



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 218 370 A1

3(51) C 07 J 41/00
C 07 J 9/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 J / 251 802 1	(22)	07.06.83	(44)	06.02.85
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD

(72) Megges, Rudolf, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Rollka, Wolfgang, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Weiland, Jürgen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Franke, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Hintsche, Rainer, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung substituierter Maleinsäurediamide

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Maleinsäurediamiden der allgemeinen Formel I. Sie werden erhalten durch Umsetzung von 21,21-Dibromcardenoliden mit Aminen der allgemeinen Formel NHR^1R^2 in einem inerten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch.

R. Megges
W. Rollka
J. Weiland
P. Franke
R. Hintsche

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG SUBSTITUIERTER MALEINSÄUREDIAMIDE

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituiert^{er} Maleinsäurediamide 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.

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 (s. Anlage) mit einem Amin NHR^1R^2 (Definition von R^1R^2 s. Anlage). Die Umsetzung erfolgt in dem Amin NHR^1R^2 , ggf. in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches (z.B. Kohlenwasserstoff, Halogenkohlenwasserstoff, Äther, Alkohol, Sulfoxid, Nitril, Wasser, Ester, Keton, Amid) bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur unter dünn-schichtchromatographischer Kontrolle. Die Isolierung von I erfolgt in an sich bekannter Weise durch Chromatographie, Verteilung oder Kristallisation. Überraschend und nicht vorhersehbar ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren, daß nicht

einfach eine Substitution der beiden Br-Substituenten durch zwei $-NR^1R^2$ -Reste eintritt, sondern eine Öffnung des Lactonringes unter Bildung eines substituierten Maleinsäurediamids erfolgt. Verbindungen des Typs I sind biologisch aktiv (z.B. Hemmstoffe der Na, K-ATPase der Herzmuskelzellmembran des Meerschweinchens, vgl. Arzneimittelforsch. 14, 1073 (1964)) und/oder als Zwischenprodukte für die Herstellung biologisch aktiver Verbindungen von Interesse. Die Erfindung wird nachfolgend durch Beispiele beschrieben, ohne dadurch eingeschränkt zu werden.

Beispiel 1

250 mg 3,16-Diacetyl-gitoxigenin (IIIa, St = 3 β ,16 β -Diacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -androstan-17 β -yl-, R²² = H) werden in 25 ml CCl₄ mit 281 mg N-Bromsuccinimid unter Belichtung (250 W-Photolampe) und Rückfluß 20 Min gekocht. Die abgekühlte Mischung wird filtriert, der Rückstand mit CCl₄ gewaschen und die vereinigten Filtrate eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in wenig Äther gelöst, mit Pentan bis zur beginnenden Trübung versetzt und nach 24 Std. filtriert. Dadurch wird 21 β -Br-IIIa teilweise abgetrennt (68 mg) und IIa (St und R²² wie bei IIIa, s.o.) in der Mutterlauge angereichert.

Der Eindampfrückstand der Mutterlauge (274 mg) wird in 27 ml CHCl₃ gelöst, mit 0,23 ml CH₃-NH₂-Lösung (33%ig in Wasser) versetzt und geschüttelt. DC-Kontrolle nach 15 Std. (0,25 mm Kieselgel 60 F₂₅₄, CHCl₃ + 5% Aceton (3x), Detektion: SbCl₃/UV) zeigte vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials an.

Präparative Schichtchromatographie (2 mm Kieselgel 60 F₂₅₄, 20 x 20 cm, CHCl₃ + 20% EtOH (1x), Detektion: UV) liefert nach Elution (Aceton) der Zone mit R_f 0,21 65 mg Ia (St und R²²: s.o., R¹, R² = -H, -CH₃). Feine Nadelbüschel aus CHCl₃-Äther, Fp. 217 - 222 °C. C₂₉ H₄₄ N₂ O₇ (532,7) gef. C 65,37 H 8,31 N 5,23 ber. C 65,39 H 8,33 N 5,26.

IR (KBr): u.a. 3 400, 3 300 (OH, NH), 1 735 (CO Acetyl), 1 635 (Amidbande I und C = C), 1 535 (Amidbande II), 1 255, 1 230, 1 025 cm⁻¹.

Beispiel 2

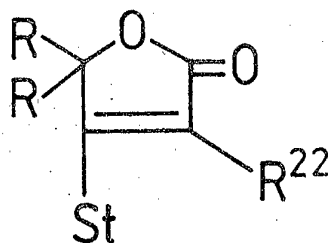
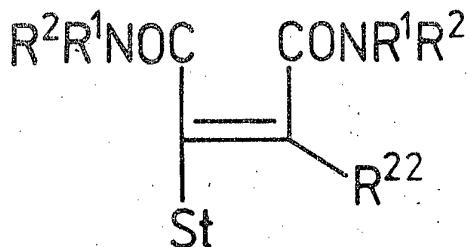
750 mg IIa (vgl. Beispiel 1) werden in 10ml Dioxan gelöst und mit 0,4 ml CH₃-NH₂-Lösung (33%ig in Wasser) versetzt. DC-Kontrolle zeigt, daß die Umsetzung bereits nach 1 Min. vollständig ist. Chromatographische Trennung des Eindampfrückstandes liefert 260 mg Ia, dessen Eigenschaften mit denen des Präparats aus Beispiel 1 übereinstimmen. Relative Wanderungsgeschwindigkeiten bei der DC (Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,25 mm, CHCl₃ + 5% Al, 2x) bezogen auf IIIa = 100 : IIa = 112, Ia = 19.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Maleinsäurediamiden der allgemeinen Formel I¹⁾, dadurch gekennzeichnet, daß ein 21,21-Dibromcardenolid der allgemeinen Formel II¹⁾ mit einem Amin NHR^1R^2 ¹⁾ in einem inerten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel ein Kohlenwasserstoff, Halogenkohlenwasserstoff, Äther, Alkohol, Amid, Sulfoxid, Keton, Ester, Nitril, Wasser oder das Amin NHR^1R^2 bzw. Gemische davon dienen.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

1)

(siehe Anlage)



I

II: R = Br

III: R = H

R^1, R^2 = H, Alkyl ($C_1 - C_7$), Aralkyl-, Cycloalkyl-, die ggf. substituiert sein können. Ggf. können R^1, R^2 und N einen heterozyklischen Ring bilden.

R^{22} = H, CH_3 -

St = 5α - oder β -, 14β -Androstan- 17β -yl-rest, der wie folgt substituiert sein kann:

- eine oder mehrere OH-Gruppen vor allem an $C_1, 3, 5, 7, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19$, die ganz oder teilweise verestert und/oder veräthert und/oder zur Carbonylgruppe oxidiert und/oder acetalisiert bzw. ketalisiert sein können.
- abgewandelte Oxogruppen in den genannten Positionen wie Acetale, Ketale, Oxime, Hydrazone.
- Doppelbindungen vor allem in den Positionen 4(5) und/oder 5(6), 9(11), 11(12), 8(14), 14(15), 16(17), die ganz oder teilweise in Epoxide umgewandelt sein können.
- Glykosidierung vorzugsweise der 3β -OH-Gruppe mit 1 - 4 Zuckern, deren OH-Gruppen in der o.g. Weise umgewandelt oder durch ggf. substituierte Aminogruppen ersetzt sein können.