



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 J 19/00
A 61 K // 31/705

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

618 444

⑫① Gesuchsnummer: 3698/79

⑫② Teilgesuch von: 4530/75

⑫② Anmeldungsdatum: 09.04.1975

⑫③ Priorität(en): 13.04.1974 DE 2418127
04.12.1974 DE 2457219

⑫④ Patent erteilt: 31.07.1980

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.07.1980

⑦③ Inhaber:
Boehringer Mannheim GmbH,
Mannheim-Waldhof (DE)

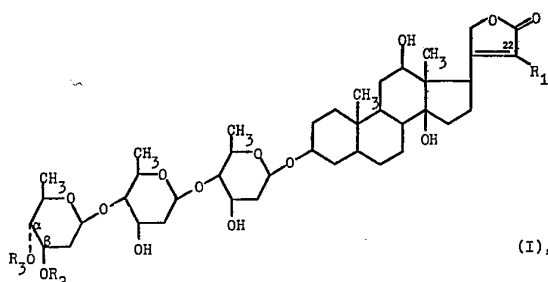
⑦② Erfinder:
Dr. Wolfgang Voigtländer, Viernheim (DE)
Dr. Fritz Kaiser, Lampertheim (DE)
Prof. Dr. Wolfgang Schaumann, Heidelberg (DE)
Dr. Kurt Stach, Mannheim-Waldhof (DE)

⑦④ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

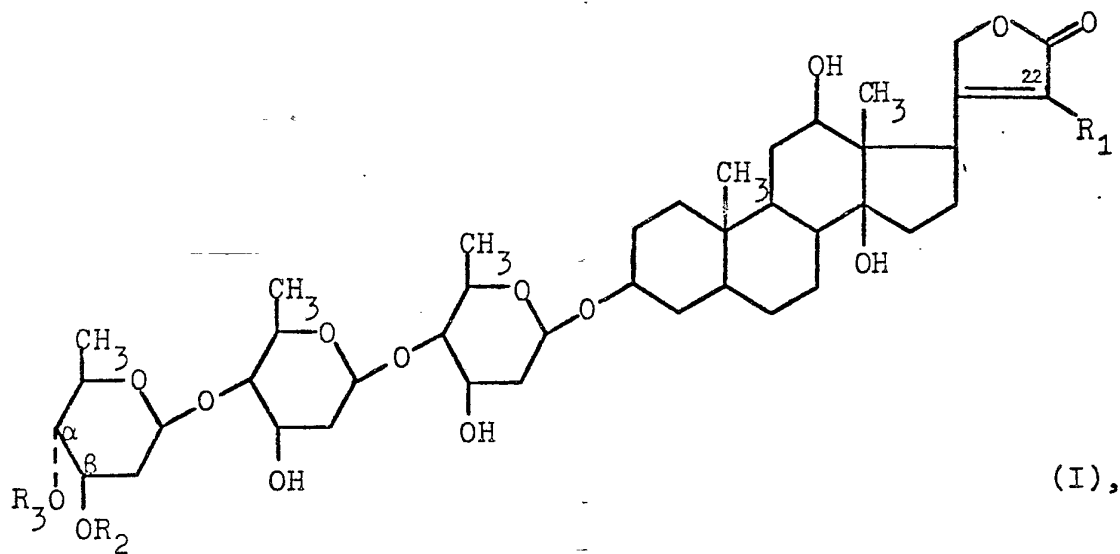
⑤④ Verfahren zur Herstellung C22-substituierter Derivate des Alpha- und Beta-Methyldigoxins.

⑤⑦ Neue C22-substituierte Derivate des α - und β -Methyldigoxins der nebenstehenden Formel I, worin R_1 eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine Aalkyl- oder Epoxyalkylgruppe bedeutet und jeweils einer der Reste R_2 und R_3 eine Methylgruppe, der andere ein Wasserstoffatom darstellt, werden hergestellt, indem man Digoxin, welches am Kohlenstoffatom 22 durch den Rest R_1 substituiert ist, O-methyliert.

Die neuen Verbindungen können zur Herstellung cardioaktiver Arzneimittel verwendet werden.



