



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89045 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3'-4'-ІЗОПРОПІЛІДЕНЕРИЗИМІНУ

1

2

(21) а200613225

(22) 14.12.2006

(24) 25.12.2009

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) КОВАЛЬОВ СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, МА-
КАРЕВИЧ ІВАН ФОМИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(56) US 3476742 (A) 11.04.1969

US 3951946 (A) 20.04.1976

GB 1268221 (A) 22.03.1972

(57) 1. Спосіб одержання 3',4'-
ізопропіліденеризиміну шляхом взаємодії еризими-

ну з ацетоном у присутності безводного сульфату міді з подальшою фільтрацією, упарюванням та кристалізацією кінцевого продукту з органічного розчинника, який **відрізняється** тим, що сульфат міді додають у 3-7 кратній кількості від вмісту еризиміну, реакцію взаємодії проводять протягом 90-110 хвилин, а до фільтрату додають метанол у кількості 1/400 від обсягу фільтрату.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що до фільтрату додають метанол, насичений аміаком.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що як органічний розчинник використовують етанол.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме, до одержання біологічно активних сполук рослинного походження, придатних для отримання лікарських препаратів кардіотонічної дії.

Лікарські рослини є багатим джерелом біологічно активних речовин різної біологічної дії. В Україні широко розповсюджений жовтушник сивіючий, з якого одержують сполуки переважно кардіотонічної дії, зокрема природний серцевий глікозид еризимін. Він проявляє високу біологічну активність при внутрішньовенному введенні, проте непридатний для перорального (ентерального) застосування у вигляді пігулок, гранул, внаслідок поганого всмоктування зі шлунково-кишкового тракту. Перетворення еризиміну в ізопропіліденову похідну 3',4'-ізопропіліден-еризимін - один зі шляхів усунення відзначеного недоліку.

Відомий спосіб синтезу 3',4'-ізопропіліден-еризиміну [Патент № 3476742 США, МКИ А 61 К 27/00. Cyclic ethers of cardenolide digitoxoside / V. Voightlander, V. Hesse, F. Kaiser, L. Hesse, W. Schaumann, K. Starch - № 686691; Заявл. 29.11.1967; Опубл. 4.11.1969.].

Синтез за відомим способом передбачає розчинення еризиміну в ацетоні при додаванні безводних хлориду цинку або сульфату міді у каталітичних кількостях, перемішування реакційної суміші протягом трьох діб при температурі навколишнього середовища. Далі реакційну суміш фільтрують та упарюють, або розбавляють водою і витягують продукт реакції хлороформом з пода-

льшим очищенням хроматографуванням на колонці з силікагелю з використанням в якості елюенту суміші бензол - етилацетат (1:1) та кристалізацією з суміші хлороформ - діетиловий ефір.

До недоліків відомого способу можна віднести надмірну тривалість процесу синтезу, трудомісткість та ускладнення способу, насамперед, внаслідок використання хроматографування на колонці, незахищеність кінцевого продукту від часткового гідролізу, низький ступінь чистоти та виходу готового продукту, застосування токсичного реагенту (бензолу) у складі елюенту.

Завданням винаходу є створення способу одержання 3',4'-ізопропіліден-еризиміну, який завдяки оптимізації параметрів способу, зокрема шляхом використання у реакції ефективного співвідношення безводного сульфату міді та еризиміну, скорочення часу проведення реакції до 80-120 хвилин, виключення процесу хроматографування, відмови від небезпечних реактивів, забезпечує підвищення ступеня чистоти та виходу кінцевого продукту при зменшенні трудомісткості, собівартості та часу здійснення заявленого способу.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі одержання 3',4'-ізопропіліден-еризиміну шляхом взаємодії еризиміну з ацетоном у присутності безводного сульфату міді з подальшою фільтрацією, упарюванням та кристалізацією кінцевого продукту з органічного розчинника, винаходом передбачено, що сульфат міді додають у 3-7 кратній кількості від вмісту ери-

