



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 471/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

631 714

⑳ Gesuchsnummer: 2753/77

㉔ Anmeldungsdatum: 04.03.1977

③① Priorität(en): 17.03.1976 US 2611162

㉔ Patent erteilt: 31.08.1982

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.1982

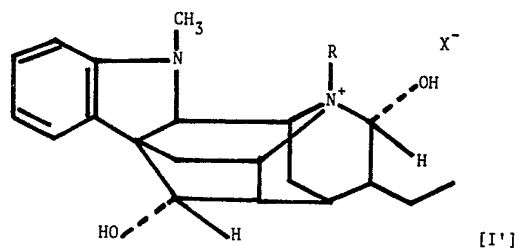
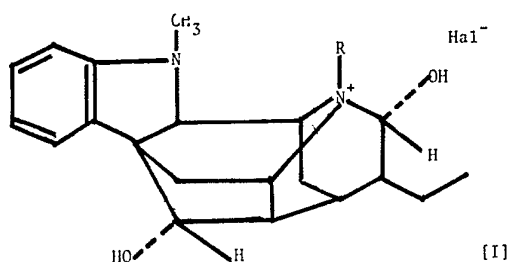
㉓ Inhaber:
Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover 1 (DE)

㉓ Erfinder:
Peter Patt, Speyer (DE)
Michael Schneider, München 40 (DE)

㉓ Vertreter:
Fritz Isler, Patentanwaltsbureau, Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer quaternärer Derivate von Sandwicin.**

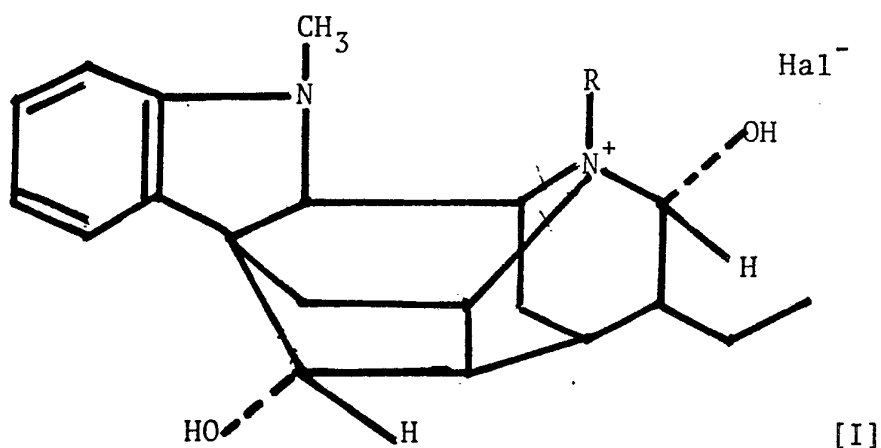
⑤⑦ Neue Sandwiciniumsalze der Formel I



in welcher R eine Alkylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen darstellt, werden erhalten durch Umsetzen von Sandwicin mit einem entsprechenden Alkylhalogenid. Zur Umwandlung des Halogenides in ein anderes Salz der Formel I', worin X das Anion einer organischen oder anorganischen Säure bedeutet, wird das Halogenid mit Alkali in die entsprechende, ringoffene Aldehydbase umgewandelt, die mit einer entsprechenden Säure das gewünschte Salz ergibt. Die neuen Salze weisen adrenolytische und herzrhythmisierende Wirksamkeit auf.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Sandwicinderivate der allgemeinen Formel I

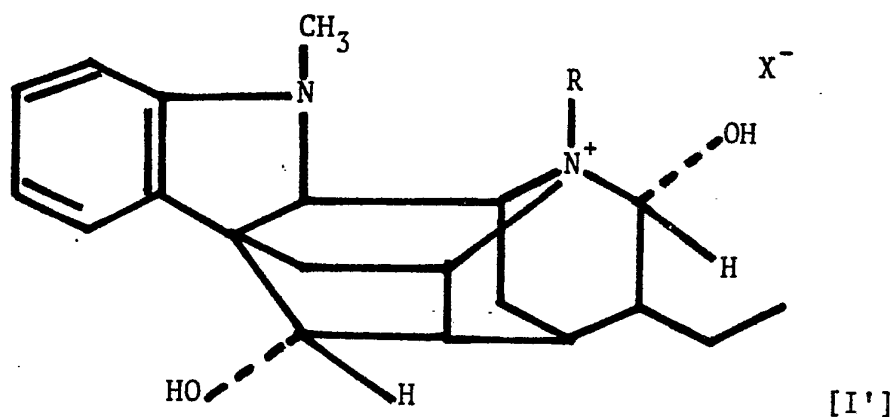


in welcher R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und Hal ein Halogenion ist, dadurch gekennzeichnet, dass man Sandwicin mit einem entsprechenden Alkylhalogenid RHal umsetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

