

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802006 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 802006

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07J

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.06.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.06.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.06.1979 DE P_29_26_026.2

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kaiser, Fritz, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Koch, Klaus, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 •Schaumann, Wolfgang, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

4 •Voigtländer, Wolfgang, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

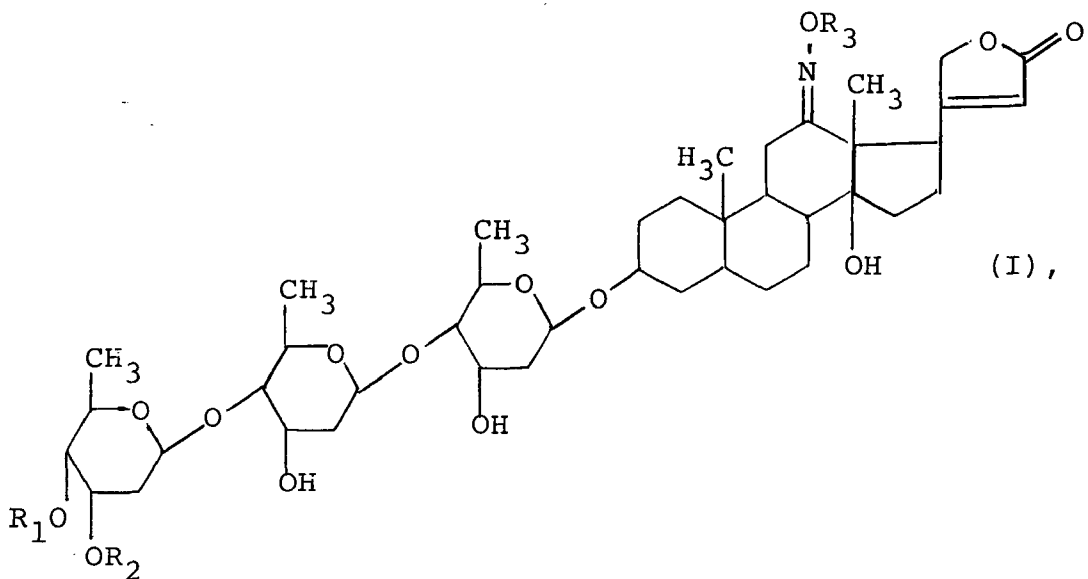
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien digoksiinijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av nya digoxinderivat.

Menetelmä uusien digoksiinijohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya digoxinderivat

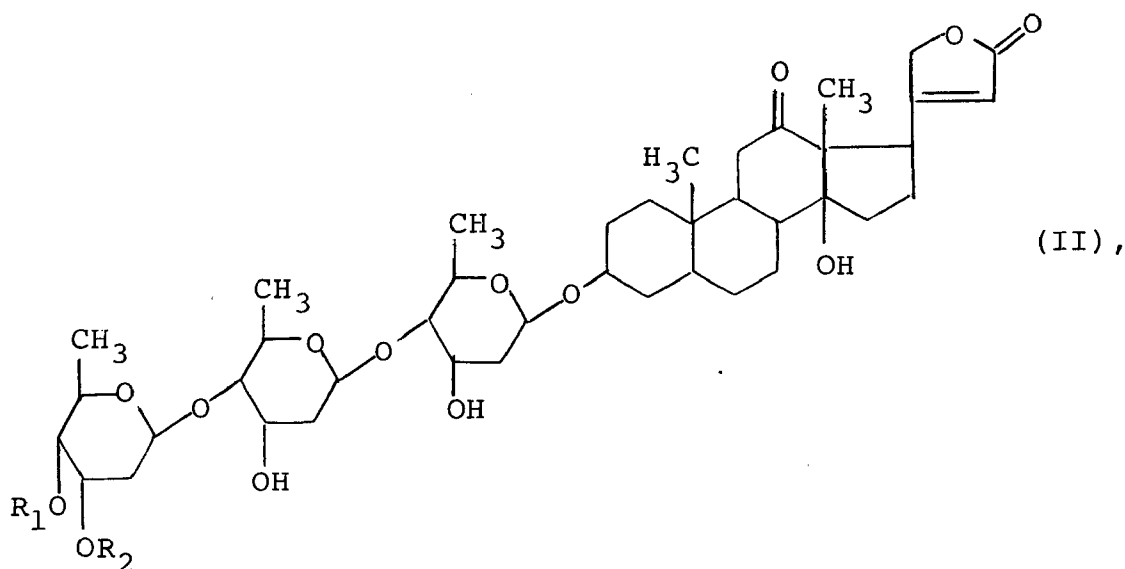
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä sellaisten uusien 12-
dehydrodigoksiinioksiimien valmistamiseksi, joilla on yleinen
kaava I



