anhídrido de ácido propiónico se  
dejó reposar la solución de reacción durante la noche  
a la temperatura ambiente. Después de esto, la mez-  
5 cla de reacción fue precipitada por incorporación de  
agua en una cantidad 10 a 15 veces mayor se filtró  
con succión y se lavó con agua.

A partir de las lejías o aguas de precipi-  
tación se recuperaron, por extracción con cloroformo,  
10 aproximadamente 23% de digoxina no acilada.

El precipitado, además de restos de digo-  
xina, contenía principalmente la deseada alfa-propio-  
nil-digoxina, así como beta-propionildigoxina y una  
mezcla de diversos productos acilados superiores.

15 La separación de la mezcla de glicósidos  
se efectuó por repetida cromatografía en columna so-  
bre gel de sílice ("Merck" 0,05-0,2 mm). Se eluyó con  
cloroformo, al cual se habían añadido cantidades cre-  
cientes de metanol (1-10%).

20 La separación fue vigilada sobre placas  
terminadas de gel de sílice "Merck GF<sub>254</sub>", con clo-  
roformo-metanol (90:10) en calidad de agente eluyen-  
te. La tinción se efectuó con solución al 20% de  
tricloruro de antimonio en cloroformo.

25 Rendimiento: 958 mg de alfa-propionil-digo

8.4.72

401836

17



xina, es decir 27% de la teoría. P. de f. 175-177°C en cloroformo/metanol/éter (15:3:70). Se recuperaron 916 mg de digoxina.

5 De acuerdo con el ejemplo precedente se prepararon de manera análoga los siguientes compuestos:

EJEMPLO 2

Alfa-butiril-digoxina

10 P. de f. 186-189°C; rendimiento: 1,90 g  $\Delta$   
87% de la teoría.

EJEMPLO 3

Alfa-(cloroacetil)-digoxina

15 Rendimiento: 72%; p. de f. 190-191°C.

EJEMPLO 4

Alfa-(gamma'-clorobutiril)-digoxina

20 Rendimiento: 88% de la teoría; p. de f.  
176-179°C.

EJEMPLO 5

Alfa-(ciclopropilcarboxil)-digoxina

Rendimiento: 88%; p. de f. 157-160°C.

401836

17A



EJEMPLO 6

Alfa-(ciclopentilcarboxil)-digoxina

Rendimiento: 82%; p. de f. 171-173°C.

5 EJEMPLO 7

Alfa-(ciclohexilcarboxil)-digoxina

Rendimiento: 85%; p. de f. 204-206°C.

EJEMPLO 8

10 Alfa-(ciclooctilcarboxil)-digoxina

Rendimiento: 87%; p. de f. 157-158°C.

EJEMPLO 9

Alfa-(ciclopentilacetil)-digoxina

15 Rendimiento: 77%; p. de f. 202°C.

EJEMPLO 10

Alfa-(ciclohexilacetil)-digoxina

Rendimiento: 83%; p. de f. 183-186°C.

20

EJEMPLO 11

Alfa-(fenilacetil)-digoxina

Rendimiento: 87%; p. de f. 145-155°C.

25 EJEMPLO 12

8.4.72

401836



Alfa-(beta'-fenilpropionil)-digoxina

Rendimiento: 93%; p. de f. 197-199°C.

EJEMPLO 13

5 Alfa-(gamma'-fenilbutiril)-digoxina

Rendimiento: 85%; p. de f. 163-169°C.

EJEMPLO 14

10 Alfa-lauroildigoxina

Rendimiento: 73%; p. de f. 190-191°C.

Preparados farmacéuticos

=====

15 A) Tabletas

1 tableta contiene:

Alfa-(cloroacetil)-digoxina	0,25 mg
Lactosa	85,75 mg
Fécula de patata	30,0 mg
20 Gelatina	3,0 mg
Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Procedimiento de preparación:

25 La sustancia activa es triturada intensamen-

401836



5 te con una cantidad diez veces mayor de lactosa. Este  
producto de trituración se mezcla con el resto de la  
lactosa así como con fécula de patata y se granula  
con una solución acuosa al 10% de la gelatina a tra-  
vés de un tamiz de 1,5 mm. Se seca a 40°C. El granu-  
lado secado es triturado nuevamente a través de un  
tamiz de 1 mm y es mezclado con estearato de magnesio.  
A partir de la mezcla se comprimen tabletas. Peso de  
10 las tabletas: 120 mg. Troquel: 7 mm, plano con enta-  
lladura de división.

B). Grageas

1 núcleo para grageas contiene:

15	Alfa-propionil-digoxina	0,25 mg
	Lactosa	32,25 mg
	Fécula de maiz	15,0 mg
	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5</u> mg
		50,0 mg

20

Procedimiento de preparación:

25 La sustancia activa es triturada intensamen-  
te con una cantidad 10 veces mayor de lactosa, es mez-  
clada con el resto de la lactosa así como con la  
fécula de maiz y es granulada con una solución acuosa

401836

17 AB



5 al 15% de la polivinilpirrolidona a través de un tamiz de 1 mm. La masa secada a 40°C es triturada nuevamente a través del anterior tamiz, es mezclada con estearato de magnesio y a continuación es comprimida para formar núcleos de grageas. Peso de los núcleos: 50 mg. Troquel: 5 mm abovedado.

10 Los núcleos para grageas así preparados son revestidos, de acuerdo con un procedimiento conocido, con una envoltente que en lo esencial consiste en azúcar y talco. Las grageas terminadas son pulidas con ayuda de cera de abejas. Peso de las grageas: 85 mg.

