

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 824061 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 824061

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07J 19/00
C07J 41/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 25.11.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 25.11.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.05.1983

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

26.11.1981 DE P_3146898.5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

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

2 •Kaiser, Fritz, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Voigtländer, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Hoyer, Edgar, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Neubert, Peter, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

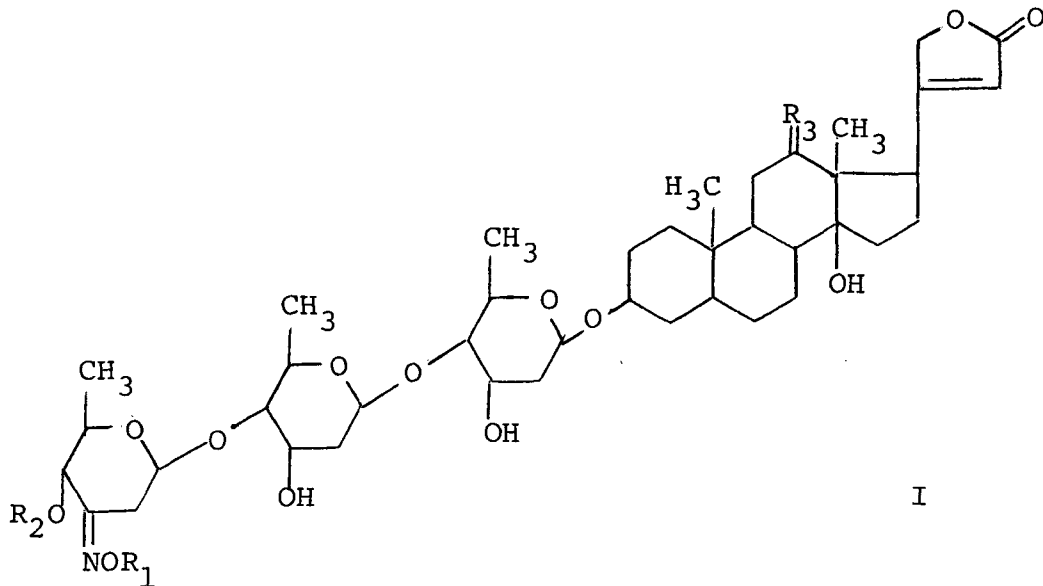
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien 3"-dehydro- kardenoliditridigitoksosidioksiimien valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineena.

Förfarande för framställning av nya 3"-dehydro- kardenolid-tridigitoxosidoximer och användning av dem soläkemedel.

Menetelmä uusien 3'''-dehydro-kardenolidi-tridigitoksosidi-oksiimien valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

Keksinnön kohteena on menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä



joissa

R_1 merkitsee vetyä tai alkyyli-ryhmää, jossa on 1-3 hiili-atomia,

R_2 merkitsee vetyä tai alempaa asyyli- tai alkyyli-ryhmää,

R_3 merkitsee kahta vetyatomia, ryhmää $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ tai oksimino-

ryhmää $=\text{NOR}_1$,

jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä on esitetty, ja niiden käyttö lääkkeiden valmistukseen sydämen toiminnan vajauksen hoitoa varten.

Asyyli-ryhmillä tarkoitetaan alkanoyyli-jäännöksiä, joissa on 1-3 hiiliatomia, etupäässä asetyyli-jäännöstä.

Alkyyli-ryhminä tulevat kyseeseen alkyyli-jäännökset, joissa on 1-3 hiiliatomia, etupäässä metyyli-ryhmä.