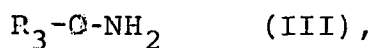
jossa R₁ ja R₂ ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä,
alempaa asyyliiryhmää tai alempaa alkyyliiryhmää sekä voivat myös
yhdessä muodostaa 2-6 hiiliatomia sisältävän alkylideenitäh-
teen, ja R₃ merkitsee vetyä, alempaa alkyyliiryhmää tai alempaa
aralkyyliiryhmää.

Asyyliiryhmillä tarkoitetaan 1-3 hiiliatomia sisältäviä asyyli-
tähteitä, erikoisesti asetyylitähdettä. Alkyyliiryhminä tulevat
kysymykseen 1-3 hiiliatomia sisältävät alkyyliähteet, varsin-
kin metyyliiryhmä, ja aralkyyliiryhmillä tarkoitetaan fenyyliä-
hteellä substituoituja 1-3 hiiliatomia sisältäviä alkyyliähteitä,
ensi sijassa bentsyyliiryhmää. Alkylideenitähteenä on sopivimmin
etylideeni-, propylideeni-1-, propylideeni-2- tai sykloheksyli-
deenitähde.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle yleisen kaavan I mukaisten
yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että yleisen kaa-
van II



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, mukaiset yhdis-
teet liuotettuna inertisiin liuottimiin saatetaan sinänsä tun-
netulla tavalla reagoimaan yleisen kaavan III



jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, mukaisen hydroksyyliamiini-
nihydrokloridin kanssa heikon emäksen läsnäollessa.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio suoritetaan sopivimmin
emäksisissä liuottimissa, esimerkiksi dimetyylianiiliinissa,
trietyyliamiinissa, pyridiinissä tai mahdollisesti niiden seok-
sessa alempien alkoholien, erikoisesti etanolin kanssa, jolloin
emäksen lisäys tulee tarpeettomaksi. Reaktio tapahtuu huoneen-
lämpötilan ja liuottimen kiehumalämpötilan välisellä alueella
reaktioaikojen ollessa 72 tunnin ja 1 tunnin välillä.

Lopputuotteiden puhdistus suoritetaan uudelleenkiteytyksen tai kromatograafisen erotuksen avulla tai käyttäen multiplikatiivista jakamista siihen liittyvine kiteytyksineen.

Mahdollisesti voidaan substituenttien R_1 ja R_2 liitää lopulliseen digitoksoosiin tai niiden muuttaminen suorittaa myös myöhemmän 12-oksiimisoinnin yhteydessä tunnettujen menetelmien mukaan.

Niinpä alkyyliryhmä liitetään suorittamalla reaktio diatsoalkanin, alkyylihalogenidin tai rikkihapon tai sulfonihapon alkyyliesterin kanssa, asyyliryhmä liitetään suorittamalla reaktio aktiivisen happojohdannaisen, esim. happokloridin tai happoanhydridin kanssa ja alkylideenitähde liitetään suorittamalla reaktio vastaavan aldehydinin tai ketonin kanssa, parhaiten happokatalyyysiä käyttäen. Mainitut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat uusia. Ne erottuvat päinvastoin kuin digoksiini ja sen vastaavat johdannaiset suurimmaksi osaksi munuaisten ulkopuolella, joten ne aikaansaavat sydänglykosiditerapiassa, erikoisesti heikentyneen munuaistoiminnan omaavien potilaiden ollessa kyseessä, suuremman varmuuden. Ne ovat kaikki enemmän lipofiilejä kuin digoksiini tai sitä vastaava digoksiinijohdannainen, joten ne resorboituvat paremmin ja omaavat lopuksi suuremman terapeuttisen vaikutuslaajuuden kuin mikä ilmenee loivasta annos/vaikutus-käyrästä injektoidaessa lisääntyviä annoksia aktiivista ainetta.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologinen vaikutus määritettiin vertaamalla yhdisteitä

12-dehydroksidigoksiinioksiimi (esimerkki 1) = BM 62.192

12-dehydrodigoksiini-O-metyylioksiimi (esimerkki 7) = BM 62.211

digoksiinin, joka on tunnettu sydämentoiminnanvajavuuden lääkeaineena, seuraavassa koejärjestelyssä:

