



1975

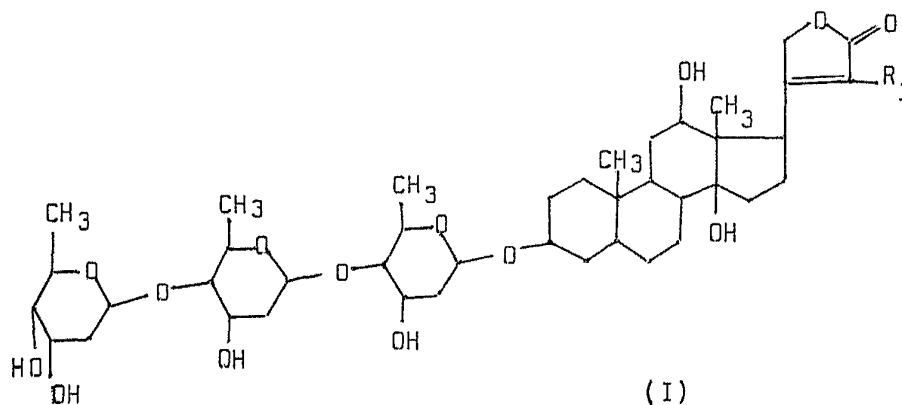
436458<sup>8</sup>

## MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:  
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH., de nacionali-  
dad alemana, domiciliada en Mannheim-  
Waldhof, (Alemania); por : "PROCEDIMIE-  
TO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ALCO-  
HILICOS EN C22 DE LA DIGOXINA".

Inv. No. C.075

Objeto del invento es un procedimiento mejorado para  
la preparación de derivados de digoxina de la fórmula I





en la que  $R_1$  significa un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono.

En la DOS 1.929.427 y en Chem. Ber. 105, 3686 (1972) se describe un procedimiento, de acuerdo con el cual es posible la introducción de un grupo alcoholilo en posición C22 del anillo lactónico de cardenolidglicósidos por ciclización intramolecu-  
5 lar activada con PO. Los productos finales del procedimiento (por ejemplo C22-metildigoxina) se obtienen, no obstante, pasando por numerosas etapas de procedimiento sólo con un rendimiento menor de 10% referido al cardenolidglicósido empleado (por ejem-  
10 plo digoxina).

Se ha encontrado ahora con sorpresa que se obtienen derivados alcohólicos en C22 de la digoxina, de un modo más sencillo y con un rendimiento esencialmente más elevado (aproxima-  
15 damente 50%) si se hace reaccionar digoxina disuelta en un disolvente aprótico fuertemente polar, eventualmente con protección intermedia de los dos grupos hidroxilo de la digitoxosa en posición terminal, con un yoduro de alcoholilo en presencia de hidruro de sodio, y se aíslan de modo usual los productos  
20 del procedimiento.

El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo ventajosamente a la temperatura ambiente.

La protección intermedia de los grupos hidroxilo se efectúa preferiblemente por cetalización o acetalización. No  
25 obstante, entran en consideración también los radicales protectores usuales para grupos hidroxilo, de modo preferente radicales acilo, bencilo, carbobenzoxi, trimetilsililo, tetrahidro-



piranilo o fosfonoacilo. La subsiguiente separación de los grupos protectores se efectúa de modo usual por hidrólisis alcalina o ácida, o mediante hidrogenación catalítica.

5 Como disolventes apróticos fuertemente polares, se utilizan convenientemente dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

El aislamiento de los productos del procedimiento se efectúa de modo usual por fraccionamiento de la mezcla de reacción sobre óxido de aluminio y/o reparto multiplicativo y subsiguiente cristalización.

10 En los ejemplos que siguen se explica con mayor detalle el procedimiento para la preparación de las sustancias.

Ejemplo 1.

C22-metildigoxina.

Variante I:

15 10 g de digoxina, disueltos en 100 ml de dimetilsulfóxido, (anhidro), son mezclados con 7 ml de yoduro de metilo. Con agitación a la temperatura ambiente, se añaden en porciones, en el espacio de 10 minutos, 1,4 g de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite). La mezcla de reacción es agitada durante  
20 10 minutos más, es diluída con 400 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 sometido a un reparto multiplicativo con  
25 la mezcla de fases de cloroformo-tetracloruro de carbono-metanol-agua (1:1:1:1). A partir de la fase acuosa, tras extraer por agitación con cloroformo y concentrar en vacío, se obtienen 6,5 g de una mezcla de digoxina y C22-metil-digoxina, que es



separada por reparto multiplicativo con la mezcla de fases de cloroformo-benceno-metanol-agua (2:1:2:1). A partir de la fase orgánica concentrada tras cristalización en cloroformo-metanol-éter, se obtienen 5,1 g de C22-metil-digoxina.

