



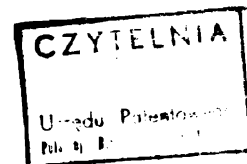
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.08.77 (P. 200288)

Pierwszeństwo: 20.08.76 Jugosławia

Zgłoszenie ogłoszono: 08.05.78

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1979



Int. Cl.² C07J 19/00

Twórcy wynalazku: Borut Pelan, Marija Milohnoja, Magda Pezdirc

Uprawniony z patentu: LEK, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov; n.sol.o., Ljubljana (Jugosławia)

Sposób wytwarzania β -metylodigoksyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania β -metylodigoksyny.

Sposób wytwarzania monoalkiloeterów digoksyny są znane z literatury patentowej.

W sposobach opisanych w holenderskim opisie patentowym nr 13 409 z 1968 r., jak również opisie patentowym RFN DOS nr 1 961 043 i opisie patentowym RFN nr 1 643 665 używa się zwykle stosowanych czynników metylujących, takich jak siarczan dwualkilowy lub dwuazoalkan, w celu częściowego monoalkilowania grupy hydroksylowej w położeniu 15 lub 16 końcowej digitoksozy.

Przy stosowaniu siarczanu dwualkilowego w zwykłych warunkach alkilowania podanych w holenderskim opisie patentowym tworzą się znaczne ilości niepożądanych polieterów nie dających się odalkilować, co wpływa na zmniejszenie wydajności reakcji monoalkiloetyfikacji. Z drugiej strony częściowe alkilowanie digoksyny dwuazoalkanem, co podano jako przykład w tym samym opisie patentowym, daje się przeprowadzić tylko w skali laboratoryjnej, ze względu na niebezpieczeństwo eksplozji przy użyciu tego rodzaju czynnika.

Podane w wyżej wymienionych opisach patentowych RFN sposoby alkilowania digoksyny mają pewne cechy nowości, co pozwala osiągnąć lepszą wydajność produktu i większą selektywność reakcji niż sposób opisany w holenderskim opisie pa-

2

tentowym. Literatura ta podaje, że powodzenie reakcji metylowania digoksyny za pomocą siarczanu dwumetylowego jako czynnika metylującego zależy od wartości pH mieszaniny reakcyjnej, którą można regulować dodając odpowiednią ilość wodorotlenku barowego. Równie ważną sprawą jest obecność izopropylanu glinowego lub tlenku glinowego oraz obojętnego rozpuszczalnika, na przykład toluenu. Te środki stymulują selektywność reakcji monometylowania poprzez kierowanie grupy alkoksylowej w położenie 15 lub 16 końcowej digitoksozy.

Według podanej literatury patentowej w celu oczyszczenia surowej β -metylodigoksyny, zawierającej jeszcze nieprzereagowaną digoksynę oraz mniejsze ilości zanieczyszczeń w postaci α - i β -polimetylodigoksyn, stosuje się sposób wielokrotnego podziału między dwie fazy rozpuszczalników.

Podczas naszych prób metylowania digoksyny w roztworze dwumetyloformamidu stwierdzono, że używając takich czynników metylujących, jak ester metylowy kwasu metanosulfonowego /mesylan metylu/ lub ester metylowy kwasu p-toluenosulfonowego /tosylan metylu/, których nie wymieniono w wyżej cytowanej literaturze patentowej, w obecności wodorotlenku strontowego, tlenku glinowego i dioksanu jako czynników regulujących wartość pH mieszaniny reakcyjnej i stymulujących selektywny przebieg reakcji metylowania digo-

ksyny i, w odróżnieniu od znanych sposobów, prowadząc reakcję metyloeteryfikacji w obojętnej atmosferze, otrzymuje się w wyniku reakcji produkt o takiej samej jakości i z lepszą wydajnością niż według niemieckiej literatury patentowej.

Dalsze próby półsyntezy β -metylodigoksyny za pomocą siarczanu dwumetylowego w obecności tlenku glinowego dowiodły, że selektywna reakcja monometylowania digoksyny w pozycji 16 końcowej digitoksozy w roztworze dwumetyloformamidu zachodzi z większą wydajnością i w znacznie krótszym czasie w porównaniu do danych z opisu patentowego RFN DOS nr 1 961 043 i opisu patentowego RFN nr 1 643 665, jeżeli reakcję prowadzi się w atmosferze obojętnej oraz w obecności wodorotlenku strontowego i dioksanu, użytych w ilościach około 50% mniejszych niż ilości wodorotlenku barowego i toluenu — funkcyjnie analogicznych odczynników wymienionych w cytowanej powyżej niemieckiej literaturze patentowej.

Przy zastosowaniu chromatografii kolumnowej na żelu, używając jako eluentu mieszaniny chlorowanych węglowodorów i alkanoli, z produktu reakcji, uprzednio częściowo oczyszczonego w zwykły sposób, można wyodrębnić czystą β -metylodigoksynę.

Nieprzereagowaną digoksynę, odzyskaną po oczyszczeniu na drodze chromatograficznej, poddaje się powtórnemu metylowaniu.

Czystą β -metylodigoksynę, wytworzoną według opisanego sposobu, zidentyfikowano metodą chromatografii cienkowarstwowej /TLC/, przez oznaczenie punktu topnienia i analizę widma w podczerwieni.

