

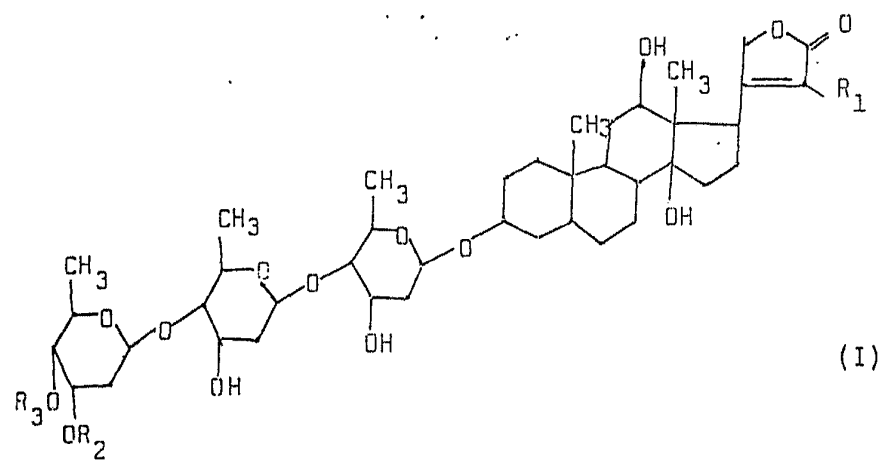
BOEHRINGER
MANNHEIM
GMBH
FARMACIA

26 JUL. 1976

Int. Cl. C 075 // A 61K
4304371

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, de nacionalidad
alemana, domiciliada en Mannheim-Waldhof,
(Alemania); por : "PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS SUSTITUI-
DOS EN POSICION C22 de la α - y de la β -
metildigoxina".

Objeto del invento es un procedimiento para la prepa-
ración de nuevos derivados sustituidos en posición C22 de la
 α - y de la β -metildigoxina de la fórmula I

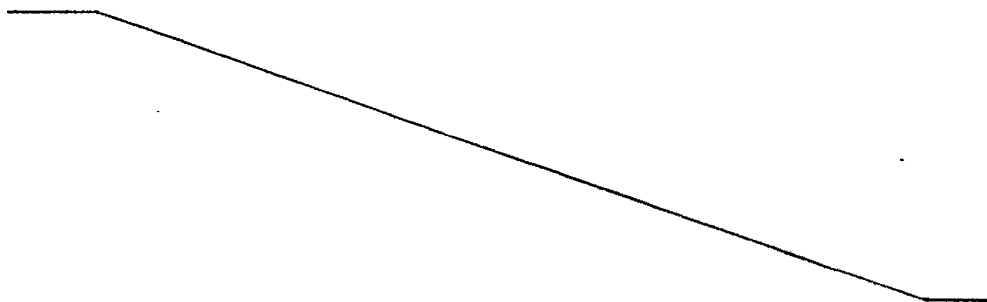


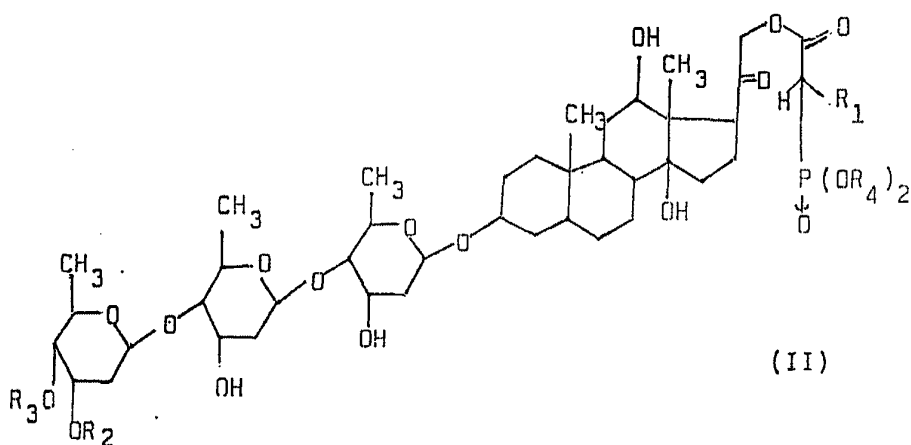
BAD ORIGINAL

en la que R_1 significa un grupo alcohol saturado o insaturado, un grupo aralcoholo o epoxialcoholo y en cada caso uno de los radicales R_2 y R_3 representa un grupo metilo y el otro representa un átomo de hidrógeno, para su utilización como medicamentos con un contenido de compuestos de la fórmula general I, para la
5 preparación de medicamentos cardioactivos.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento poseen un efecto inótrofo positivo para el corazón junto con una toxicidad cardiaca disminuída en
10 comparación con sus sustancias de partida, y son resorbidos mejor que los derivados de la digoxina sustituídos en C22, conocidos. Los derivados de digoxina de acuerdo con el invento son apropiados, por lo tanto, de modo especial para la terapia por vía oral de la insuficiencia cardiaca.

