

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131298



(51) Int. Cl.²

C 07 J 17/00

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

- (21) Patentsøknad nr. 744029
(22) Inngitt 08.11.74
(23) Løpedag 04.12.70
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 08.06.71
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 27.01.75
(30) Prioritet begjært fra: 05.12.69 Forbundsrepublikken Tyskland, nr. P 19 61 034

(62) Avdelt fra søknad nr. 4658/70 (Utl. nr. 131.297)

- (71)(73) BOEHRINGER MANNHEIM GMBH.,
Sandhoferstrasse 112-132,
Mannheim-Waldhof, Forbundsrepublikken Tyskland.
(72) VOIGTLÄNDER, Wolfgang, Viernheim og
KAISER, Fritz, Lampertheim, begge:
Forbundsrepublikken Tyskland.
(74) Tandbergs Patentkontor A-S
(54) Fremgangsmåte ved fremstilling av
ren digoxin-4'''-monomethylether.

Foreliggende oppfinnelse angår en forbedret fremgangsmåte ved fremstilling av ren digoxin-4'''-monomethylether.

Det er kjent at derivater av digoxin hvori en eller to hydroxylgrupper i digitoxosegruppene er forethret med alkylgrupper med 1 eller 2 carbonatomer, resorberes bedre enteralt enn digoxin selv og derfor er meget godt egnet til peroralt administrerte terapeutika til behandling av hjertesvikt hos mennesker (britisk patent nr. 1.168.970).

Av dyreforsøk og omfattende kliniske undersøkelser har det nu vist seg at to monomethylethere av digoxin er av særlig stor verdi for behandling av hjertemuskelvekkelse, det dreier seg her om 3'''-O-methyldigoxin og særlig om 4'''-O-methyldigoxin.

Begge forbindelser kan fremstilles ifølge fremgangsmåten i britisk patent nr. 1.168.970 ved omsetning med vanlige O-metyleringsmidler, som dimethylsulfat eller diazomethan under anvendelse av i og for seg kjente fremgangsmåtebetingelser. På prioritetsdagen for ovennevnte patent var imidlertid ikke den eksakte konstitusjon av digoxin-monomethylether kjent og heller ikke var det mulig å stanse metyleringsreaksjonen på monometyleringstrinnet uten anvendelse av det giftige og eksplosive diazomethan, som neppe kommer på tale ved en storteknisk fremstillingsprosess.

Ved vanlige metyleringsfremgangsmåter, f.eks. med dimethylsulfat, oppstår der i betraktelige mengder (20-30%) digoxin-polyethere, som ikke lenger kan avmetyleres til digoxin eller monomethyl-digoxin. Dette betyr et betraktelig tap av dyrt utgangsmateriale som dessuten forhøyes ved at den ønskede monomethylether av polymethyletherne må skilles kromatografisk. Dessuten kan det ved opparbeidelse av reaksjonsblandingen ved fremgangsmåten i britisk patent nr. 1.168.970 forekomme at digitoxose avspaltes, hvorved ubrukbart digoxigenin dannes.

Det har nu vist seg at man kan unngå disse ulemper og overraskende kan utvinne den ovenstående digoxin-4'''-monomethylether i ren tilstand ved den i og for seg kjente omsetning av digoxin med dimethylsulfat i nærvær av bariumhydroxyd ved at reaksjonsblandingen tilsettes aluminiumoxyd og et inert organisk oppløsningsmiddel, og at den forrensede og med kloroform fortynnede reaksjonsblanding tilsettes pyridin, inndampes i vakuum og på i og for seg kjent vis skilles fra uomsatt digoxin.

Den vesentlige fordel ved foreliggende fremgangsmåte ligger i at anvendelsen av diazomethan fullstendig kan unngåes, at polymethyl-digoxiner dannes i slik underordnet mengde at man kan sløyfe en kromatografisk rensning, og at ved valg av fremgangsmåtebetingelser kan metyleringen selektivt rettes mot 4'''-hydroxylgruppen i digitoxosegruppen.