Sydämen toiminnan vajauksen hoidossa pääasiassa käytetyt

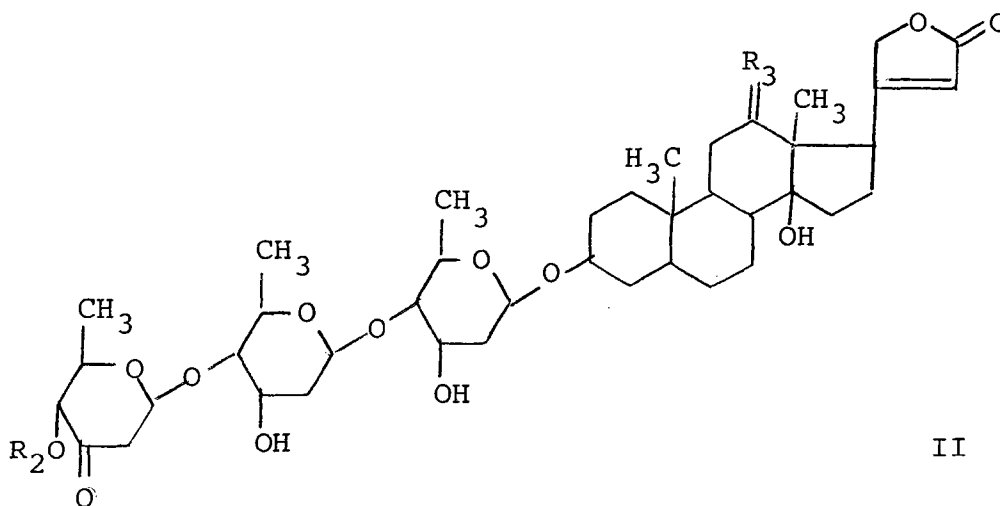
digitalisglykosidit digitoksiini ja digoksiini sekä niiden johdannaiset, esimerkiksi asetyyldigoksiini, metyyldigoksiini, jättävät toivomisen varaa käyttämisturvallisuuteensa nähden: digoksiini ja johdannaiset erittyvät pois ruumiista pääasiallisesti munuaisten kautta ja ne voivat sen vuoksi aiheuttaa potilaille, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, intoksikaatioita.

Digitoksiini on organismissa kauimmin viipyvä glykosidi, minkä vuoksi mahdollisesti esiintyvät intoksikaatiot (esimerkiksi yliannostuksen seurauksena) häviävät vain erittäin hitaasti pois.

Nyttemmin on havaittu, että keksinnön mukaiset 3'''-dehydrokardenolidi-tridigitoksosidien oksimino-johdannaiset ovat ihanteellisessa välittäjäasemassa, koska ne erittyvät pois etupäässä ekstrarenaalisesti ja ovat siten vähemmän vaarallisia munuaisten toiminnan heikentymisen kyseessä ollen, ja lisäksi ne eliminoituvat huomattavasti nopeammin kuin digitoksiini, eli niiden eliminoitumisaika on sama kuin digoksiinin.

Uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavasti:

Yhdisteiden, joiden kaava on II

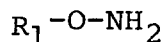


jossa

R_2 merkitsee vetyä tai alempaa asyyli- tai alkyyliryhmää,

R_3 merkitsee kahta vetyatomia, ryhmää $\begin{array}{c} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{H} \end{array}$ tai happiatomia,

annetaan reagoida tunnetulla tavalla hydroksyyliamiinien kanssa, joiden kaava on III



III

jossa R_1 merkitsee vetyä tai alkyyliryhmää, joissa on 1-3 hiiliatomia, tai niiden sopivien happojen kanssa muodostettujen suolojen kanssa polaarisisissa liuottimissa kuten vedessä, alkoholeissa, kuten esimerkiksi metanolissa, etanolissa, tai i-propanolissa, tertiäärisissä amiineissa kuten pyridiinissä tai trietyyliamiinissa, tai dimetyyliformamidissa lämpötilavälillä 20°C - liuottimen kiehumapiste, mahdollisesti lisäten emäksiä kuten tertiäärisiä amiineja, alkalihydroksideja tai -karbonaatteja.

Reaktioseosten jatkokäsittely ja lopputuotteiden puhdistaminen tapahtuvat tavalliseen tapaan, esimerkiksi käyttämällä kromatograafista menetelmää tai moninkertaisen fraktioihin jakamisen tai kiteyttämisen avulla.