Positiivisesti inotrooppista ja sydämelle myrkyllistä vaikutusta kokeiltiin kissoilla, joilla oli pentobarbitaalilla aiheutettu sydämentoiminnanvajavuus. 10 minuutin välein ruiskutettiin yhä suurempia annoksia siten, että kokonaisannos kullakin kerralla lisääntyi $\sqrt{2}$ -kertaiseksi. Terapeuttisesti merkityksellisen

positiivisesti inotrooppisen vaikutuksen kriteeriona käytettiin maksimaalisen paineennousunopeuden lisäystä arvojen 1,5 ja 3,0 mmHg/s verran ($DE_{1,5}$ ja $DE_{3,0}$). Näiden suureiden osamäärä on annosten vaikutussuorien jyrkkyyden mitta.

Sydänmyrkyllisyyden mittana käytettiin annosta, jonka yhteydessä herätysohjauksen ensimmäiset häiriöt esiintyivät. Rytmihäiriön alkuhetki todettiin EKG-menetelmällä ja sitä vastaava annos laskettiin interpoloimalla. Tämän sydämelle myrkyllisen annoksen ja arvon $DE_{1,5}$ osamäärää käytettiin terapeuttisen vaikutuslaajuuden mittana.

Kuten taulukossa 1 esitetyt tulokset osoittavat, menetelmän tuotteilla oli suurempi terapeuttinen vaikutuslaajuus kuin digoksiinilla. Yhdisteellä BM 62.111 oli myös annoksenvaikutus suora loivempi kuin digoksiinilla, mitä voidaan pitää osoituksena vaikutuksen paremmasta porrastettavuudesta ja siten helpomasta käsiteltävyydestä terapiassa.

Farmakokineettisiä tutkimuksia suoritettiin virkeillä kissoilla. Aineet ruiskutettiin ^3H -merkityssä muodossa laskimonsisäisesti. 48 tunnin aikana otettiin verinäytteitä istutetun katetrin kautta plasman radioaktiivisuuden määrittämiseksi. Virtsa kerättiin 14 päivän aikana. Eliminointivakio laskettiin plasmapitoisuuksien vähenemisestä ja virtsassa eronneesta määrästä. Terapeuttisesti merkityksellisten parametrien keskiarvot on koottu taulukkoon 2.

Kuta alempi on aineen kokonaispäästö (totale Clearance), sitä pienempi on päiväannos, joka tarvitaan tietyn plasmapitoisuuden ylläpitämiseen. Taulukossa 2 esitetyt tulokset osoittavat, että menetelmän tuotteilla oli selvästi alempi kokonaispäästö. Yhdistettä BM 62.192 tarvitaan noin 45 % ja yhdistettä BM 62.211 noin 13 % digoksiiniannoksesta saman plasmapitoisuuden saavuttamiseen.

Käsittelyn ohjattavuuden suhteen on eliminoinnin nopeus tärkeä. Digoksiinia käytettäessä todettiin ihmisillä eliminointivakion arvo noin $0,015 \text{ h}^{-1}$, joka on erittäin hyvin yhtäpitävä kissoilla saatujen tulosten kanssa. Biologisesti katsoen eliminointivakion arvo riippuu kokonaispäästöstä ja jakaantumistilavuudesta.

$$\text{Eliminointivakio} = \frac{\text{kokonaispäästö}}{\text{jakaantumistilavuus}}$$

Pienemmän jakaantumistilavuuden vuoksi on yhdisteen BM 62.211 eliminointivakio pienemmästä kokonaispäästöstä huolimatta likimain yhtä suuri kuin digoksiinin, yhdisteen BM 62.912 eliminointivakion ollessa jopa suurempi. Tämä merkitsee sitä, että menetelmätuotteiden terapeuttinen vaikutus on ainakin yhtä hyvin ohjattavissa kuin digoksiinin ollessa kyseessä silloinkin, kun suurempi terapeuttinen vaikutuslaajuus jätetään huomioonottamatta.

Eräänä etuna on edelleen pienempi erottumisosamäärä virtsassa. Digoksiinin aiheuttamia myrkytyksiä esiintyy varsinkin potilailta, joilla on rajoitettu munuaistoiminta. Koska keksinnön mukaisen menetelmät tuotteet tulevat suurimmaksi osaksi eliminoiduiksi munuaisten ulkopuolitse, tämä vaara on pienempi.

Taulukko 1

Yhdisteiden BM 62,192 ja BM 62,211 positiivisesti inotrooppinen ja sydämelle myrkyllinen vaikutus verrattuna digoksiinin vastaavaan vaikutukseen suoritettaessa fraktionoitu injektio kissoihin, joille on pentobarbitaalilla aikaansaatu sydämentoiminnanvajavuutta.