(13) C2

(11) 89045

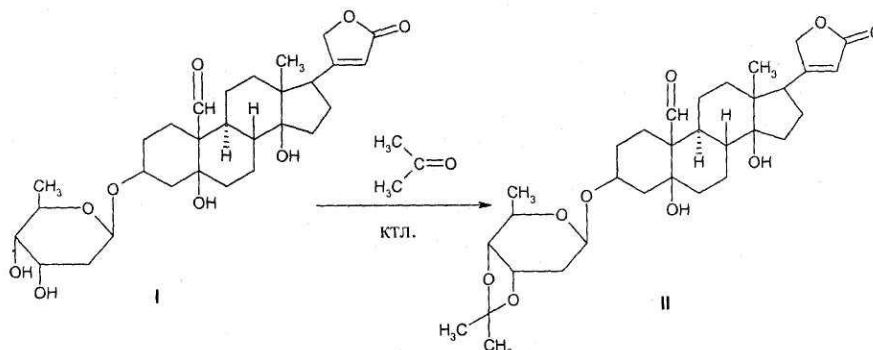
(19) UA

зиміну, реакцію проводять 80-120 хвилин, а до фільтрату додають метанол у кількості 1/400 від обсягу фільтрату.

Згідно з винаходом бажано до фільтрату додавати метанол, насичений аміаком.

Винаходом віддано перевагу етанолу як органічному розчиннику.

Заявлений спосіб забезпечує одержання з еризиміну (I) 3',4'-ізопропіліден-еризиміну (II) за наступною схемою хімічної реакції:



Реакція обумовлена наявністю в структурі еризиміну цис- α -глікольного угруповання, здатного взаємодіяти з кетонами або з альдегідами з утворенням алкіліден-похідних.

Експериментальним шляхом авторами було визначено, що додавання в якості каталізатору хімічної реакції безводного сульфату міді у 3-7

кратній кількості від вмісту еризиміну при здійсненні заявленого способу забезпечує високий ступінь чистоти на виходу готового продукту. Фрагмент узагальнених експериментальних даних наведений у таблиці 1.

Таблиця 1

Залежність ступеня чистоти та виходу кінцевого продукту від співвідношення безводного сульфату міді (CuSO_4) та еризиміну

Кратність CuSO_4 до еризиміну	Ступінь чистоти кінцевого продукту, %	Вихід кінцевого продукту, %
3:1	94,0	78,0
6:1	98,0	88,2
88,17:1	97,0	88,1

При зменшенні доданої кількості CuSO_4 погіршуються показники чистоти та виходу кінцевого продукту, проте збільшення вмісту CuSO_4 не викликає пропорційного зростання цих показників. Бажаним є додавання 6-кратної кількості CuSO_4 .

Аналогічним чином у ході експериментів було визначено інтервал часу проведення реакції,

який дорівнює 90-110 хвилин і забезпечує високий ступінь чистоти та виходу кінцевого продукту, одержаного за заявленим способом.

Дані експериментів фрагментарно наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Залежність ступеня чистоти та виходу кінцевого продукту від часу проведення реакції

Час реакції, хв.	Ступінь чистоти кінцевого продукту, %	Вихід кінцевого продукту, %
90	95,0	84,0
100	98,0	88,2
110	96,0	87,0

Зменшення часу проведення реакції призводить до зниження показників ступеня чистоти та виходу кінцевого продукту. Збільшення часу понад 110 хвилин є недоцільним, внаслідок того, що зазначені показники практично не змінюються, а час здійснення способу безпідставно зростає. Оптимальним є проведення реакції протягом 100 хвилин.

Передбачене винаходом додавання до фільтрату метанолу у кількості 1/400 від обсягу фільтрату забезпечує нейтралізацію сульфатної кислоти, яка потрапляє до фільтрату. Інакше при взаємодії сульфатної кислоти з 3',4'-ізопропіліден-еризиміном при випарюванні розчину відбувається його руйнація.

При виборі органічного розчинника з цілого ряду розчинників у ході експериментів було доведено, що для здійснення заявленого способу найкращим є етанол.

Ефективність заявленого способу оцінювали у порівнянні зі способом за прототипом, зокрема, за ступенем чистоти готового продукту. Дані одного з варіантів дослідів наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Оцінка кінцевого продукту, одержаного за заявленим способом у порівнянні зі способом за прототипом

3',4'-ізопропіліден-еризимін (кінцевий продукт)	За заявленим способом	За способом за прототипом
Температура плавлення, °C	218-220°	206-210°

Отриманий 3',4'-ізопропіліден-еризимін за заявленим способом має більш високу крапку плавлення і чіткий інтервал - 218-220°, що свідчить про його високий ступінь очищення.