15 La preparación de los nuevos compuestos se efectúa haciendo reaccionar, de manera en sí conocida, α - o β -metil-digoxina con compuestos de la fórmula $X-R_1$, representando X un radical reactivo y teniendo R_1 los significados arriba indicados, o sometiendo a metilación en O a digoxina sustituída con
20 R_1 en C22, o sometiendo a ciclización a un compuesto de la fórmula general II





en que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados y R_4 representa un grupo alcohol inferior, eventualmente con protección intermedia de los grupos hidroxilo libres de los radicales digitoxosa.

5 Los grupos alcohol tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Para la reacción con compuestos de la fórmula $X-R_1$ se hace reaccionar α - o β -metildigoxina preferiblemente, disuelta en dimetilformamida, con un halogenuro de alcohol, alqueno, alcohol o epoxialcohol en presencia de hidruro de sodio. El aislamiento de los productos deseados se efectúa luego por filtración de la mezcla de reacción sobre óxido de aluminio, subsiguiente reparto multiplicativo y recristalización.

10

La metilación en O de C22-alcoholdigoxinas se efectúa por reacción con agentes de metilación en O usuales, tales como halogenuros de metilo, sulfato de dimetilo o diazometano,

15

utilizándose preferiblemente las condiciones de procedimiento que se describen en la memoria de patente alemana 1.643.665 y en la memoria de patente alemana 1.961.034.

La ciclización de los compuestos II se efectúa en presencia de una base, por ejemplo de un alcoholato de metal alcalino, de un hidróxido de metal alcalino, de un carbonato de metal alcalino, de una amida de metal alcalino o de un hidruro de metal alcalino, convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en dimetilglicoléter, a temperaturas entre -40 y +50°C, preferiblemente a 0-20°C.

Como grupos protectores intermedios entran en consideración los radicales protectores usuales para grupos hidroxilo, preferiblemente radicales acilo, bencilo, carbobenzoxi, trimetilsililo, tetrahidropiraniilo o fosfonoacilo. La subsiguiente separación de los grupos protectores se efectúa de modo usual por hidrólisis alcalina o ácida o mediante hidrogenación catalítica.

Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento pueden ser administradas por vía enteral y parenteral, en forma líquida o sólida. Como medio para inyección se utiliza preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en soluciones para inyección, tales como agentes estabilizadores, agentes favorecedores de la disolución y tampones. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato y de citrato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) con el fin de efectuar la regulación de la viscosidad. Sustancias excipien-

tes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metil-
celulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos
grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico),
gelatinas, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio,
5 grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de alto peso
molecular (tales como polietilenglicoles); preparados apropia-
dos para administración por vía oral pueden contener en caso
deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

En los siguientes ejemplos se explican con mayor de-
10 talle las sustancias y el procedimiento para la preparación de
las mismas:

Ejemplo 1.

C22-metil- β -metildigoxina.

2,4 g de β -metildigoxina, disueltos en 24 ml de dime-
15 tilformamida (anhidra), son mezclados con 0,84 ml de yoduro de
metilo. Con agitación a la temperatura ambiente se añaden en
porciones, en el espacio de 15 minutos, 252 mg de hidruro de
sodio (suspensión al 50% en aceite). La mezcla de reacción es
agitada durante 5 minutos más, es diluída con 100 ml de cloro-
20 formo, filtrada sobre óxido de aluminio, lavada ulteriormente
con cloroformo-metanol (1:1), y el producto filtrado es concen-
trado en vacío. El producto bruto pasa al reparto multiplica-
tivo con la mezcla de fases tetracloruro de carbono-acetato de
etilo-metanol-agua (3:1:2:2). A partir de la fase acuosa, tras
25 extraer por agitación con cloroformo, concentrar en vacío y
recristalizar en cloroformo-metanol-éter se obtienen 1,28 g de
C22-metil- β -metildigoxina.

Punto de fusión: 222-225°C.

Espectro de RMN (DDMSO-CD₃COOD 3:1): δ = 1,76 ppm
(s, CH₃ en C22).

Ejemplo 2.

5 C22-etil- β -metildigoxina

2,4 g de β -metildigoxina, disueltos en 24 ml de dimetilformamida (anhidra), son hechos reaccionar con 0,84 ml de yoduro de etilo y 252 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite) y son tratados, todo ello tal como se describe en el
10 Ejemplo 1. Tras cristalización del extracto en cloroformo de la fase acuosa del reparto multiplicativo en cloroformo-metanol-éter se obtienen 1,2 g de C22-etil- β -metildigoxina.