Saatujen yhdisteiden identiteetti ja puhtaus on tutkittu ohutlevykromatograafian avulla. Tällöin käytettiin DC-valmislevyjä (Merck, piidioksidigeeli 60/F 254 impregnoiti 20-prosenttisella formamidilla asetonissa) ja eluointiaineena ksyleeni-metyylietyyliketonia 2:3 + 5% formamidia. Valmiisiin kromatogrammeihin ruiskutettiin trikloorietikka-happo-kloramiinireagenssia ja aineet määriteltiin niiden fluoresenssin perusteella pitkäaaltoisella UV:lla ($\lambda=360\text{ nm}$). Kulkuviivoja (R) kromatogrammissa verrattiin kulloinkin mukana olevaan standardiin. Tällöin merkitsee R_D 3'''-dehydrodigitoksiiniin verrattua R-arvoa, R_D merkitsee 3''',12-didehydro-digoksiiniin verrattua R-arvoa ja R_{Dg} 3'''-dehydro-digoksiiniin verrattua R-arvoa.

Keksinnön mukaisia kardenolidiglykosideja voidaan käyttää 0,05-1,0 mg:n yksittäisannoksina 1-4 kertaa päivässä. Lääkkeenanto tapahtuu etupäässä oraalisesti, mutta myös parenteraalinen lääkkeenanto on luonnollisesti mahdollista.

Oraalisena lääkkeenantomuotona käytetään etupäässä tabletteja tai myös kapseleita ja pehmeägelatiinikapsелеita. Yksilölliseen annostukseen, esimerkiksi lapsille, on neste-mäinen valmistusmuoto sopiva. Hätätapauksissa ja sairaa-loissa käytetään vastaavia liuoksia ruiskeina.

Kun valmistetaan tabletteja tai kapsелеita oraalista antamista varten, sekoitetaan vaikutusaine homogeenisesti tavannukaisiin apuaineisiin kuten laktoosiin ja tärkkelyseen ja tällöin on edullista, yksittäisannoksen pienuuden vuoksi valmistaa esisekoite. Vaikutusaine-apuaine-seos voidaan valitsemalla sopivia apuaineita täyttää kuivana jauhe-massana tai granuloimalla se sitovien aineiden kanssa, kuten tärkkelysliiSTERin tai polyvinyylipyrrolidonin kanssa, granuloina kapsелеihin tai puristaa se tableteiksi sekoit-tamalla vielä tavanomaisiin kostutusaineisiin tai voiteisiin.

Pehmeägelatiini-kapsелеiden kantaja-aineet voivat olla tavallisia glyseriinirasvahappestereitä, mutta ne voivat myös olla polyetyleeniglykoleja vaikutusaineen liuottimena. Neste- tai ampullimuotoa varten voidaan käyttää liuottime-na etanolia tai moniarvoisia alkoholeja, joihin mahdollises-ti lisätään vettä ja muita tavallisia apuaineita.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden edut digoksiiniin ja digi-toksiiniin nähden eli nopean erittymisen ja korkean eritty-misasteen yhdistelmä sapen/ulosteiden kautta, on esitetty seuraavassa koetaulukossa.

Kokeiden selostus

Jokainen neljästä kissasta sai intravenöösin annoksen 20 µg/kg jotakin seuraavassa taulukossa mainittua glykosidia.

Glykosidit oli merkitty Haberlandin ja Maertenin* menetelmän mukaan - digoksiini oli merkitty v. Wartburgin** menetelmän mukaan tritiumilla.

2 ja 7 päivän kuluttua erillään toisistaan kerätyistä virtsa- ja uloste-eristä määrättiin radioaktiivisuus.

Taulukossa koottuina olevat arvot esittävät erittymisnopeutta (sarake I) ja virtsassa erittynyttä määrää (sarake II).

Sarake I merkitsee: erittynyttä määrää virtsassa + ulosteessa 2 vrk kuluttua prosenteissa kokonais erityksestä 7 vrk kuluttua.