A = alkuannos yksikkönä mg/kg, kokonaisannoksen lisäys $\sqrt{2}$ -kertaiseksi 10 minuutin välein.

Aine	DE _{1,5} mg/kg	DE _{3,0} mg/kg	$\frac{\text{DE}_{3,0}}{\text{DE}_{1,5}}$	Rytmihäiriö arvo mg/kg	<u>Rytmihäiriöarvo</u> DE _{1,5}
Digoksiini	0,120	0,253	2,28	0,330	2,75
BM 62 192	0,105	0,236	1,98	0,510	4,85
BM 62 211	0,334	0,817	3,56	1,37	4,10

Taulukko 2

Yhdisteiden BM 62 192 ja BM 62 211 kinetiikka verrattuna digoksiinin kinetiikkaan suoritettaessa laskimonsisäinen injektio virkeisiin kissoihin

Taulukko 2 (jatkoa)

		Digoksiini	BM 61.192	BM 62.211
Annos	$\mu\text{g}/\text{kg}$	30	100	100
Jakaantumistilavuus	l/kg	13,3	2,74	1,47
Eliminointivakio	h^{-1}	0,01214	0,0258	0,0143
Munuaispäästö	$\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{min}$	1,24	0,32	0,12
Kokonaispäästö	$\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{min}$	2,68	1,19	0,35
Erottuminen virtsassassa	% annoksesta	42,8	30	31

Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä I voidaan antaa joko neste-
mäisessä tai kiinteässä muodossa ruansulatuskanvan sisä- tai
ulkopuolitse. Injektioväliaineena käytetään ensi sijassa vettä,
joka sisältää injektiooliuksissa tavallisia lisäaineita kuten
stabilointiaineita, liuotuksenvälitysaineita ja puskureita.
Tällaisia lisäaineita ovat esim. tartraatti- ja sitraattipusku-
rit, etanoli, kompleksinmuodostajat (kuten etyleenidiamiinitet-
raetikkahappo ja sen myrkyttömät suolat) sekä suurimolekyyliset
polymeerit (kuten polyeteenioksidi) viskositeetin säätämiseksi.
Kiinteitä kantoaineita ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti,
metyyliselluloosa, runsaasti dispergoituvat pihapot, suurimole-
kyyliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar-
agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasviras-
vat sekä kiinteät suurimolekyyliset polymeerit (kuten polyete-
niglykolit). Suun kautta annettavat valmisteet voivat haluttaes-
sa sisältää maku- ja makeutusaineita. Annostuksen määrä voi
riippua eri tekijöistä, kuten antotavasta, potilaan lajista,
iästä ja/tai kunnosta. Suun kautta annettavat päivittäiset an-
nokset ovat välillä n. 0,05 - 1,0 mg lämminverisille, joiden
paino on noin 70 kg.

Seuraavissa esimerkeissä selostetaan näiden uusien yhdisteiden
valmistusta.

Ohutkerroskromatogrammit:

DC-valmislevyt Merck, silikageeli 60/F 254

DC-liuotin I: Ksyloli/metyylietyyliketoni 2:3 + 5 % formamidia.
Kyllästys liuoksella: 20 % formamidia asetonissa.

DC-liuotin II: Kloroformi/metyylietyyliketoni 1:3

Toteaminen: Trikloorietikkahappo/kloramiini-reagenssin fluo-

resenssit pitkäaaltoisessa UV-säteilyssä ($\lambda = 360 \text{ nm}$).

R_D merkitsee digoksiinin kulkumatkaan perustuvaa R-arvoa

(Esimerkki: 12-dehydrodigoksiinioksiimin kulkumatka,
digoksiinin kulkumatka)

R_{DD} merkitsee vastaavan digoksiinijohdannaisen kulkumatkaan perustuvaa R-arvoa

(Esimerkki: 12-dehydro- β -metyylidigoksiinioksiimin kulkumatka
 β -metyylidigoksiinin kulkumatka)

Esimerkki 1

12-dehydrodigoksiinioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 3 g 12-dehydrodigoksiinia liuotettuna 60 ml:an pyridiiniä (vedetöntä) ja 60 ml:an etanolia (vedetöntä), lisätään 600 mg hydroksyyliamiinihydrokloridia, ja liuosta kiehutetaan 6 tuntia palautusjäähdyttäen. Sen jälkeen liuos laimennetaan 1,2 litralla vettä ja sitä ravistetaan kloroformin kanssa (6 kertaa 1/10 tilavuudesta). Kloroformifaasit pestään 2-n rikkihapolla, soodaliuoksella ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla sekä haihdutetaan tyhjöissä. Jäännöksestä saadaan kloroformi/eetteri/petrolieetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 2,5 g 12-dehydrodigoksiinioksiimia.