Винахід здійснюють наступним чином.

Висушений еризимін розчиняють у ацетоні, додають 3-7 кратний надлишок безводного тонко подрібненого сульфату міді і суміш перемішують протягом 90-110 хвилин. Відокремлюють сульфат міді фільтруванням, наприклад, через щільний шар дрібної чистої целюлози. До фільтрату додають метанол, бажано насичений аміаком, у кількості 1/400 по відношенню до фільтрату і упарюють. Залишок розчиняють у етиловому спирті, кристалізують шляхом упарювання і відокремлюють кристали. Для збільшення виходу і вичерпного використання продуктів реакції з маткового розчину після концентрування отримують додаткову кількість кінцевого продукту, загальний вихід якого складає 78,0-88,2% при чистоті 94,0-98,0%. Весь процес займає одну робочу зміну.

Одержаний за заявленим способом 3',4'-ізопропіліден-еризимін у дослідях показав високу всмоктуваність при пероральному введенні, не нижче 70%.

Приклад 1. 2,7г висушеного еризиміну розчинили у 25мл ацетону. Додали 15г тонко подрібненого безводного сульфату міді CuSO_4 (6-кратна кількість по відношенню до ваги еризиміну). Перемішували 100 хвилин при кімнатній температурі. На лійці Бюхнера створили щільну "подушку" із дрібної (фракція 0,05-0,1мм) целюлози. Висота целюлозного фільтру 0,4-0,6мм. Розчин профільтрували, фільтр промили ацетоном (15мл).

До фільтрату додали 0,1мл метанолу, насиченого аміаком (об'ємне відношення до фільтрату 1:400) і упарили у вакуумі. Залишок розчинили у 9мл гарячого етилового спирту. При цьому відбулася швидка кристалізація. Через 2 години витримання при кімнатній температурі кристали відокремили, промили спиртом (3мл), висушили. Одержали 2,27г кінцевого продукту від "прямої" кристалізації. Матковий розчин концентрували на гарячій водяній бані до обсягу близько 3мл і залишили при кімнатній температурі. Через 2-4 години відокремили кристали, одержали додатково 0,38г. 3',4'-ізопропіліден-еризиміну. Загальний вихід склав 2,61г або 88,2%. Т. пл. 218-220°, $[\alpha]_D^{20} = +37,1^\circ$ (з 1,8; хлороформ); склад $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_9$. Ступінь чистоти 98%.

Приклад 2. Заявлений спосіб здійснювали аналогічно прикладові 1, проте сульфат міді додали у 3-кратній кількості по відношенню до ваги еризиміну. При цьому готовий продукт 3',4'-ізопропіліден-еризимін отриманий з виходом 78,0% і ступенем чистоти 94%.

Приклад 3. Заявлений спосіб здійснювали аналогічно прикладові 1, проте сульфат міді додали у 2-кратній кількості по відношенню до ваги еризиміну. При цьому готовий продукт 3',4'-ізопропіліден-еризимін отриманий з виходом 72,0% і ступенем чистоти 85%.

Приклад 4. Заявлений спосіб здійснювали аналогічно прикладові 1, але з тією різницею, проте час реакції склав 110 хвилин. При цьому готовий продукт 3',4'-ізопропіліден-еризимін отриманий з виходом 88,2% і ступенем чистоти 98%.

Приклад 5. Заявлений спосіб здійснювали аналогічно прикладові 1, проте час реакції склав 90 хвилин. При цьому готовий продукт отриманий з виходом 84,0% і ступенем чистоти 95%.

Приклад 6. Заявлений спосіб здійснювали аналогічно прикладові 1, проте сульфат міді додали у 7-кратній кількості по відношенню до ваги еризиміну. При цьому вихід 3',4'-ізопропіліден-еризиміну склав 88,1% зі ступенем чистоти 97%.

Таким чином, заявлено новий спосіб одержання 3',4'-ізопропіліден-еризиміну, що забезпечує високий ступінь чистоти і вихід кінцевого продукту, які перевершують показники аналогічного кінцевого продукту, одержаного способом за прототипом.

Заявлений спосіб відзначається коротким часом здійснення, є простим і економічним, не потребує для здійснення спеціального обладнання та трудомістських операцій, виключає використання токсичних реагентів. Спосіб може бути здійснений в умовах стандартного хіміко-фармацевтичного виробництва.