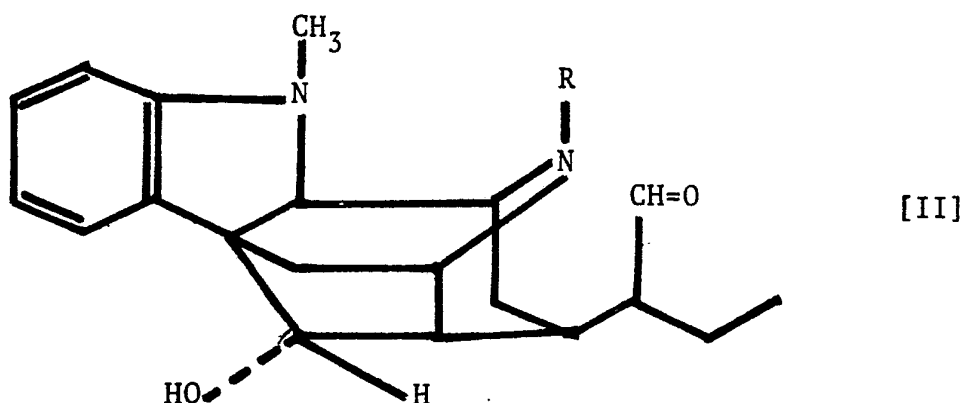
zeichnet, dass R eine Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe ist.

3. Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 hergestellten Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Sandwicinderivaten der Formel I'



in welcher R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen und X das Anion einer organischen oder anorganischen Säure bedeutet, dadurch gekennzeichnet,

45 zeichnet, dass man ein Sandwicinumhalogenid der Formel I durch Behandlung mit Alkalien in die entsprechende ringoffene Aldehydbase der allgemeinen Formel II



überführt und diese mit einer organischen oder anorganischen Säure umsetzt.

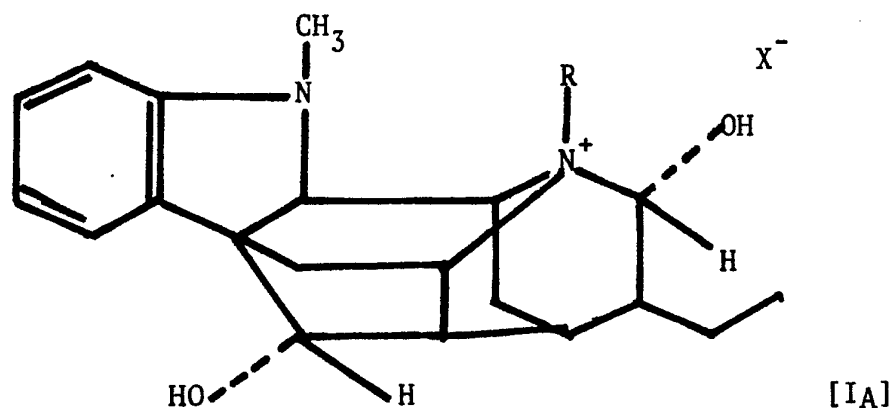
4. Verwendung nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Tartration ist.

5. Verwendung nach Patentanspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass R eine Methyl-, Äthyl oder Propylgruppe ist.