Sarake II merkitsee: virtsaan tapahtuneen erittymisen prosentuaalista määrää 7 vrk kuluttua laskettuna kokonais erittymisestä virtsaan + ulosteeseen 7 vrk jälkeen.

<u>Glykosidi</u>	<u>I</u>	<u>II</u>
Digoksiini	53	44
Digitoksiini	20	16
3'''-dehydro-digitoksiini-oksiimi	53	14
3'''-dehydro-digitoksiini-metyylioksiimi	54	21
3'''-dehydro-digitoksiini-etyylioksiimi	52	20
3''',12-didehydro-digoksiini-di-metyylioksiimi	45	21

* DE-A 19 59 064

** Biochem.Pharm. 14, 1883 (1965)

Esimerkki 1

3'''-dehydro-digitoksiini-oksiimi

2 g:aan 3'''-dehydro-digitoksiinia seoksessa, jossa on 20 ml pyridiiniä ja 40 ml etanolia, lisätään 1 g hydroksyyliamiinihydrokloridia ja kuumennetaan 1 h kiehumapisteessä palautusjäähdyttäen, laimennetaan vedellä, ravistellaan

kloroformin kanssa, pestään kloroformifaasit 2N rikkihapolla, soodaliuoksella ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan vakuuissa. Raakatuote kiteytetään kaksi kertaa kloroformi-metanoli-eetteristä ja saadaan 1,2 g 3'''-dehydro-digitoksiini-oksiimia.

Sp.: 196-199° R_{Dt} : 0,90

Esimerkki 2

3'''-dehydro-digitoksiini-metyylioksiimi

1 g:aan 3'''-dehydro-digitoksiinia liuotettuna 20 ml:aan pyridiiniä, lisätään 500 mg O-metyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia ja annetaan seisoa 1 vrk huoneenlämmössä ja valmistetaan sitten edelleen kuten esimerkissä 1 on selostettu. Raakatuote kiteytetään asetonista ja saadaan 870 mg 3'''-dehydro-digitoksiini-metyylioksiimia.

Sp.: 246-249° R_{Dt} : 1,18

Esimerkki 3

3'''-dehydro-digitoksiini-etyylioksiimi

1 g:aan 3'''-dehydro-digitoksiinia liuotettuna 10 ml:aan pyridiiniä lisätään 500 mg O-etyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia ja annetaan seisoa 3 vrk huoneenlämmössä, laimennetaan 100 ml:lla vettä, ravistellaan kloroformilla ja kloroformifaasit pestään 2N rikkihapolla, soodaliuoksella ja vedellä ja kuivataan sen jälkeen natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan vakuuissa. Raakatuote erotetaan fraktioihin sykloheksaani-etikkaesterillä 3:1 selluloosapylväässä (impregnoitu formamidilla). Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan asetonista kiteyttämällä 450 mg 3'''-dehydro-digitoksiini-etyylioksiimia.

Sp.: 261-265° R_{Dt} : 1,28

Esimerkki 4

3''',12-didehydro-digoksiini-dioksiimi

1 g:aan 3''',12-didehydro-digoksiinia liuotettuna seokseen, jossa on 20 ml pyridiiniä ja 20 ml etanolia, lisätään 300 mg hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja kuumennetaan 3 h

kiehumapisteessään palautusjähdyttäen, valmistetaan loppuun kuten esimerkissä 1 on selostettu, raakatuote liuotetaan kloroformi-metanoliin 1:1, lisätään eläinhiiltä, suodatetaan piidioksidigeelin päältä, haihdutetaan pienemmän tilavuuteen ja kiteytetään asetoni-eetteristä.

Tuotos: 620 mg 3''',12-didehydro-digoksiini-di-oksiimia.

