



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136671

(51) Int. Cl.² C 07 J 19/00

(21) Patentsøknad nr. 4779/71

(22) Inngitt 22.12.71

(23) Løpedag 22.12.71

(41) Alment tilgjengelig fra 26.06.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 11.07.77

(30) Prioritet begjært 23.12.70, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 20-63 406

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av tera-
peutisk aktive 2'-acylderivater av proscillaridin.

(71)(73) Søker/Patenthaver C.H. BOEHRINGER SOHN,
D-6507 Ingelheim am Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner WALTER LÖSEL, Ingelheim am Rhein,
HERBERT MERZ, Ingelheim am Rhein,
WOLFGANG HOFKE, Budenheim,
WERNER TRAUNECKER, Münster-Sarmsheim,
Forbundsrepublikken Tyskland.

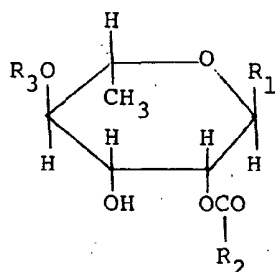
(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 821/71

136671

I tysk patentsøknad P 19 00 898.1 er det beskrevet acetylderivater av proscillaridin. Det lyktes imidlertid ikke der å fremstille de tilsvarende derivater av andre organiske syrer ved den der foreslåtte fremgangsmåte, resp. å isolere særskilte rene acylforbindelser med unntagelse av noen acetyl-derivater fra den ved fremgangsmåten erholdte isomerblanding. Acylderivatene av proscillaridin som avledes fra høyere syrer, er således nye.

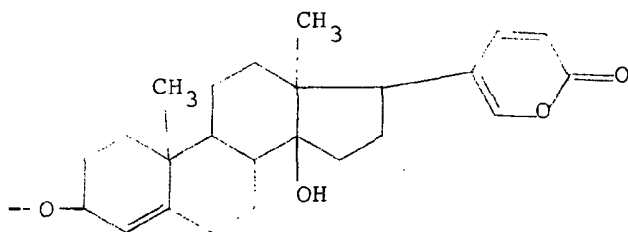
Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye forbindelser med den generelle formel I



I

hvor R₁ betyr gruppen

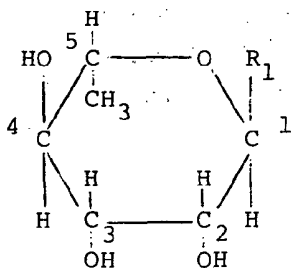
136671



R_2 betyr en alkylgruppe med 1-4 C-atomer, som er substituert med halogen eller en cykloalkylrest med 5 eller 6 karbonatomer; en alkylgruppe med 2-4 C-atomer; en cykloalkylrest med 3-8 karbonatomer eller en fenylrest som eventuelt kan være bundet over en alkylkjede med 1-3 C-atomer og hvis fenylkjerne eventuelt kan være substituert med halogen; eller en metylgruppe hvis R_3 har en annen betydning enn et hydrogenatom eller en acetylgruppe, og

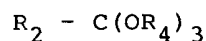
R_3 betyr et hydrogenatom, en rest R_2 -CO- med den ovenfor angitte betydning for R_2 , en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer eller en tenoylgruppe.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles de nye forbindelser ved at utgangsglykosider med den generelle formel II



II

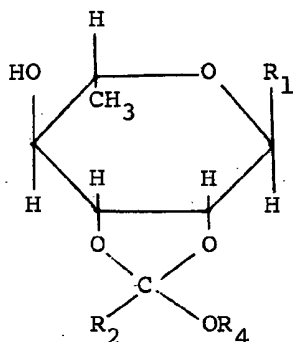
hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning, først ved omestring med en ortoester med den generelle formel III



III

hvor R_2 har den ovenfor angitte betydning og R_4 betyr en lavere alkylgruppe, overføres til en cyklisk ortoester med formel IV