5 Punto de fusión: 276-280°C.

#### Variante II

4 g de isopropilidendigoxina, disueltos en 40 ml de dimetilformamida (anhidra), son mezclados con 1,4 ml de yoduro de metilo. Agitando a la temperatura ambiente se añaden en porciones, en el espacio de 15 minutos, 420 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite). La mezcla de reacción es agitada durante 5 minutos más, es diluída con 200 ml de cloroformo, filtrada sobre óxido de aluminio, lavada ulteriormente con cloroformo-metanol (1:1), y el producto filtrado es concentrado en vacío. Para la separación del grupo isopropilideno se disuelve el residuo en 250 ml de ácido acético acuoso al 70%, se deja reposar durante 6 horas a la temperatura ambiente; tras diluir con agua se extrae por agitación con cloroformo, las fases en cloroformo se lavan con solución al 5% de bicarbonato de sodio y se concentran en vacío. El producto bruto, disuelto en cloroformo, es fraccionado sobre óxido de aluminio, y las fracciones cromatográficamente puras son cristalizadas en cloroformo-metanol-éter. Se obtienen 1,95 g de C22-metildigoxina.

15 Punto de fusión: 275-279°C.

25 Ejemplo 2.

#### C22-etildigoxina

1,2 g de digoxina, disueltos en 12 ml de dimetil-



sulfóxido (anhidro), son mezclados con 0,84 ml de yoduro de etilo. Con agitación a la temperatura ambiente se añaden en porciones, en el espacio de 10 minutos, 170 mg de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite). La mezcla de reacción es  
5 agitada todavía durante 10 minutos más, es diluída con 100 ml de cloroformo, filtrada sobre óxido de aluminio, lavada ulteriormente con cloroformo-metanol (1:1) y concentrada en vacío. El producto bruto es disuelto en cloroformo y fraccionado con cloroformo-metanol sobre 50 g de óxido de aluminio. Las frac-  
10 ciones con cloroformo y 10% de metanol proporcionan, tras cristalización en cloroformo-metanol-éter, 410 mg de C22-etildigoxina.

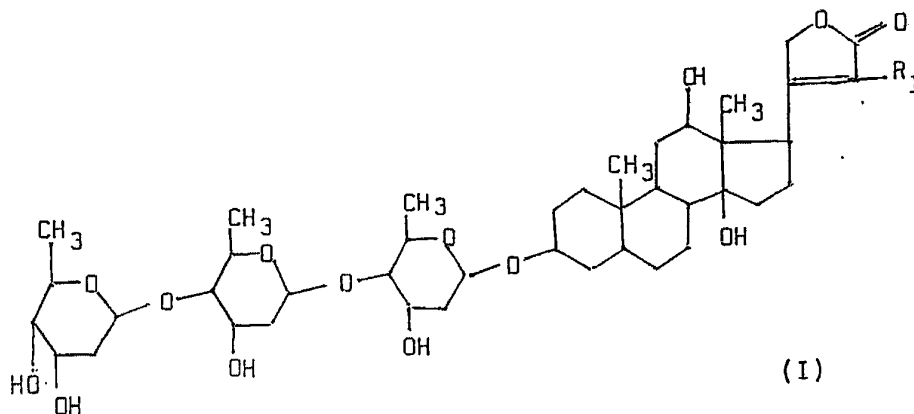
Punto de fusión 273-277°C.

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

-- N O T A --

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de derivados alcohólicos  
20 en C22 de la digoxina de la fórmula general I



en la que  $R_1$  significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar digoxina disuelta en un disolvente aprótico fuertemente polar, eventualmente con protección intermedia de los dos grupos hidroxilo de la digitoxosa en posición terminal, con un yoduro de alcoholo en presencia de hidruro de sodio, y los productos del procedimiento se aislan de modo usual.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

3. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la protección intermedia de los grupos hidroxilo se efectúa por cetalización o acetalización usual.

4. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de disolventes apróticos fuertemente polares, se utiliza dimetilformamida o dimetilsulfóxido.



5. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el aislamiento de los productos del procedimiento se efectúa por fraccionamiento de la mezcla de reacción sobre óxido de aluminio y/o por reparto multiplicativo y subsiguiente recristalización.

6. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ALCOHILICOS EN C22 DE LA DIGOXINA".

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

Madrid, 9 ABR. 1975