6. Sandwicinderivate der Formel I' erhalten durch die Verwendung gemäss Patentanspruch 3.

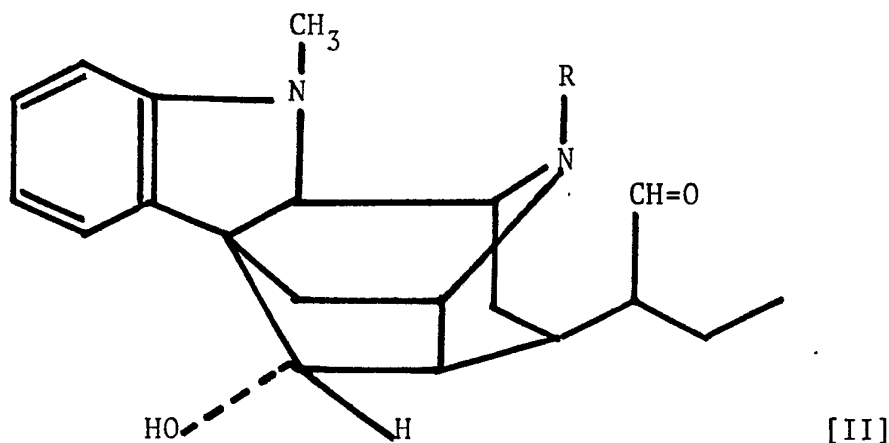
65

Die neuen Sandwicinderivate haben die allgemeine Formel IA



in welcher R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, insbesondere eine Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe bedeutet und X entweder das Anion einer anorganischen oder einer organischen Säure ist. Das Anion der anorganischen bzw. organischen Säure ist vorzugsweise das Anion der Oxalsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Phosphorsäure.

Die neuen Verbindungen, in welchen X ein Halogen darstellt, werden dadurch hergestellt, dass man Sandwicin mit einem Alkylhalogenid, dessen Alkylgruppe die vorstehende Bedeutung von R hat, umsetzt. Zum Austausch des Halogenions gegen ein anderes Anion werden die Sandwiciniumhalogenide durch Behandlung mit Alkalien in die entsprechenden ringoffenen Aminoaldehyde der Formel II



übergeführt. Anschliessend werden die ringoffenen Aminoaldehyde mit organischen oder anorganischen Säuren umgesetzt, vorzugsweise mit solchen, deren Anionen physiologisch verträglich sind.

Bei den neuen Verfahren werden die Ausgangsstoffe üblicherweise in äquimolaren Mengen eingesetzt, jedoch können die Alkylhalogenide auch im Überschuss verwendet werden, wobei sie gleichzeitig die Funktion eines Lösungsmittels ausüben. Zweckmässigerweise führt man die Quaternisierung bei Siedetemperatur in einem organischen Lösungsmittel, das gegenüber den Reaktionsteilnehmern inert ist, durch. Die Temperatur kann aber auch unterhalb der Siedetemperatur liegen. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Acetonitril, Chloroform, Dimethylformamid.

Die entsprechenden ringoffenen Aminoaldehyde kann man entweder, wie in den folgenden Beispielen 2 bis 5, durch Umsetzen der Sandwiciniumhalogenide mit 10 %iger Natronlauge oder durch Umsetzen mit einer anderen wässrigen Alkalilösung, wie z.B. einer Natriumhydrogencarbonat- oder einer Natriumcarbonatlösung erhalten. Zweckmässigerweise wird in Gegenwart eines geeigneten Extraktionsmittels gearbeitet. Geeignet sind alle inerten, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Chloroform, Äther u.a., in denen die Basen eine ausreichende Löslichkeit besitzen. Nach Abdestillation des Extraktionsmittels, vorteilhafterweise durch Vakuumdestillation, liegen die Basen im allgemeinen in amorpher Form vor.

Die so dargestellten Basen (ringoffene Aminoaldehyde) werden abschliessend mit einer vorzugsweise physiologisch verträglichen anorganischen Säure umgesetzt, insbesondere mit Weinsäure, Oxalsäure, Zitronensäure und Phosphorsäure.