Sulamispiste: $172 - 176^\circ\text{C}$

DC-liuotin I: $R_D = 2,0$

DC-liuotin II: $R_D = 1,28$

Esimerkki 2

12-dehydro- α -metyylidigoksiinioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 1 g 12-dehydro- α -metyylidigoksiinia liuotettuna 10 ml:an pyridiiniä (vedetöntä) ja 20 ml:an etanolia (vedetöntä), lisätään 500 mg hydroksyyliamiinihydrokloridia, minkä jälkeen liuosta kiehutetaan 2 tuntia palautusjäähdyttäen ja sitä käsitellään edelleen samoin kuin esimerkissä 1. Raakatuote erotetaan sykloheksaani/etikkaesteri-seoksella (2:3) formamidilla kyllästetyssä selluloosakolonissa. Kromatograafisesti homogeenisista fraktioista saadaan kloroformi/eetteri/petrolieetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 460 mg 12-dehydro- α -metyylidigoksiinioksiimia.

Sulamispiste: $162 - 166^\circ\text{C}$

DC-liuotin I: $R_D = 2,79$, $R_{DD} = 1,33$

DC-liuotin II: $R_D = 1,96$, $R_{DD} = 1,23$

Esimerkki 312-dehydro- β -metyylidigoksiinioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 3 g 12-dehydro- β -metyylidigoksiinia liuotettuna 60 ml:an pyridiiniä (vedetöntä) ja 60 ml:an etanolia (vedetöntä), lisätään 600 mg hydroksyyliamiinihydrokloridia, ja suoritetaan reaktiovaihe sekä edelleen samanlainen käsittely kuin esimerkissä 1. Raakatuote erotetaan sykloheksaani/etikka-esteriseoksella (1:1) formamidilla kyllästetyssä selluloosakolonnissa. Kromatograafisesti homogeenisista fraktioista saadaan kloroformi/eetteri/petrolieetteri-seoksesta suoritettujen kiteytyksen jälkeen 2,2 g 12-dehydro- β -metyylidigoksiinioksiimia.

Sulamispiste: 151 - 154°C

DC-liuotin I: $R_D = 2,84$, $R_{DD} = 1,28$

DC-liuotin II: $R_D = 2,03$, $R_{DD} = 1,22$

Esimerkki 412-dehydro-3''',4'''-isopropylideenidigoksiinioksiimi

Liuokseen, josta sisältää 1 g 12-dehydro-3''',4'''-isopropylideenidigoksiinia liuotettuna 10 ml:an pyridiiniä (vedetöntä) ja 20 ml:an etanolia (vedetöntä), lisätään 500 mg hydroksyyliamiinihydrokloridia, ja suoritetaan reaktiovaihe sekä jatkokäsittely samoin kuin esimerkissä 2. Raakatuote erotetaan sykloheksaani/etikkaesteri-seoksella (3:1) formamidilla kyllästetyssä selluloosakolonnissa. Kromatograafisesti homogeenisista fraktioista saadaan kloroformi/eetteri/petrolieetteri-seoksesta suoritettujen kiteytyksen jälkeen 430 mg 12-dehydro-3''',4'''-isopropylideenidigoksiinioksiimia.

Sulamispiste: 234 - 237°C

DC-liuotin I: $R_D = 3,57$, $R_{DD} = 1,06$

DC-liuotin II: $R_D = 2,89$, $R_{DD} = 1,16$

Esimerkki 512-dehydro- α -asetyylidigoksiinioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 1 g 12-dehydrodigoksiinioksiimia liuotettuna 20 ml:an tetrahydrofuraania (vedetöntä), lisätään 20 ml ortoetikkahappotrietyyliesteriä ja 2 g sinkkikloridia (vedetöntä), ja seosta hämmennetään 6 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään 20 ml vettä, seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 20 tuntia, minkä jälkeen se laimennetaan 200 ml:lla vettä ja sitä ravistetaan kloroformin kanssa (6 kertaa 1/10 tila-

vuudesta). Kloroformifaasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös erotetaan sykloheksaani/etikkaesteri-seoksella (2:3) formamidilla kyllästetyssä selluloosakolonissa. Kromatograafisesti homogeenisista fraktioista saadaan kloroformi/eetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 350 mg 12-dehydro- α -asetyylidigoksiinioksiimia.