Sp.: 168-172° R_D : 0,69

Lähtöaineena käytetty 3''',12-didehydro-digoksiini on uusi yhdiste ja sitä valmistetaan seuraavasti:

10 g:aan digoksiinia, joka on liuotettuna 400 ml:aan jää-etikkaa, lisätään huoneenlämmössä 4 h aikana annoksittain 160 ml 2-prosenttista kromi-trioksidi-jääetikkaliuosta. Sen jälkeen laimennetaan 1,5 l:lla kloroformia, pestään 2 kertaa 250 ml:lla 1N rikkihappoa ja vedellä kaksi kertaa 250 ml:lla, kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan vakuuissa. Raakatuote fraktioidaan kloroformin + 2 % metanolin kanssa piidioksidigeelipylväässä. Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan kloroformi-eetteristä kiteyttämällä 6,5 g 3''',12-didehydro-digoksiinia.

Sp.: 206-210°

Esimerkki 5

3''',12-didehydro-digoksiini-di-metyylioksiimi

1 g:aan 3''',12-didehydro-digoksiinia liuotettuna seokseen, jossa on 20 ml pyridiiniä ja 20 ml etanolia, lisätään 500 mg O-metyyli-hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja annetaan reagoida ja valmistetaan loppuun asti kuten esimerkissä 4 on selostettu. Raakatuote fraktioidaan sykloheksaani-etikka-esterin 2:1 kanssa selluloosapylvään avulla (impregnoitu formamidilla). Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan asetoni-eetteristä kiteyttämisen jälkeen 450 mg 3''',12-didehydro-digoksiini-di-metyylioksiimia.

Sp.: 239-243° R_D : 1,35

Esimerkki 63''',12-didehydro-digoksiini-di-etyylioksiimi

1 g 3''',12-didehydro-digoksiinia, joka on liuotettuna 10 ml:aan pyridiiniä, lisätään 500 mg O-etyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia ja annetaan seisoa 3 vrk huoneenlämmössä, valmistetaan loppuun asti kuten esimerkissä 3 on selostettu ja raakatuote fraktioidaan heptaani-metyylietyyliketonin 3:1 kanssa selluloosapylväässä (impregnoitu formamidilla). Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan asetonista kiteyttämisen jälkeen 430 mg 3''',12-didehydro-digoksiini-di-etyylioksiimia.

Sp.: 241-245° R_D : 1,43

Esimerkki 73'''-dehydro-digoksiini-metyylioksiimi

1 g:aan 3'''-dehydro-digoksiinia, joka on liuotettuna 20 ml:aan pyridiiniä, lisätään 120 mg O-metyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia ja annetaan seistä 30 min huoneenlämmössä ja valmistetaan loppuun kuten esimerkissä 1 on selostettu. Raakatuote kiteytetään asetonista ja saadaan 820 mg 3'''-dehydro-digoksiini-metyylioksiimia.

Sp.: 251-254° R_{Dg} : 1,43

Esimerkki 84'''-asetyyli-3'''-dehydro-digitoksiini-oksiimi

2 g:aan 3'''-dehydro-digitoksiini-oksiimia, joka on liuotettuna 20 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 400 mg trietyleenidiamiinia ja 0,26 ml etikkahappoanhydridiä ja annetaan seistä 20 h huoneenlämmössä, laimennetaan 150 ml:lla vettä, ravistellaan kloroformin kanssa ja haihdutetaan kloroformifaasit vakuumissa. Raakatuote erotetaan fraktioihin sykloheksaani-etikkaesterillä 3:1 selluloosapylväässä (impregnoitu formamidilla). Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan etikkaesteristä kiteyttämisen jälkeen 620 mg 4'''-asetyyli-3'''-dehydro-digitoksiini-oksiimia.

Sp.: 202-205° R_{Dt} = 1,09

Esimerkki 94'''-asetyyli-3'''-dehydro-digitoksiini-metyylioksiimi

2 g:aan 3'''-dehydro-digitoksiini-metyylioksiimia, joka on liuotettuna 20 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 400 mg trietyleenidiamiinia ja 0,26 ml etikkahappoanhydridiä, ja annetaan reagoida ja valmistetaan edelleen kuten on selostettu esimerkissä 8. Raakatuote erotetaan fraktioihin heptaani-metyylietyyliketonin 2:1 kanssa selluloosapylväässä (impregnoitu formamidilla). Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan asetonissa kiteyttämisen jälkeen 1,2 g 4'''-asetyyli-3'''-dehydro-digitoksiini-metyylioksiimia.