136671



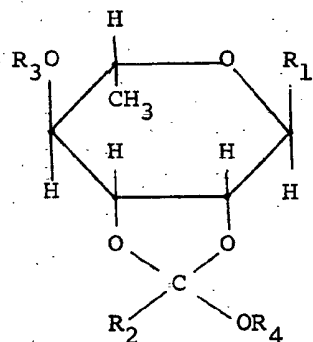
IV

hvor R_1 , R_2 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, og eventuelt forestres eller foretres hydroksylgruppen på karbonatomet i 4-stillingen ved hjelp av et alkylerings- eller acyleringsmiddel med den generelle formel V

 R_3X

V

hvor R_3 har den ovenfor angitte betydning, bortsett fra hydrogen, og X betyr et halogenatom eller en annen anionisk, lett avspaltbar rest, hvorpå, eventuelt etter forutgående isolering av mellomproduktet med den generelle formel IVa



IVa

hvor restene R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenfor angitte betydning, de ønskede forbindelser med formel I dannes ved partiell hydrolyse.

Fremstillingen av ortoesteren med den generelle formel IV utføres i nærvær av sure katalysatorer. Reaksjonsblandingen kan eventuelt tilsettes et inert oppløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, kloroform eller metylenklorid. Som sure katalysatorer kan man anvende uorganiske og sterke organiske syrer så som halogenhydrogensyrer, svovelsyre, p-toluensyre, metansulfonsyre eller trikloreddiksyre; Lewis-syrer, som f.eks. kaliumhydrogensulfat, sinkklorid, bortrifluorid-eterat eller kobbersulfat; og

136671

4

dessuten sure ionebyttere så som "Amberlite IR 120" eller "Dowex 50". Omsetningen utføres mellom 0°C og reaksjonsblandingens koke-temperatur, fortrinnsvis omtrentlig ved romtemperatur.

Den påfølgende partielle hydrolyse av den intermediært dannede cycliske ortoester med den ovenfor angitte formel IVa utføres, eventuelt etter gjenopptagelse i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. etylacetat, i nærvær av vandig syre. Det har vist seg særlig gunstig å tilsette reaksjonsblandingen den vandige syre etter omestringen og utføre den partielle hydrolyse i direkte tilknytning dertil. Som vandig syre kan man anvende en vilkårlig vandig syre med en pH-verdi på 4 eller mindre. Reaksjonen forløper stereoselektivt slik at man normalt av de mulige derivater bare får produktet med forestret OH-gruppe i 2'-stilling. Acyleringen av den frie hydroksylgruppe på karbonatomet i 4-stilling kan utføres ved en hvilken som helst acyleringsmetode, forutsatt at stabiliteten av forbindelse IVa tillater denne metode. Den kan utføres med et reaktivt derivat av syren, f.eks. et acylhalogenid, syreanhydrid eller et blandet anhydrid av en syre og en karbonsyremonoester ved romtemperatur i et inert oppløsningsmiddel i nærvær av et syrebindende middel. Som syrebindende middel kan man anvende uorganiske eller tertiære organiske baser. De sistnevnte, f.eks. pyridin, kan da samtidig tjene som oppløsningsmiddel ved anvendelse i et tilsvarende overskudd. For å fremskynde acyleringen kan 4-dimetylaminopyridin anvendes som acyleringskatalysator med eller uten tilsetning av trietylamin. Alkyleringen av den frie hydroksylgruppe på karbonatomet i 4-stilling utføres fortrinnsvis med alkyljodid i nærvær av sølvoksyd i dimetylformamid.

Den som utgangsmateriale anvendte forbindelse med den generelle formel II er proscillaridin A. Denne forbindelse er kjent fra litteraturen og kan f.eks. utvinnes fra den hvite havløk etter vanlige metoder, f.eks. ifølge A. Stoll e.a. Helvet. Chim. Acta 34, side 1431 (1951).

De nye hjerteglykosider fremstilt i henhold til oppfinnelsen er i besittelse av verdifulle farmakologiske egenskaper, særlig har de en positiv inotrop virkning på isolerte marsvinforkammere og hjerte-lungepreparater, og denne virkning utmerker seg fremfor virkningen av g-strofantin ved vesentlig lavere toksisitet. De nye forbindelser kan anvendes til behandling av hjertefeil. Som dosering foreslås mengder mellom 0,05 og 5,0 mg, fortrinnsvis mellom 0,125 og 2,0 mg.