Sulamispiste: 188-192^oC

DC-liuotin I: $R_D = 2,79$, $R_{DD} = 1,38$

DC-liuotin II: $R_D = 2,0$, $R_{DD} = 1,25$

Esimerkki 6

12-dehydro- β -asetyylidigoksiinioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 1 g 12-dehydrodigoksiinioksiimia liuotettuna 10 ml:an dimetyyliformamidia, lisätään 200 mg trietyleenidiamiinia ja 140 g etikkahappoanhydridiä, ja liuos jätetään seisomaan huoneenlämpötilaan 24 tunniksi, minkä jälkeen se laimennetaan 100 ml:lla vettä ja ravistetaan kloroformin kanssa. Kun kloroformifaasit on pesty 2-n rikkihapolla, soodaliuoksella ja vedellä, ne haihdutetaan tyhjöissä. Raakatuote erotetaan sykloheksaani/etikkaesteri-seoksella (2:3) foramidilla kyllästetyssä selluloosakolonissa. Kromatograafisesti homogeenisista fraktioista saadaan kloroformi/eetteri/petrolieetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 220 mg 12-dehydro- β -asetyylidigoksiinioksiimia.

Sulamispiste: 161 - 164^oC

DC-liuotin I: $R_D = 2,84$, $R_{DD} = 1,23$

DC-liuotin II: $R_D = 2,27$, $R_{DD} = 1,19$

Esimerkki 7

12-dehydrodigoksiini-O-metyylioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 3 g 12-dehydrodigoksiinia liuotettuna 30 ml:an pyridiiniä, lisätään 1,5 g O-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia, ja liuos jätetään seisomaan huoneenlämpötilaan 72 tunniksi, minkä jälkeen se laimennetaan 1 litralla vettä ja sitä ravistetaan kloroformin kanssa (6 kertaa 1/10 tilavuudesta). Kloroformifaasi pestään 2-n rikkihapolla, soodaliuoksella ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännöksestä saadaan etikkaesteri/eetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 2,85 g 12-dehydrodigoksiini-O-metyylioksiimia.

Sulamispiste: 221 - 225°C
 DC-liuotin I: $R_D = 3,84$
 DC-liuotin II: $R_D = 1,44$

Esimerkki 8

12-dehydrodigoksiini-O-etyylioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 3 g 12-dehydrodigoksiinia liuotettuna 30 ml:an pyridiiniä ja 60 ml:an etanolia (vedettämiä), lisätään 1,5 g O-etyylihydroksyyliamiinihydrokloridia, ja suoritetaan reaktiovaihe sekä jatkokäsittely samoin kuin esimerkissä 1. Raakatuote erotetaan sykloheksaani/etikkaesteri-seoksella (2:1) formamidilla kyllästetyssä selluloosakolonissa. Kromatograafisesti homogeenisista fraktioista saadaan asetoni/eetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 720 mg 12-dehydrodigoksiini-O-etyylioksiimia.

Sulamispiste: 200 - 204°C
 DC-liuotin I: $R_D = 4,08$
 DC-liuotin II: $R_D = 1,60$

Esimerkki 9

12-dehydrodigoksiini-O-bentsyylioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 3 g 12-dehydrodigoksiinia liuotettuna 30 ml:an pyridiiniä ja 60 ml:an etanolia (vedettämiä), lisätään 1,5 g O-bentsyylihydroksyyliamiinihydrokloridia, ja suoritetaan reaktiovaihe sekä jatkokäsittely samoin kuin esimerkissä 1. Raakatuote erotetaan sykloheksaani/etikkaesteri-seoksella (2:1) formamidilla kyllästetyssä selluloosakolonissa. Kromatograafisesti homogeenisista fraktioista saadaan asetoni/eetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 390 mg 12-dehydrodigoksiini-O-bentsyylioksiimia.

Sulamispiste: 222 - 225°C
 DC-liuotin I: $R_D = 4,28$
 DC-liuotin II: $R_D = 1,57$

Esimerkki 10

12-dehydro-β-asetyyliidigoksiini-O-metyylioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 3 g 12-dehydrodigoksiinia liuotettuna 30 ml:an pyridiiniä, lisätään 1,5 g O-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia, ja suoritetaan reaktiovaihe sekä jatkokäsittely samoin kuin esimerkissä 7. Raakatuote (3,1 g) liuotetaan 31 ml:an dimetyyliformamidia, ja kun liuokseen on lisätty 630 mg trietyylie-

nidiamiinia ja 720 mg etikkahapon anhydridiä, suoritetaan reaktiovaihe sekä jatkokäsittely samoin kuin esimerkissä 6. Raakatuotteesta saadaan etikkaesteri/eetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 2,7 g 12-dehydro- β -asetyyliidigoksiini-O-metyylioksiimia.