Sp.: 233-236° R_{Dt} : 1,32

Esimerkki 104'''-metyyli-3'''-dehydro-digitoksiini-oksiimi

1,8 g:aan 4'''-metyyli-3'''-dehydro-digitoksiinia liuotettuna 72 ml:aan pyridiiniä lisätään 720 mg hydroksyyliamiinihydrokloridia ja lämmitetään 2 h 100°:ssa, laimennetaan 900 ml:lla vettä, ravistellaan kloroformilla, pestään kloroformifaasit vedellä, kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan vakuumissa. Raakatuote erotetaan fraktioihin sykloheksaani-etikkaesterillä 2:1 selluloosapylväässä (impregnoitu formamidilla). Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan asetonieetteristä kiteyttämisen jälkeen 1,05 g 4'''-metyyli-3'''-dehydro-digitoksiini-oksiimia.

Sp.: 193-195° R_{Dt} : 1,11

Lähtömateriaalina käytetty 4'''-metyyli-3'''-dehydro-digitoksiini on uusi yhdiste ja sitä saadaan seuraavasti:

Seokseen, jossa on 8 ml pyridiiniä ja 150 ml metyleenikloridia, lisätään sekoittaen huoneenlämmössä 6 g kromitrioksidia ja sekoitetaan 15 min huoneenlämmössä. Sitten lisätään liuos, jossa on 8 g 4'''-metyylidigitoksiinia 10 ml:ssa pyridiiniä ja 100 ml metyleenikloridia, hitaasti ja sekoitetaan 15 min huoneenlämmössä, kuumennetaan 1 h kiehuvana

palautusjäähdyttäen, laimennetaan 500 ml:lla vettä, ravistellaan kloroformilla, pestään kloroformifaasit natriumbikarbonaattiliuoksella (5 pros.) ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan vakuuissa. Raakatuote erotetaan fraktioihin heptaani-metyylietyyliketonilla 2:1 selluloosapylvässä (impregnoitu formamidilla). Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan kloroformieetterissä kiteyttämisen jälkeen 4,2 g 4'''-metyyli-3'''-dehydro-digitoksiinia.

Sp.: 213-217°.

Esimerkki 11

4'''-metyyli-3'''-dehydro-digitoksiini-metyylioksiimi

1 g:aan 4'''-metyyli-3'''-dehydro-digitoksiinia liuotettuna 5 ml:aan pyridiiniä lisätään 250 mg O-metyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia ja kuten esimerkissä 2 on selostettu annetaan reagoida ja valmistetaan loppuun. Raakatuote kiteytetään metanoli-vedestä 5:2 ja saadaan 720 mg 4'''-metyyli-3'''-dehydro-digitoksiini-metyylioksiimia.

Sp.: 171-175° R_{Dt} : 1,36

Esimerkki 12

4'''-metyyli-3'''-dehydro-digoksiini-oksiimi

1 g:aan 4'''-metyyli-3'''-dehydro-digoksiinia liuotettuna seokseen, jossa on 10 ml pyridiiniä ja 20 ml etanolia, lisätään 500 mg hydroksyyliamiini-hydrokloridia, kuten esimerkissä 1 on selostettu, annetaan reagoida ja valmistetaan loppuun. Raakatuotteesta saadaan etikkaesterieetteristä kiteytettynä 680 mg 4'''-metyyli-3'''-dehydro-digoksiinioksiimia.

Sp.: 159-163° R_{Dg} 1,74

Esimerkki 13

4'''-asetyyli-3''',12-didehydro-digoksiini-dimetyylioksiimi

1 g:aan 3''',12-didehydro-digoksiini-di-metyylioksiimia liuotettuna 10 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 200 mg trietyleenidiamiinia ja 0,20 ml etikkahappoanhydridiä ku-

ten esimerkissä 8 on selostettu ja annetaan reagoida ja valmistetaan loppuun. Raakatuote erotetaan fraktioihin sykloheksaani-etikkaesterin 4:1 kanssa selluloosapylväässä (impregnoitu formamidilla). Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan eetteri-petrolieetteristä kiteyttämisen jälkeen 490 mg 4'''-asetyyli-3''',12-didehydro-digoksiini-dimetyylioksiimia.