Egnede anvendelsesformer er f.eks. tabletter, kapsler, stikkpiller, safter, emulsjoner eller dispergerbare pulvere. Tabletter kan f.eks. fremstilles ved å blande det (de) aktive stoff(er) med kjente hjelpestoffer, f.eks. inerte fortynningsmidler så som kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller melkesukker, sprengmidler så som maisstivelse eller magnesiumstearat eller talk, og/eller midler som gir en depotvirkning, så som karboksypolymetylen, karboksymetylcellulose, celluloseacetatftalat eller polyvinylacetat.

Tablettene kan også bestå av flere skikt.

Tilsvarende kan dragéer fremstilles ved at kjerner fremstilt på analog måte med tablettene, overtrekkes med midler som er vanlige for dragéovertrekk, f.eks. kollidon eller skjellakk, gummiarabicum, talk, titandioksyd eller sukker. For å oppnå en depotvirkning eller for å unngå uforlikeligheter kan kjernen også bestå av flere skikt. Likeledes kan også dragéovertrekket bestå av flere skikt for å gi en depotvirkning, idet de for tablettene ovennevnte hjelpestoffer kan anvendes.

Safter av de nye aktive bestanddeler resp. kombinasjoner av disse kan dessuten inneholde et søtningsmiddel så som sakkarin, cyclamat, glycerol eller sukker, og dessuten et smaksforbedrende middel, f.eks. aromastoffer så som vanillin eller appelsinekstrakt. De kan dessuten inneholde suspenderingshjelpestoffer eller fortykningsmidler, så som natriumkarboksymetylcellulose, fuktemidler, f.eks. kondensasjonsprodukter av fettalkoholer med etylenoksyd, eller beskyttelsesstoffer så som p-hydroksybenzoater.

Kapslene inneholdende én eller flere aktive komponenter, resp. kombinasjoner av disse, kan f.eks. fremstilles ved at man blander de aktive bestanddeler med inerte bæremidler så som melkesukker eller sorbitol og innkapsler disse i gelatinkapsler.

Egnede stikkpiller kan f.eks. fremstilles ved blanding med dertil egnede bæremidler, så som nøytrale fettyper eller polyetylen-glykol eller derivater av disse.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

2'-butyryl-proscillaridin A

1 g proscillaridin A omsettes i 20 ml absolutt tetrahydrofuran med 50 mg p-toluensulfonsyre og 1 ml ortosmørsyretrietylester under omrøring ved romtemperatur. Etter avsluttet reaksjon nøytraliserer man med trietylamin og avdriver oppløsningsmidlet i vakuum ved

badtemperatur på 50°C. Inndampningsresiduet opptas i 50 ml kloroform og ristes med 50 ml 2N svovelsyre for å hydrolysere den cycliske ortoester. Etter to gangers vasking av den organiske fase foretas tørring over vannfritt natriumsulfat, det inndampes, og residuet omkrystalliseres fra etylacetat.

Sm.p. 213-214°C, utbytte: 910 mg = 80,5% av det teoretiske.

Eksempel 2

2'-benzoyl-proscillaridin A

1 g proscillaridin A omsettes, på samme måte som i eksempel 1, med ortobenzoesyretrimetylester. For hydrolyse settes 2 ml vann til reaksjonsblandingen og dessuten 50 mg p-toluensulfonsyre. Etter avsluttet spaltning av ortoesteren nøytraliserer man oppløsningen ved tilsetning med trietylamin, inndamper i vakuum ved badtemperatur på 50°C og omkrystalliserer deretter fra etanol.

Sm.p. 236-240°C, utbytte: 1015 mg = 84,5% av det teoretiske.

På analog måte fremstilles:

Eksempel 3

2'-propionyl-proscillaridin A fra proscillaridin A og ortopropionsyretrimetylester svarende til eksempel 1.

Sm.p. 203-207°C.