C) Grageas:

15 1 núcleo para grageas contiene:

	Alfa-butiril-digoxina	0,125 mg
	Lactosa	32,375 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
20	Estearato de magnesio	<u>0,5</u> mg
		50,0 mg

Procedimiento de preparación:

25 La preparación se efectúa tal como se indica arriba en B).

401836



17

D) Gotas:

Composición:

100 ml de solución para gotas contienen:

	Alfa-(gamma'-clorobutiril)-digoxina	0,0125 g
5	Sacarina sódica	0,3 g
	Acido sórbico	0,1 g
	Etanol	30,0 g
	Esencia de licor para caballeros (Haarm. & Reimer)	1,0 g
10	Agua destilada hasta	100,0 g

Procedimiento de preparación:

Se mezcla la solución de la sustancia activa y la esencia de licor en etanol con la solución de ácido sórbico y de sacarina en agua y se filtra hasta quedar libre de fibras. 1 ml de solución para gotas contiene 0,125 mg.

E) Ampollas

1 ampolla contiene:

20	Alfa-(gamma'-fenilbutiril)-digoxina	0,25 mg
	Polietylénglicol 600	700,00 mg
	Agua destilada hasta	3,0 ml
	Acido tartárico	150,00 mg

9.4.72

401836



Procedimiento de preparación:

5 En agua destilada se disuelven sucesivamente ácido tartárico, polietilenglicol y la sustancia activa. Se completa con agua destilada hasta el volumen establecido y se filtra hasta dejar libre de núcleos. Modo de carga: en ampollas blancas de 3 ml bajo protección con nitrógeno gaseoso. Esterilización: 20 minutos a 120°C.

10 F) Supositorios:

1 cono de supositorios contiene:

Alfa-(fenilacetil)-digoxina	0,25 mg
Lactosa	4,75 mg
Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W 45)	<u>1695,0</u> mg
	1700,0 mg

Procedimiento de preparación

20 El producto de trituración de la sustancia activa con lactosa es incorporado con agitación con ayuda de un homogeneizador de inmersión en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. Se enfría a 37°C y se vierte en moldes ligeramente enfriados de modo previo. Peso de los conos de supositorios: 1,7 g.

401836



G) Supositorios:

1 cono de supositorios contiene:

Alfa-(ciclopentilformil)-digoxina 0,125 mg

Lactosa 4,875 mg

5 Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol  
W 45) 1695,0 mg  
1700,0 mg

Procedimiento de preparación:

10 La preparación se efectúa tal como se indica arriba en F).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 14 de Enero de 1971 bajo el Nº. P 21 01 595.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años,

9.4.72

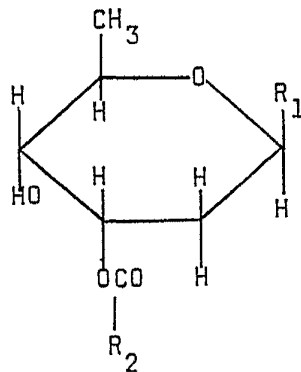
- 16 -

401836

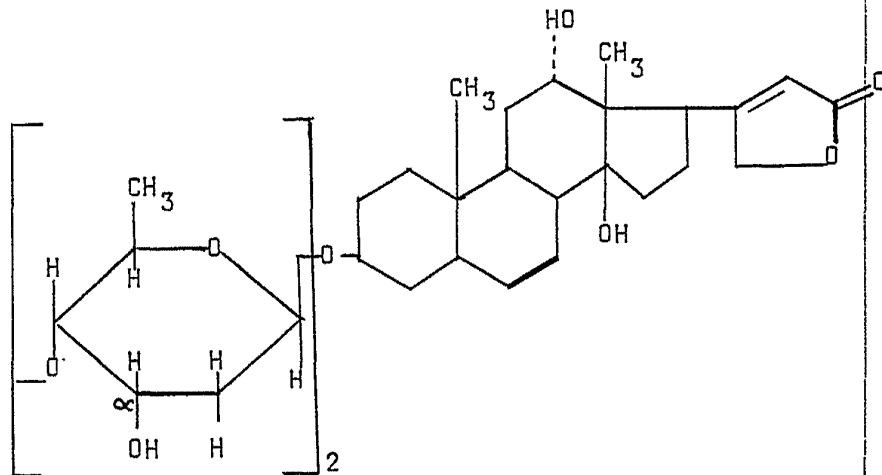


son los siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



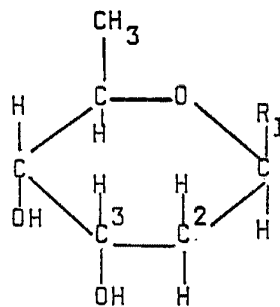
en que  $R_1$  significa el grupo



9.4.72

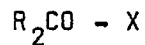


$R_2$  significa un grupo alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, que está sustituido con halógeno, un radical arilo, preferiblemente el radical fenilo o un radical cicloalcoholo; un grupo alcoholo con 2 - 12 átomos de carbono o un radical cicloalcoholo con 3 - 8 átomos de carbono, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II



II

con un agente de acilación de la fórmula general V



V

en que  $R_2$  tiene los significados arriba indicados y X significa un átomo de halógeno, un grupo acilo u otro radical fácilmente separable de modo aniónico, y

401836



17

se separa de modo usual la mezcla de derivados de digoxina isómeros y varias veces acilados.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados acílicos de la digoxina.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sólo cara.

17 ABR. 1972

Madrid,

P. A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.

9.4.72

BPD/.