Foreliggende fremgangsmåte gjør dessuten fremstillingen av disse verdifulle hjerteglycosider betraktelig billigere, mens tilbakeføringen av det fraskilte digoxin i metyleringsprosessen muliggjør en nesten fullstendig omsetning av det verdifulle utgangsmateriale digoxin.

Oppklaringen av strukturen av den ved foreliggende fremgangs-

måte erholdte digoxin-monomethylether ved delvis hydrolyse med 0,05N saltsyre til digoxigenin-mono-digitoxosid, digitoxigenin-bis-digitoxosid og digoxxygenin, såvel som ved fullstendig syrespaltning med 0,1N svovelsyre og påvisning av det avspaltede cymarose og 4-O-methyldigitoxose, som fører til at der ved tilsetning av aluminiumoxyd og et inert organisk oppløsningsmiddel ved foreliggende fremgangsmåte dannes bare 4''-O-methyldigoxin.

Som inerte oppløsningsmidler kan alle oppløsningsmidler som er blandbare med dimethylformamid anvendes, som ikke angripes av dimethylsulfat under reaksjonsbetingelsene, og mengden av oppløsningsmidlet som skal tilsettes, må bestemmes i hvert enkelt tilfelle. En tilsetning svarende til den anvendte mengde dimethylformamid har vist seg gunstig. Særlig egnet til dette formål er toluen. Dessuten kan man anvende benzen, dioxan, klorerte hydrocarboner som ethylenklorid eller kloroform, og cyclohexan.

Opparbeidelsen og rensningen av den erholdte blanding av digoxin-monomethylether og ikke omsatt digoxin skjer efter inndampning av råproduktet i vakuum under pyridintilsetning efter det multiplikative fordelingsprinsipp, eksempelvis med kloroform/carbon-tetraklorid/methanol/vann (1:1:1:1), hvorved 4''-O-methyletheren av digoxin efter inndampning av den organiske fase og omkrystallisasjon, f.eks. fra aceton, fåes i ren tilstand. Det digoxin som befinner seg i vannfasen, ekstraheres med kloroform og anvendes ved en ny methyleringsprosess.

Det følgende eksempel belyser foreliggende fremgangsmåte nærmere.

Eksempel

100 g digoxin oppløses i 800 ml dimethylformamid under svak oppvarmning. Derpå fortynnes med 800 ml toluen, 60 g bariumhydroxyd og 80 g aluminiumoxyd (efter Bröckman) tilsettes, og under omrøring ved værelsetemperatur tildryppes i løpet av 60 minutter 80 ml dimethylsulfat i 800 ml toluen. Derpå omrøres ved værelsetemperatur i 20 - 24 timer, fortynnes med 2,4 l kloroform, frasuges over 100 g kiselgur, vaskes med 2,4 l kloroform, tilsettes 400 ml pyridin og inndampes i vakuum til et seigtflytende residuum. Dette opptaes i 3 l kloroform og utrystes tre ganger med 500 ml vann. Det samlede vaskevann utrystes nok en gang med 500 ml kloroform, og de forenede kloroformfaser tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Derpå

131298

4

underkastes residuet en multiplikativ fordeling med faseblandingen kloroform/carbontetraklorid/methanol/vann (1:1:1:1) for å skille methyldigoxin og digoxin. Den organiske fase gir efter inndampning og krystallisasjon fra aceton 46 g 4''-O-methyldigoxin med smeltepunkt 226-229°C.

Det digoxin som er i vannfasen, ekstraheres med kloroform og anvendes i en senere methylering.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av ren 4''-digoxin-monomethyl-ether ved omsetning av digoxin med dimethylsulfat i dimethylformamid i nærvær av bariumhydroxyd, k a r a k t e r i s e r t v e d at der tilsettes aluminiumoxyd og et inert organisk oppløsningsmiddel, at den med kloroform fortynnede reaksjonsblanding inndampes i vakuum under tilsetning av pyridin, og at derpå på i og for seg kjent vis det uomsatte digoxin fraskilles.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at der som inert organisk oppløsningsmiddel anvendes toluen.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.