Eksempel 4

2'-(γ -klorbutyryl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og orto- γ -klorsmørsyretrimetylester svarende til eksempel 1.

Sm.p. 183-184°C.

Eksempel 5

2'-(cyklopropylformyl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og orto-cyklopropankarboksylsyre-trimetylester svarende til eksempel 1.

Sm.p. 196-210°C.

Eksempel 6

2'-(cyklopentylformyl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og ortocyklopentankarboksylsyre-trimetylester svarende til eksempel 1.

Sm.p. 201-203°C.

Eksempel 7

2'-(cykloheksylformyl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og ortocykloheksankarboksylsyre-trimetylester svarende til eksempel 1.

Sm.p. 218-223°C.

Eksempel 8

2'-(cyklooktylformyl)proscillaridin A fra proscillaridin A og

ortocyklooktanskarboksytsyre-trimetylester svarende til eksempel 1.

Eksempel 9

2'-(cyklopentylacetyl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og
ortocyklopentyleddiksyre-trimetylester svarende til eksempel 1.
Sm.p. 159-161°C.

Eksempel 10

2'-(cykloheksylacetyl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og
ortocykloheksyleddiksyre-trimetylester svarende til eksempel 1.
Sm.p. 187-190°C.

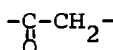
Eksempel 11

2'-(β-fenylpropionyl)-proscillaridin A fra proscillaridin A fra
orto-β-fenylpropionsyre-trimetylester svarende til eksempel 1.
NMR (kjernemagnetisk resonans): opptatt i dimetylsulfoksyd.

δ = 7,2 ppm, singlett (5 protoner)



δ = 2,77 ppm, multipllett (2 protoner)



Standard: TMS δ = 10,00 ppm.

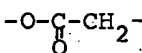
Eksempel 12

2'-(γ-fenylbutyryl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og
orto-γ-fenylsmørsyre-trimetylester svarende til eksempel 1.
NMR: opptatt i CDCl₃

δ = 2,7 ppm, singlett (5 protoner)



δ = 7,3 ppm, singlett (2 protoner)



Standard: TMS δ = 10,00 ppm.

Eksempel 13

2'-(p-fluorbenzoyl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og
orto-p-fluorbenzoesyre-trietylester svarende til eksempel 1.
Sm.p. 154-160°C.

Eksempel 14

2'-(p-klorfenylacetyl)-proscillaridin A fra proscillaridin A og
orto-p-klorfenyleddiksyre-trietylester svarende til eksempel 1.
Sm.p. 132-142°C.

Eksempel 15

2'-propionyl-4'-cyklopropionyl-proscillaridin A

1 g proscillaridin A omsettes analogt med eksempel 1 med

ortopropionsyre-trietylester. Etter nøytralisering inndampes oppløsningen, residuet oppløses i pyridin og omsettes med 1 ml cyklopropankarboksylsyreklorid under omrøring og isavkjøling.

Etter vanlig opparbeidelse, avdrivning av oppløsningsmidlet, rysting med 2N saltsyre, vasking med vann, tørring over Na_2SO_4 og inndampning, foretas omkrystallisasjon fra etylacetat/petroleter.

Sm.p. $190-195^\circ\text{C}$. Utbytte: = 79% av det teoretiske.

Analogt med eksempel 15 fremstilles følgende forbindelser:

Eksempel 16

2',4'-dipropionyl-proscillaridin A fra proscillaridin A, ortopropionsyre-trietylester og propionylklorid.

Sm.p. 135°C .

Eksempel 17

2',4'-dibutyryl-proscillaridin A fra proscillaridin A, ortosmørsyre-trietylester og butyrylklorid.

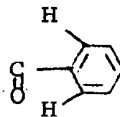
Sm.p. $112-122^\circ\text{C}$.

Eksempel 18

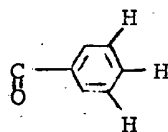
2',4'-dibenzoyl-proscillaridin A fra proscillaridin A, ortobenzoesyre-trietylester og benzoylklorid.