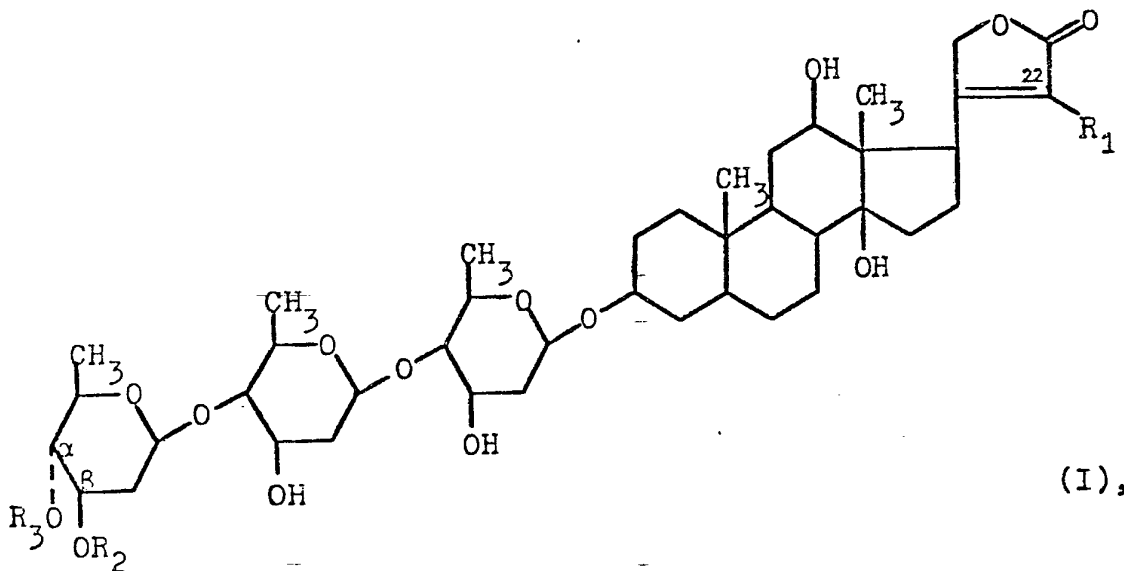
PATENTANSPRUCH

1. Verfahren zur Herstellung von neuen C22-substituierten Derivaten des α - und β -Methyldigoxins der Formel I

in der R₁ eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine Aralkyl- oder Epoxyalkylgruppe bedeutet und jeweils einer der Reste R₂ und R₃ eine Methylgruppe, der andere ein Wasserstoffatom darstellt,

25 serstoffatom darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man Digoxin, welches am Kohlenstoffatom 22 durch den Rest R₁ substituiert ist, O-methyliert.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer C22-substituierter Derivate des α - und β -Methyldigoxins der Formel I



in der R₁ eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine Aralkyl- oder Epoxyalkylgruppe bedeutet und jeweils einer der Reste R₂ und R₃ eine Methylgruppe, der andere ein Wasserstoffatom darstellt.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I können zur Herstellung cardioaktiver Arzneimittel verwendet werden.

Die neuen Verbindungen besitzen eine positiv inotrope Herzwirkung bei einer im Vergleich zu ihren Ausgangssubstanzen verringerten Cardiotoxizität und werden besser resorbiert als die bekannten an C22 substituierten Derivate des

Digoxins. Die erfindungsgemässen Digoxin-Derivate sind deshalb besonders geeignet für die orale Therapie der Herzinsuffizienz.

Die Herstellung der neuen Verbindungen erfolgt erfindungsgemäss, indem man Digoxin, welches am Kohlenstoffatom 22 durch den Rest R₁ substituiert ist, O-methyliert.

Die O-Methylierung kann beispielsweise durch Umsetzung mit üblichen Methylierungsmitteln, wie Methylhalogeniden, Dimethylsulfat oder Diazomethan erfolgen, wobei vorzugsweise die in den CH-PSen 506 511 und 537 378 beschriebenen Verfahrensbedingungen angewandt werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I können in flüssiger oder fester Form enteral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze, wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer, enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxyd) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hoch-disperse Kieselsäuren, höher-molekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süsstoffe enthalten.

Beispiel 1

C22-Methyl-β-methyldigoxin

500 mg p-Toluolsulfonsäuremethylester und 225 mg Strontiumhydroxyd $[Sr(OH)_2 \cdot 8H_2O]$ in 3,7 ml Dimethylformamid werden 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 500 mg C22-Methyldigoxin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 38 ml Chloroform verdünnt, über Kieselgur abgesaugt, mit 38 ml Chloroform gewaschen, mit 6,25 ml Pyridin versetzt und im Vakuum eingeeengt bis ein zähflüssiger Rückstand verbleibt. Dieser wird mit 38 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit je 5 ml 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung und einmal mit 5 ml Wasser ausgeschüttelt. Die gesammelten Waschwässer werden noch zweimal mit je 5 ml Chloroform ausgeschüttelt. Danach werden die vereinigten Chloroformphasen, nach Trocknen über Na_2SO_4 , im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Xylol/Methyläthylketon 3:1 über eine mit Formamid imprägnierte Cellulosesäule geleitet und aufgetrennt.

Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen liefern nach Kristallisation aus Chloroform/Methanol/Äther 260 mg C22-Methyl-β-methyldigoxin; Fp. 221 bis 224°C.

Beispiel 2

C22-Äthyl-β-methyldigoxin

500 mg p-Toluolsulfonsäuremethylester, 225 mg Strontiumhydroxyd und 500 mg C22-Äthyldigoxin in 3,7 ml Dimethylformamid werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Xylol/Methyläthylketon 3:1 über eine mit Formamid imprägnierte Cellulosesäule geleitet und aufgetrennt. Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen liefern nach Kristallisation aus Chloroform/Methanol/Äther 240 mg C22-Äthyl-β-methyldigoxin; Fp. 281 bis 285°C.

In analoger Weise können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

C22-Methyl-α-methyldigoxin,
Fp. 272 bis 276°C;
C22-Isopropyl-β-methyldigoxin,
Fp. 168 bis 171°C;
C22-Allyl-β-methyldigoxin,
Fp. 243 bis 247°C;
C22-Epoxypropyl-β-methyldigoxin,
Fp. 158 bis 162°C;
C22-n-Butyl-β-methyldigoxin,
Fp. 244 bis 248°C;
C22-Benzyl-β-methyldigoxin
Fp. 157 bis 160°C;
C22-Isobutyl-α-methyldigoxin,
Fp. 161 bis 166°C;
C22-Isoamyl-α-methyldigoxin,
Fp. 279 bis 283°C.