Punto de fusión: 282-287°C.

Ejemplo 3.

15 C22-metil- α -metildigoxina.

2,4 g de α -metildigoxina, disueltos en 35 ml de dimetilformamida (anhidra), son hechos reaccionar con 0,84 ml de yoduro de metilo y 252 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite) y son tratados, todo ello tal como se describe
20 en el Ejemplo 1. Tras cristalización en cloroformo-metanol-éter se obtienen 1,57 g de C22-metil- α -metildigoxina.

Punto de fusión: 272-276°C.

Espectro de RMN (DDMSO-CD₃COOD 3:1): δ = 1,81 ppm
(s, CH₃ en C-22).

25 Es común para todos los espectros de RMN de las C22-alcohol-metildigoxinas la desaparición de la señal característica del protón en C22 ($\delta \approx 5,9$ ppm).

Ejemplo 4.

C22-isopropil- β -metildigoxina.

1,6 g de β -metildigoxina, disueltos en 16 ml de dimetilformamida (anhidra), son hechos reaccionar con 1,2 g de yoduro de isopropilo y 192 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite) y son tratados, todo ello tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto es sometido a separación con ciclohexano-acetato de etilo 3:1 sobre una columna de celulosa (impregnada con formamida). Las fracciones homogéneas según cromatografía proporcionan, después de cristalización en cloroformo-metanol-éter, 430 mg de C22-isopropil- β -metildigoxina.

Punto de fusión: 168-171°C.

Ejemplo 5.

C22-alil- β -metildigoxina.

2 g de β -metildigoxina, disueltos en 20 ml de dimetilformamida (anhidra), son mezclados con 2,6 ml de bromuro de alilo. Con agitación a la temperatura ambiente se añaden en porciones, en el espacio de 15 minutos, 210 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite). La mezcla de reacción sigue siendo agitada durante 5 minutos más, es diluida con 100 ml de cloroformo, filtrada sobre óxido de aluminio, lavada ulteriormente con cloroformo-metanol 1:1, y el producto filtrado es concentrado en vacío. El producto bruto es fraccionado sobre gel de sílice con tetracloruro de carbono-acetato de etilo (50-95%). Las fracciones con 80-90% de acetato de etilo proporcionan después de cristalización en cloroformo-metanol-éter

560 mg de C22-alil- β -metildigoxina.

Punto de fusión: 243-247°C.

Ejemplo 6.

C22-epoxipropil- β -metildigoxina.

5 4 g de β -metildigoxina, disueltos en 40 ml de dimetil-
acetamida, son hechos reaccionar con 6 ml de epiclorhidrina y
420 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite) y son
tratados, todo ello tal como se describe en el Ejemplo 1. El
producto bruto pasa al reparto multiplicativo con la mezcla de
10 fases tetracloruro de carbono-acetato de etilo-metanol-agua
3:1:2:2. Tras concentrar la fase orgánica y cristalizar en clo-
roformo-metanol-éter, se obtienen 480 mg de C22-epoxipropil- β -
metildigoxina.

Punto de fusión: 158-162°C.

15 Ejemplo 7.

C22-n-butil- β -metildigoxina.

 1,6 g de β -metildigoxina, disueltos en 16 ml de di-
metilformamida (anhidra), son hechos reaccionar con 1,4 ml de
yoduro de n-butilo y 192 mg de hidruro de sodio (suspensión
20 al 50% en aceite) y son tratados, todo ello tal como se des-
cribe en el ejemplo 1. El producto bruto es fraccionado sobre
gel de sílice con tetracloruro de carbono-acetato de etilo.
Las fracciones con 80-90% de acetato de etilo proporcionan,
tras cristalización en cloroformo-éter, 380 mg de C22-n-butil
25 - β -metildigoxina.

Punto de fusión 244-248°C.

Ejemplo 8.

C22-bencil- β -metildigoxina.

2 g de β -metildigoxina, disueltos en 20 ml de dimetil-
formamida (anhidra), son hechos reaccionar con 3,5 ml de bro-
muro de bencilo y 210 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50%
5 en aceite) y son tratados, todo ello tal como se describe en
el Ejemplo 1. El producto bruto es sometido a separación con
ciclohexano-acetato de etilo 3:1 sobre una columna de celulosa
(impregnada con formamida). Las fracciones homogéneas según
10 cromatografía proporcionan, después de cristalización en cloro-
formo-éter-éter de petróleo, 580 mg de C22-bencil- β -metildigo-
xina.

Punto de fusión: 157-160°C.

Ejemplo 9.

