

## Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

# 0154 899

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 J 41/00

C 07 J 19/00

### AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J/ 225 609

(22) 01.12.80

(44) 28.04.82

(71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR; DD;

(72) MEGGES, RUDOLF, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; ESCHHOLZ, INGRID;

HINTSCHE, RAINER, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; SCHWENSOW, RENATE; DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW D. DDR, FZ F. MOLEKULARBIOL. U. MEDIZIN, AG PATENT- UND NEUERERWESEN, 1115 BERLIN-BUCH, LINDENBERGER WEG 70/1

### (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CARDENOLID- UND BUFADIENOLID-14 $\beta$ -O-URETHANEN

(57) Die Erfindung hat das Ziel, ein Verfahren zur Herstellung von herzwirksamen 14 $\beta$ -O-Urethanen von Cardenoliden und Bufadienoliden zu entwickeln. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß 14 $\beta$ -OH-Cardenolide oder -Bufadienolide mit einem reaktiven Isocyanat in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt werden, nachdem sonstige OH-Gruppen im Molekül - soweit sie nicht in ein Urethan überführt werden sollen - in an sich bekannter Weise geschützt wurden. Das Verfahren führt in guter Ausbeute z.B. zu 3-Acetyl-digitoxigenin-14 $\beta$ -O-(N-trichloracetyl)-urethan.

R. Megges  
I. Eschholz  
R. Hintsche  
R. Schwensow

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CARDENOLID- UND BUFADIENOLID- 14B-O-  
URETHANEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cardenolid- und Bufadienolid-14B-O- urethanen der allgemeinen Formel I (s.Anlage).

Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der Formel I sind bisher unbekannt. Bekannt sind lediglich analoge Verbindungen: ein Cyclocarbonat eines 7B, 14B-OH- Cardenolides (J.pharmac.Soc.Jap. 81, 805(1961)) bzw. Cyclosulfite, Cycloborate und Cycloaryl- sowie Cyclodiarylborate von 7B, 14B- OH- und 14B, 16B- OH- Cardenoliden (Helv.Chim.Acta 44, 1063(1961), WP 77489, Coll.Czech. Chem.Comm. 27, 2985(1962), J.Chromatog. 154, 197(1978), ibid. 155, 169 (1978). Daneben ist die Acetylierung der 14B- OH -Gruppe bekannt:

- a) durch Einsatz von 4-N-Dimethylaminopyridin als Katalysator unter gleichzeitiger Umsetzung am Butenolidring (WP 94616)
- b) durch Umsetzung mit Acetonenolacetat unter Säurekatalyse (WP 116614).

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein Herstellungsverfahren für Verbindungen der allgemeinen Formel I zu finden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit einem reaktiven Isocyanat  $R^{14}-NCO_2$  (III),  $R^{14}$  ist dabei ein Rest mit starkem -I- Effekt wie z.B.  $CCl_3CO-$ ,  $ClSO_2-$  oder Toluolsulfonyl-, OH-Gruppen im Molekül von II außer 14B-OH, die nicht in Urethane umgewandelt werden sollen, werden vor der Umsetzung in an sich bekannter Weise geschützt durch Veresterung und/oder Verätherung und/oder Katalisierung

und/oder Acetalisierung. Ggf. werden diese Schutzgruppen nach der Umsetzung teilweise oder vollständig in an sich bekannter Weise wieder abgespalten. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie einem Kohlenwasserstoff, einem Halogenkohlenwasserstoff oder Gemischen davon bei Temperaturen zwischen  $+20^{\circ}\text{C}$  und  $-70^{\circ}\text{C}$  unter Einsatz von 1-5 Äquivalenten Isocyanat/OH-Gruppe in 5 bis 15 Minuten. Die Isolierung von I erfolgt in an sich bekannter Weise durch Ausfällen und/oder Eindampfen und/oder Kristallisieren. Überraschend ist bei dem Verfahren, daß die Umsetzung rasch und trotzdem ohne Bildung von 14-Anhydroderivaten erfolgt, und daß der Lactonring oder Doppelbindungen im Molekül dabei nicht angegriffen werden.

Verbindungen des Typs I wirken positiv inotrop beurteilt nach ihrer Hemmwirksamkeit im ATPase-Test (Arzneimittelforschung 14, 1073 (1964)) oder sind als Zwischenprodukte der Synthese biologisch aktiver Verbindungen interessant.

Das Verfahren wird durch die nachstehenden Beispiele beschrieben ohne dadurch eingeschränkt zu werden.

Beispiel 1

500mg 3-Acetyl-digitoxigenin (IIa) werden in 230ml alkohol-und wasser-freiem Chloroform gelöst, die Lösung auf 70ml eingeeengt und nach Kühlung mit Eis/NaCl mit 0,2ml Trichloracetylisocyanat (IIIa) versetzt. Nach 15 Min. stehen bei 20°C wird 3-Acetyl-digitoxigenin-14β-O-(N-trichloracetyl)-urethan (Ia) durch Zugabe von Pentan ausgefällt.