Sp.: 126-130° R_D ; 1,86

Esimerkki 14

4'''-metyyli-3''',12-didehydro-digoksiini-di-oksiimi

1 g:aan 4'''-metyyli-3''',12-didehydro-digoksiinia liuotettuna seokseen, jossa on 20 ml pyridiiniä ja 20 ml etanolia, lisätään 300 mg hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja annetaan kiehua palautusjäähdyttären 3 h ajan ja valmistetaan loppuun, kuten on selostettu esimerkissä 1. Raakatuotteesta saadaan metanoli-vedessä kiteyttämisen jälkeen 630 mg 4'''-metyyli-3''',12-didehydro-digoksiini-dioksiimia.

Sp.: 154-158° R_D : 1,13

Lähtömateriaalina käytetty 4'''-metyyli-3''',12-didehydro-digoksiini on uusi yhdiste ja sitä valmistetaan seuraavasti:

10 g:aan 4'''-metyylidigoksiinia 400 ml:aan jääetikkaa liuotettuna, lisätään huoneenlämmössä 4 h aikana annoksin 160 ml 2-pros. kromitrioksidi-jääetikkaliuosta. Sen jälkeen laimennetaan 1,5 l:lla kloroformia, pestään 2N rikkihapolla (2 x 250 ml) ja vedellä (2 x 250 ml), kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan vakuumissa. Raakatuote fraktioidaan kloroformin + 1 pros. metanolin kanssa piidioksidigeelipylväässä. Kromatograafisesti yhtenäisistä fraktioista saadaan kloroformi-metanoli-eetterissä kiteyttämisen jälkeen 5,9 g 4'''-metyyli-3''',12-didehydro-digoksiinia.

Sp.: 209-212°.

Esimerkki 154'''-metyyli-3''',12-didehydro-digoksiini-di-metyylioksiimi

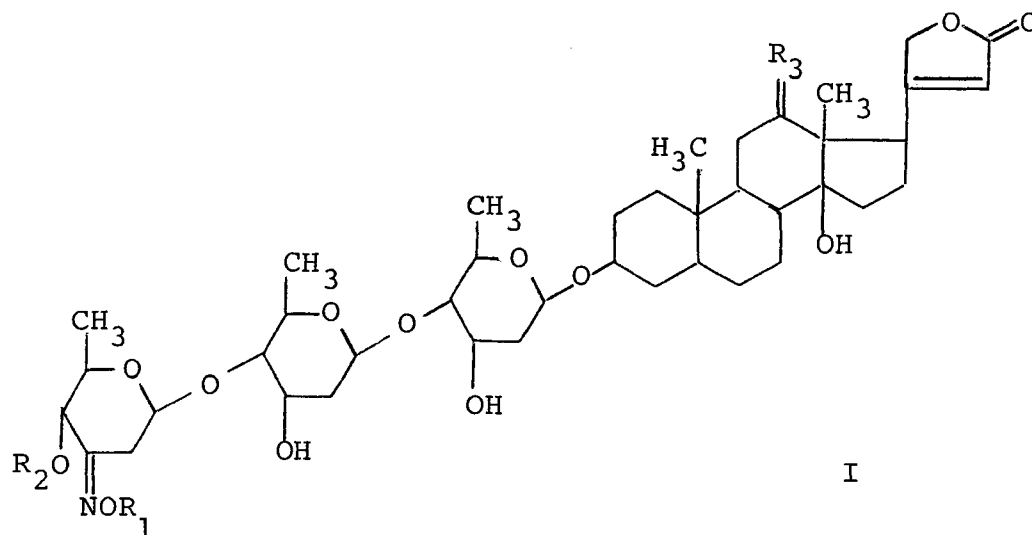
1 g:aan 4'''-metyyli-3''',12-didehydro-digoksiinia liuotettuna seokseen, jossa on 20 ml pyridiiniä ja 20 ml etanolia, lisätään 500 mg O-metyyli-hydroksyyliamiini-hydrokloridia kuten esimerkissä 14 on selostettu, annetaan reagoida, ja valmistetaan loppuun. Raakatuotteesta saadaan asetonieetteri-petrolieetteristä kiteyttämisen jälkeen 520 mg 4'''-metyyli-3''',12-didehydro-digoksiini-di-metyylioksiimia.