15 C22-isobutil- α -metildigoxina.

2,4 g de α -metildigoxina, disueltos en 24 ml de dime-
tilacetamida, son hechos reaccionar con 2 ml de yoduro de iso-
butilo y 290 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en acei-
te) y son tratados, todo ello tal como se describe en el Ejem-
20 plo 5. El producto bruto es sometido a separación con cliclo-
hexano-acetato de etilo 2:1 sobre una columna de celulosa (im-
pregnada con formamida). Las fracciones homogéneas según crom-
atografía proporcionan, después de cristalización en cloroformo-
éter-éter de petróleo, 320 mg de C22-isobutil- α -metildigoxina.

25 Punto de fusión 161-166°C.

Ejemplo 10.

C22-isoamil- α -metildigoxina.

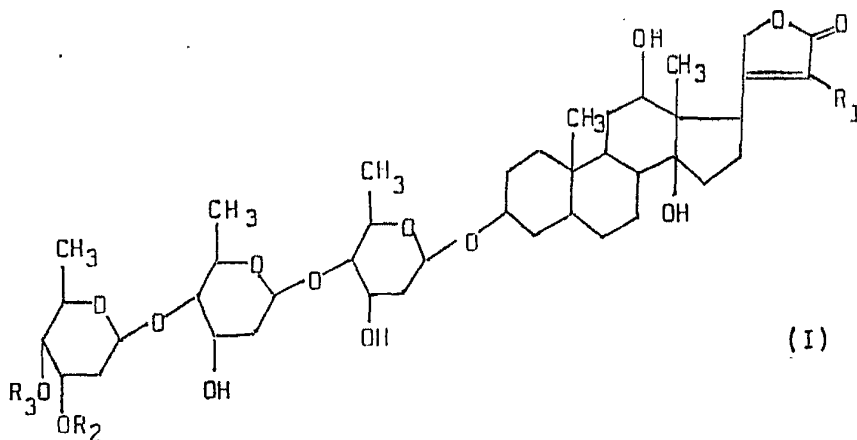
2,4 g de α -metildigoxina, disueltos en 24 ml de dimetilformamida (anhidra), son hechos reaccionar con 2,7 ml de bromuro de isoamilo y 290 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite) y son tratados todo ello tal como se describe en el Ejemplo 5. El producto bruto es sometido a separación con ciclohexano-acetato de etilo 2:1 sobre una columna de celulosa (impregnada con formamida). Las fracciones homogéneas según cromatografía proporcionan, después de cristalización en acetona, 390 mg de C22-isoamil- α -metildigoxina.

Punto de fusión 279-283°C.

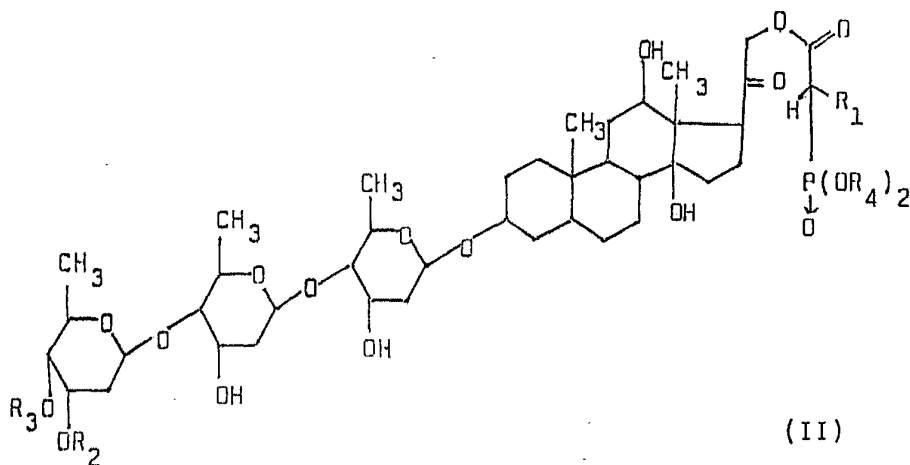
-- N O T A --

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados sustituidos en posición C22 de la α - y de la β -metildigoxina de la fórmula I



en la que R_1 significa un grupo alcohol saturado o insaturado, un grupo aralcoholo o epoxialcoholo, y en cada caso uno de los radicales R_2 y R_3 representa un grupo metilo y el otro representa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque, se hace reaccionar α - o β -metildigoxina con compuestos de la fórmula $X-R_1$ en donde X representa un radical reactivo y R_1 tiene los significados arriba indicados, o se somete a metilación en O a digoxina sustituida con R_1 en C22, o se somete a ciclización a un compuesto de la fórmula general II



en la que R_1 , R_2 , R_3 tienen los significados arriba indicados y R_4 representa un grupo alcohol inferior, eventualmente con protección intermedia de los grupos hidroxilo libres de los radicales digitoxosa.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS SUSTITUIDOS EN POSICION C22 de la α - y de la β -metildigoxina.

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

Madrid, 9 ABR. 1975

J. Navas