Wie sich nun gezeigt hat, zeigen die aus Sandwicin hergestellten quarternären Derivate bei arzneilicher Verwendung adrenolytische und herzhrythmisierende Wirkungen. Überraschenderweise sind jedoch die neuen Verbindungen wesentlich stärker wirksam und physiologisch verträglicher als die bekannten Epimeren der Sandwicinderivate. So zeigen die neuen Sandwicinderivate im Vergleich zu den bekannten epimeren Ajmalinderivaten schon bei einer um den Faktor 10 geringeren Dosis eine vergleichbare Wirksamkeit am isolierten Papillarmuskel des Meerschweinchens. Darüber hinaus ist die unerwünschte negative Inotropie, wie sie bei den epimeren Ajmalinderivaten beobachtet wird, schwächer, und zwar bei gleichzeitiger grösserer therapeutischer Breite.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der sterischen Anordnung der Hydroxylgruppe am Atom C₁₇ für die pharmakologische Wirkung der neuen Sandwiciniumverbindungen eine besondere Bedeutung zukommt, da dies der einzige Konfigurationsunterschied zu den Epimeren des Sandwicins ist. Das zur Gruppe der Rauwolfiaalkaloide gehörende Sandwicin ist in Tetrahedron 1, 328 (1957) von M. Gorman et al, ausführlich beschrieben worden.

Die erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffe sind sowohl in wässriger Lösung als auch in fester Form stabil und haltbar und können daher in arzneilichen, geeigneten Darreichungsformen therapeutisch angewendet werden.

Die zum Vergleich herangezogenen pharmakologischen Daten wurden in bekannter Weise durch Messung der funktionellen Refraktärzeit und der Kontraktionskraft am präparierten linken Papillarmuskel von Meerschweinchen (männliche und weibliche Tiere von 300 bis 350 g) gewonnen.

Die folgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

A) N-Methyl-sandwicinium-jodid

12,0 g Sandwicin werden mit 12,0 ml Methyljodid in 500 ml Acetonitril ca. 7 bis 9 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Es werden 16,0 g N-Methylsandwiciniumjodid als gelbes, amorphes Produkt erhalten. Ausbeute: 93% der Theorie.

B) Ringoffene Aldehydbase

16,0 g N-Methyl-sandwicinium-jodid werden in 500 ml Wasser suspendiert, 12,0 ml 10%ige Natronlauge zugefügt und mit 1000 ml Chloroform 30 Minuten gerührt. Nach dem Abtrennen der Chloroformphase wird die Wasserphase erneut mit 500 ml Chloroform gerührt. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Es verbleibt ein amorpher Rückstand von 11,5 g ringoffener Aldehydbase. Ausbeute: quantitativ.

C) N-Methyl-sandwicinium-hydrogentartrat

11,5 g ringoffene Aldehydbase werden in 150 ml Methanol gelöst, mit 4,1 g L-Weinsäure in wenig Methanol gelöst, versetzt und unter guter Rühren in 1500 ml Essigester eintragen. Nach dem Absaugen des hellen Niederschlages und Waschen

4

mit Essigester erfolgt eine Trocknung bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz. Schmelzpunkt: 135 bis 137°C (Zersetzung). Ausbeute: 11,4 g = 69% der Theorie.

Beispiel 2

5

A) N-Propyl-sandwicinbromid

22,0 g Sandwicin werden mit 22 ml n-Propylbromid in 1000 ml Acetonitril ca. 7 bis 9 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei sich ein heller Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und bei 50°C getrocknet. Es werden 20,8 g N-Propyl-sandwiciniumbromid vom Schmelzpunkt 314 bis 316°C erhalten. Ausbeute: 69% der Theorie.

15

B) Ringoffene Aldehydbase

20,8 g N-Propyl-sandwiciniumbromid werden in 200 ml Wasser suspendiert, 20 ml 10%ige Natronlauge zugegeben und mit 200 ml Chloroform 30 Minuten gerührt. Nach dem Abtrennen der Chloroformphase wird ein zweites Mal mit 200 ml Chloroform gerührt. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Rückstand: 16,2 g amorphe Aldehydbase. Ausbeute: quantitativ.

25

C) N-Propyl-sandwicinium-hydrogentartrat

16,2 g ringoffene Aldehydbase werden in 50 ml Methanol gelöst, mit 7,0 g L-Weinsäure, in wenig Methanol gelöst, versetzt und unter kräftigem Rühren in 2000 ml Essigester eingetragen. Der weisse Niederschlag wird nach kurzem Stehen abgesaugt, mit Essigester gewaschen und bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es werden 21,5 g N-Propyl-sandwicinium-hydrogentartrat vom Schmelzpunkt 205 bis 207°C erhalten. Das erhaltene N-Propyl-sandwicinium-hydrogentartrat enthält geringe Mengen der entsprechenden Isoform. Ausbeute: 94% der Theorie.

35