Ausbeute: 464mg

Fp: 185-213°C (Zers.)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,50 (NH)

IR: (KBr, cm<sup>-1</sup>): u.a. 3190, 3260 (NH), 1750 (C=O), 1500 (Amid),  
850 (CCl<sub>3</sub>)

Beispiel 2

200mg Digitoxigenin (IIb) werden analog Beispiel 1 mit 0,15ml IIIa umgesetzt zu Digitoxigenin-3β,14β-O-bis-(N-trichloracetyl)-urethan (Ib).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,59 und 8,57 (NH)

Beispiel 3

300mg ProscillaridinA-2'3'4'-triacetat (IIc) werden analog Beispiel 1 mit 0,06ml IIIa umgesetzt zu Proscillaridin A-2'3'4'-triacetat-14β-O-(N-trichloracetyl)-urethan (Ic).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): u.a. 8,30 (NH)

Beispiel 4

200mg IIa werden analog Beispiel 1 umgesetzt mit 0,05 ml Chlorsulfonyl-isocyanat(IIIb) zu 3-Acetyldigitoxigenin-14β-O-(N-chlorsulfonyl)-urethan(Id).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,85 (NH)

Beispiel 5

200mg 16-Anhydrodigitoxigenin-tetra-acetat werden analog Beispiel 1 in Methylenchlorid unter anfänglicher Trockeneis/Alkohol-Kühlung mit 0,03ml IIIa umgesetzt zu 16-Anhydrodigitoxin-tetra-acetat-14β-O-(N-trichloracetyl)-urethan (Ie).

Ausbeute: 41mg

Fp: 171-178°C (Zers.)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): u.a. 8,16 (NH)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3100, 3200 (NH), 1630 (C=O), 1580 (Amid), 820 (-CCl<sub>3</sub>)

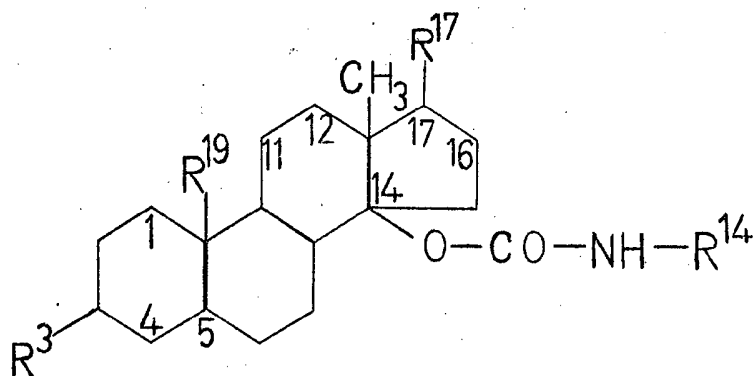
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 14 $\beta$ -O-Urethanen der Cardenolid- und Bufadienolidreihe vom Typ I<sup>x)</sup> dadurch gekennzeichnet, daß Cardenolide oder Bufadienolide vom Typ II<sup>x)</sup> in einem inerten Lösungsmittel mit einem reaktiven Isocyanat R<sup>14</sup>-NCO<sup>x)</sup> umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß OH-Gruppen im Molekül außer 14 $\beta$ -OH, die nicht in Urethane umgewandelt werden sollen, in an sich bekannter Weise geschützt werden durch Veresterung und/oder Verätherung, und/oder Acetalisierung und/oder Ketalisierung und die Schutzgruppen nach der Bildung des 14 $\beta$ -O-Urethans ggf.vollständig oder teilweise in an sich bekannter Weise wieder abgespalten werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß pro OH-Gruppe 1-5 Äquivalente Isocyanat eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß vorzugsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform oder Methylenchlorid als Lösungsmittel dienen, und die Umsetzung bei Temperaturen von -70°C bis +20°C erfolgt.

x) siehe Anlage

Hierzu ein Blatt Formeln

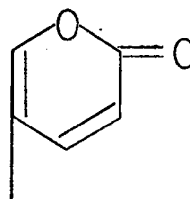
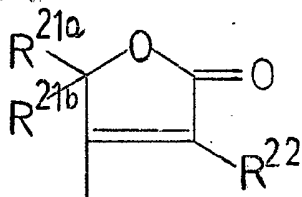
Anlage



I : R<sup>3</sup> = -OH, Acyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -ONO<sub>2</sub>, Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,  
(Zucker)<sub>n</sub>, n= 1-4

R<sup>14</sup> = CCl<sub>3</sub>CO-, ClSO<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>CO-

R<sup>17</sup> =



R<sup>19</sup> = -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO

R<sup>21a</sup> und/oder R<sup>21b</sup> und/oder R<sup>22</sup> = H, Halogen, Pseudohalogen, -ONO<sub>2</sub>,  
-OAcyl, Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

Eine bzw. mehrere OH-Gruppen können sich an den Positionen C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub> befinden und können ebenso wie die OH-Gruppen an der Zuckerkette verestert und/oder veräthert und/oder acetalisiert und/oder ketalisiert sein. Ferner können im Molekül Doppelbindungen zwischen C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub> oder C<sub>16</sub> und C<sub>17</sub> vorhanden sein.

II : = I, aber mit 14B-OH