Przykład I. 10 g digoksyny rozpuszcza się w mieszaninie 80 ml dwumetyloformamidu i 80 ml dioksanu, następnie dodaje się 3,5 g wodorotlenku strontowego i 10 g tlenku glinowego o aktywności 1—2 według Brockmanna. Do tej zawiesiny wkrapla się w ciągu godziny 9,3 g mesylanu metylu rozpuszczonego w 80 ml dioksanu i miesza w atmosferze gazu obojętnej. Po zakończeniu dodawania czynnika metylującego mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 5 godzin, a następnie dodaje się 160 ml chloroformu. Osad odsącza się i przemywa 160 ml chloroformu. Do przesączu dodaje się 40 ml pirydyny, a następnie zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem aż do otrzymania oleistej pozostałości, którą następnie rozcieńcza się 300 ml chloroformu i czterokrotnie ekstrahuje wodą destylowaną porcjami po 40 ml. Połączone ekstrakty chloroformowe osusza się bezwodnym siarczanem sodowym, po czym zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem do suchej pozostałości. β -metylodigoksynę eluuje się na kolumnie zawierającej SiO_2 mieszaniną chloroformu i etanolu w stosunku 93:7. Po rekrytalizacji z octanu etylu, wytrącając wodą, otrzymuje się 6,7 g β -metylodigoksyny o temperaturze topnienia 225—229°C. Widmo w podczerwieni jest identyczne z widmem wzorcowej metylo digoksyny.

Przykład II. 10 g digoksyny rozpuszcza się w 80 ml dwumetyloformamidu, a następnie dodaje się 40 ml dioksanu, 3,5 g wodorotlenku stronto-

wego i 10 g tlenku glinowego o aktywności 1—2 według Brockmanna. Do tej zawiesiny wkrapla się w ciągu 60 minut 12 g tosyłanu metylu rozpuszczonego w 40 ml dioksanu i miesza się w atmosferze gazu obojętnej w temperaturze pokojowej. Po 12-godzinym mieszanu otrzymaną mieszaninę reakcyjną poddaje się dalszej przeróbce w sposób opisany w przykładzie I. Surowy produkt reakcji monometylowania oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej, stosując jako adsorbent SiO_2 a jako eluent mieszaninę chlorku metylenu i metanolu w stosunku 95:5. Połączone frakcje zawierające β -metylodigoksynę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem a otrzymaną pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i czterochlorku węgla w stosunku 1:8. Wydajność β -metylodigoksyny wynosi 6,6 g; temperatura topnienia 225—229°C. Widmo w podczerwieni jest identyczne z widmem wzorcowej metylo digoksyny.

Przykład III. 60 g digoksyny rozpuszcza się w mieszaninie 480 ml osuszonego dwumetyloformamidu i 240 ml dioksanu, a następnie dodaje się 19,8 g wodorotlenku strontowego i 36 g tlenku glinowego o aktywności 1—2 według Brockmanna. W atmosferze gazu obojętnej miesza się w temperaturze pokojowej wkrapla się w ciągu 2 godzin 45 ml świeżo destylowanego siarczanu dwumetylowego rozpuszczonego w 240 ml dioksanu. Po zakończeniu dodawania czynnika metylującego mieszaninę reakcyjną miesza się w obojętnej atmosferze w ciągu dalszych 2 godzin, po czym dodaje się 1200 ml chloroformu. Osad odsącza się i przemywa 600 ml chloroformu. Następnie do przesączu dodaje się 270 ml pirydyny, odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem aż do otrzymania oleistej pozostałości, którą rozpuszcza się w 1,8 l chloroformu i czterokrotnie ekstrahuje wodą porcjami po 240 ml. Połączone i osuszone ekstrakty chloroformowe odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do stałej pozostałości, z której ekstrahuje się β -metylodigoksynę na kolumnie zawierającej SiO_2 za pomocą mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku 95:5. Frakcje te odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do stałej pozostałości, którą rekrytalizuje się z mieszaniną acetonu i eteru naftowego w stosunku 97:3. Wydajność β -metylodigoksyny wynosi 40 g, temperatura topnienia 225—229°C. Widmo w podczerwieni jest identyczne z widmem wzorcowej metylo digoksyny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania β -metylodigoksyny na drodze selektywnej monometyloeteryfikacji digoksyny w roztworze formamidu i w obecności tlenku glinowego, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w atmosferze obojętnej stosując jako czynnik metylujący estry metylowe organicznych lub nieorganicznych kwasowych związków siarki w obecności wodorotlenku strontowego oraz obojętnej rozpuszczalnika w temperaturze otoczenia, a czystą β -metylodigoksynę wyodrębnia się z wstępnie oczyszczonego surowego produktu metylowania metodą chromatografii kolumnowej na SiO_2 , elu-

ując mieszaninę chlorowęglowodorów i niższych alkanoli.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynnik metylujący stosuje się ester metylowy kwasu p-toluenosulfonowego, siarczan dwumetyłowy a zwłaszcza ester metylowy kwasu metanosulfonowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się dioksan.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako eluent do chromatografii kolumnowej surowej β -metylodigoksyny stosuje się mieszaninę chloroformu i etanolu lub korzystnie mieszaninę chloru metylenu i metanolu.