Sulamispiste: 209 - 212°C

DC-liuotin I: $R_D = 4,51$, $R_{DD} = 1,88$

DC-liuotin II: $R_D = 2,24$, $R_{DD} = 1,28$

Esimerkki 11

12-dehydro- β -metyyliidigoksiini-O-metyylioksiimi

Liuokseen, joka sisältää 3 g 12-dehydro- β -metyyliidigoksiinia liuotettuna 30 ml:an pyridiiniä, lisätään 1,5 g O-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia, ja suoritetaan reaktiovaihe sekä jatkokäsittely samoin kuin esimerkissä 7. Raakatuote (3,35 g) saatetaan multiplikatiiviseen jakautumiseen faasiseoksen tetra-kloorietaani/etikkaesteri/metanoli/vesi (15:1:12:4) avulla. Vesifaasista saadaan haihdutuksen ja etikkaesteri/eetteri-seoksesta suoritettun kiteytyksen jälkeen 2,2 g 12-dehydro- β -metyyliidigoksiini-O-metyylioksiimia.

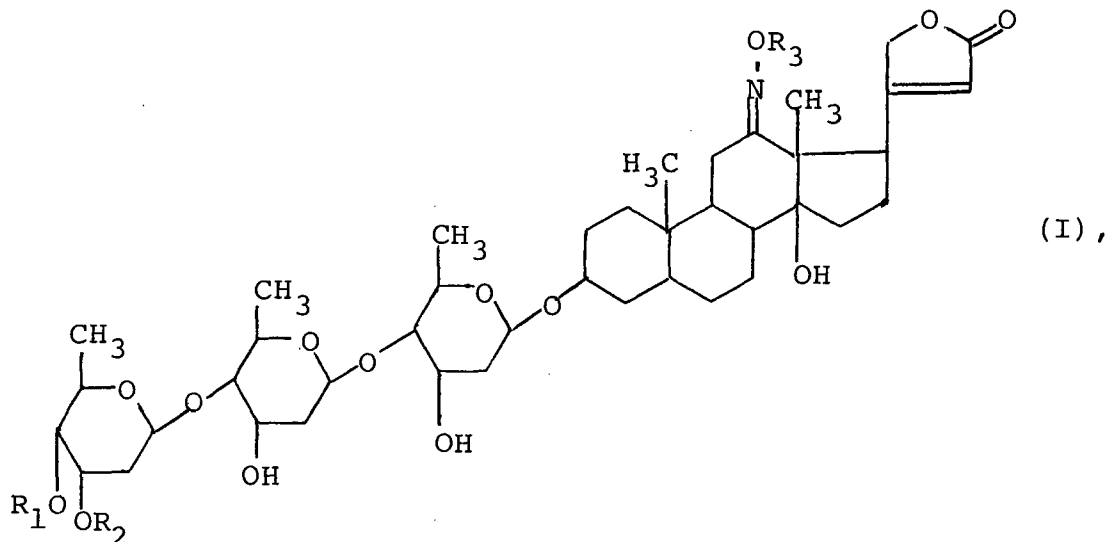
Sulamispiste: 214 - 218°C

DC-liuotin I: $R_D = 3,66$, $R_{DD} = 1,52$

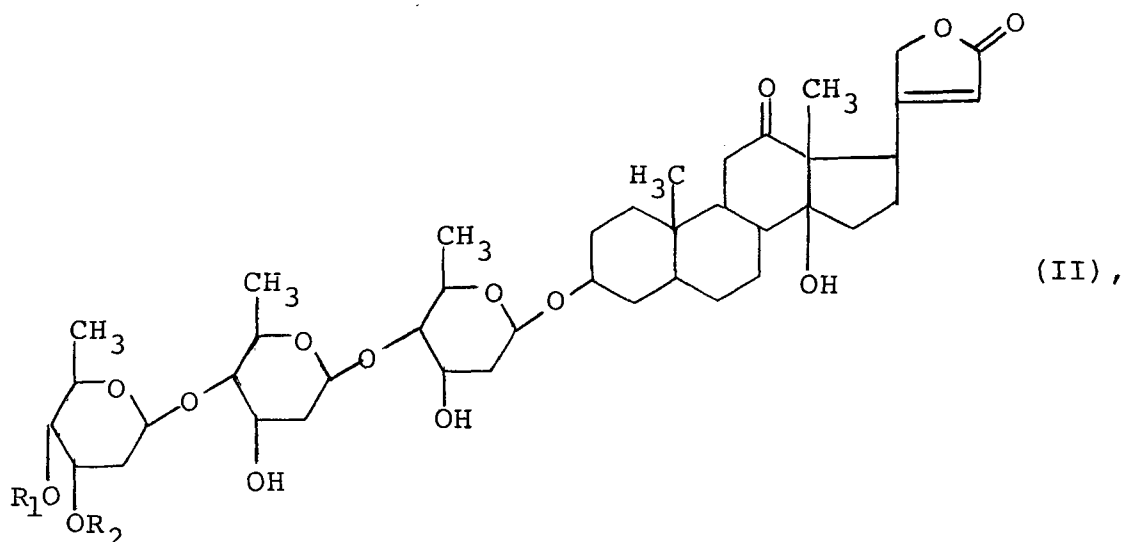
DC-liuotin II: $R_D = 1,45$, $R_{DD} = 0,93$

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisten 12-dehydrodigoksiinioksiimien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