Sp.: 89-93^o

R_D: 1,87

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa 3'''-dehydro-kardenolidi-tridigitoksosidi-oksiimeja, joiden kaava on I



jossa

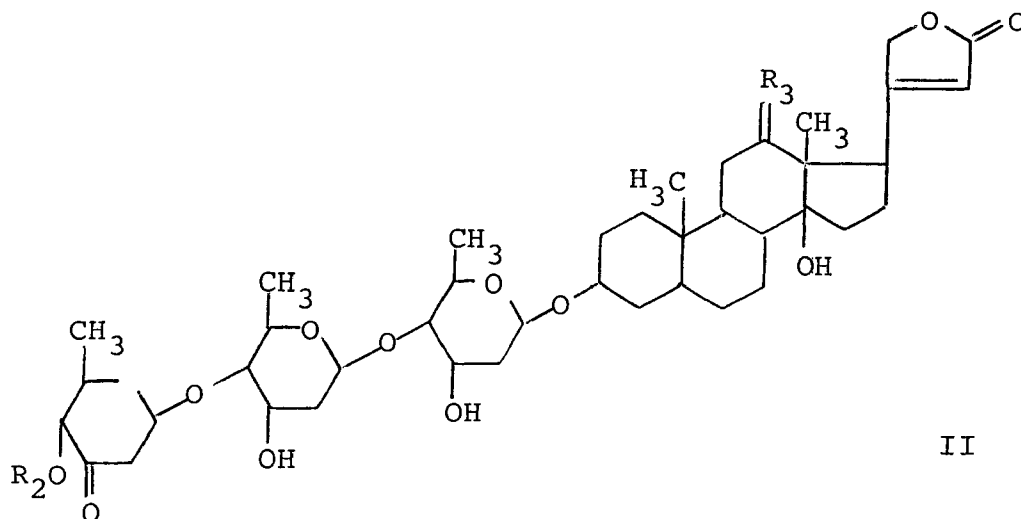
R_1 merkitsee vetyä tai alkyyliryhmää, jossa on 1-3 hiili-atomia

R_2 merkitsee vetyä tai alempaa asyyli- tai alkyyliryhmää

R_3 merkitsee kahta vetyatomia, ryhmää $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ tai oksimino-ryhmää $=\text{NOR}_1$,

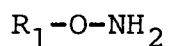
jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä on esitetty,

t u n n e t t u siitä, että annetaan kaavan II mukaisten 3'''-dehydro-kardenolidi-tridigitoksosidien



jossa R_2 merkitsee vetyä tai alempaa asyyli- tai alkyyliryhmää

R_3 merkitsee kahta vetyatomia, ryhmää $\begin{array}{c} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{H} \end{array}$ tai happiatomia, reagoida tunnetulla tavalla hydroksyyliamiinien kanssa, joiden kaava on III



III

jossa R_1 merkitsee vetyä tai alkyyliryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia, tai niiden sopivien happojen kanssa muodostettujen suolojen kanssa polaarisisissa liuottimissa lämpötilavälillä 20°C - liuottimen kiehumapiste, mahdollisesti li säten emäksiä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen menetelmän mukaan valmistettujen yhdisteiden käyttäminen lääkkeinä sydämen toiminnan vajauksen hoidossa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökning

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

EP H-21244 (C077 41/00)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Helena Kallio

Allekirjoitus