jossa R_1 ja R_2 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alempaa asyyliryhmää tai alempaa alkyyliryhmää sekä voivat myös yhdessä muodostaa 2-6 hiiliatomia sisältävän alkylideenitähteen, ja R_3 merkitsee vetyä, alempaa alkyyliryhmää tai alempaa aralkyyliryhmää, t u n n e t t u siittä, että yleisen kaavan II

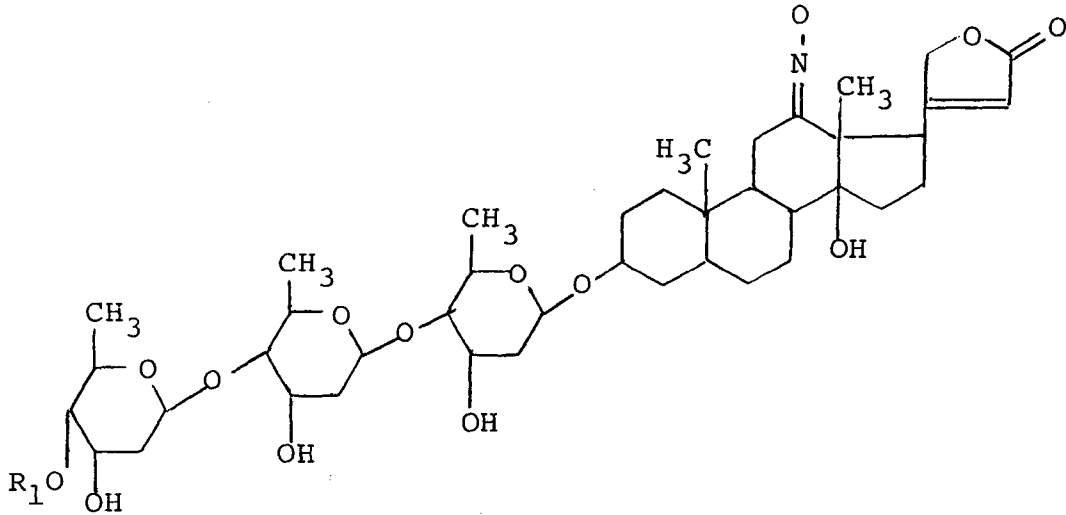


jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, mukaiset yhdisteet, liuotettuna inertisiin liuottimiin saatetaan sinänsä tunnetulla tavalla reagoimaan kaavan III



jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, mukaisen hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa heikon emäksen läsnäollessa, jolloin tähteet R_1 ja R_2 voidaan liittää tai muuttaa myös jälkeinpäin.

2. 12-dehydrodigoksiinioksiimien, joilla on yleinen kaava I



jossa R_1 ja R_2 ovat yhdessä tai erikseen vety, alempi asyyli- tai alempi alkyyliryhmä, ja jossa R_1 ja R_2 voivat myös yhdessä muodostaa alkylideeniryhmän, jossa on 2-6 hiiliatomia, R_3 on vety, tai alempi alkyyliryhmä tai alempi aralkyyliryhmä, käyttö lääkkeenä sydämen vajaatoimintaan.