NMR: opptatt i CDCl_3

$\delta = 8,05$ ppm, multipllett (4 protoner)



$\delta = 7,55$ ppm, multipllett (6 protoner)



Standard: TMS $\delta = 10,00$ ppm.

Eksempel 19

2',4'-dicyklopropylformyl-proscillaridin A fra proscillaridin A, ortocyklopropankarboksylsyre-trimetylester og cyklopropankarboksylsyreklorid.

Sm.p. $132-134^\circ\text{C}$.

Eksempel 20

2'-(γ -klorbutyryl)-4'-cyklopropylformyl-proscillaridin A fra proscillaridin A, orto- γ -klorsmørsyre-trimetylester og cyklopropankarboksylsyreklorid.

Sm.p. $105-117^\circ\text{C}$.

136671

Eksempel 21

2'-benzoyl-4'-tenoyl-proscillaridin A fra proscillaridin A, orto-benzoesyretrimetylester og ten(2)oyl-klorid.

Sm.p. 164-170°C.

Eksempel 22

2'-acetyl-4'-metoksy-proscillaridin A

1 g proscillaridin omsettes, svarende til i eksempel 1, med ortoeddiksyre-trietylester. Etter nøytralisering av reaksjonsblandingen med trietylamin fjernes oppløsningsmidlet i vakuum, residuet oppløses i 30 ml absolutt dimetylformamid og omrøres med 2 g sølvoksyd og 2 ml metyljodid i 20 timer i mørket ved romtemperatur. Etter avdrivning av oppløsningsmidlet i vakuum, omkrystalliseres residuet fra kloroform-eter.

Sm.p. 140-148°C, Utbytte: 787 mg = 69,5% av det teoretiske.

Analogt med eksempel 22 fremstilles følgende forbindelser:

Eksempel 23

2'-propionyl-4'-metoksy-proscillaridin A fra proscillaridin A, ortopropionsyre-trimetylester og metyljodid/sølvoksyd.

Sm.p. 154-156°C.

Eksempel 24

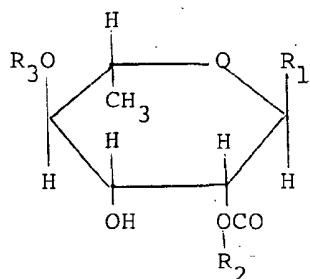
2'-cyklopentylformyl-4'-metoksy-proscillaridin A fra proscillaridin A, ortocyklopentankarboksylsyre-trimetylester og metyljodid/sølvoksyd.

Sm.p. 123-134°C.

SAMMENLIGNINGSFORSØK

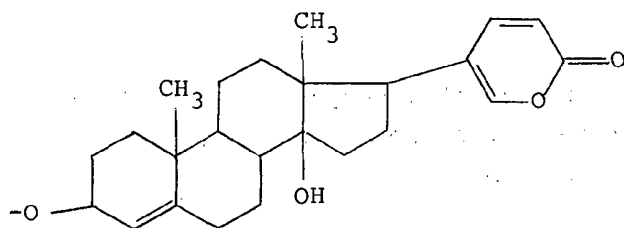
Forbindelser med formel I R ₂ CO/R ₃	Virkning LD ₁₀₀ mg/kg i.v.	Resorpsjon (p.o. dose) (i.v. dose)	Eliminasjonshastighet MLD = midlere dødlig dose
CH ₃ ·CO/CH ₃	0,573	100%	11% MLD/h
cyklo C ₅ H ₉ CO/H	0,703	100%	24% "
cyklo C ₃ H ₅ ·CO/H	0,716	100%	22% "
Cl-  ·CO/H	0,933	97%	9,5% "
C ₂ H ₅ ·CO/CH ₃	0,883	98%	9,5% "
Proscillaridin A	0,465	16,5%	14% "
2'-acetylproscillaridin	0,410	55%	6,5% "

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2'-acylderivater av proscillaridin med den generelle formel I

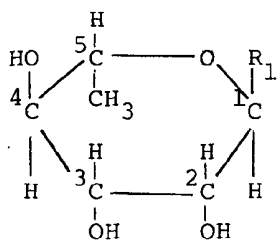


I

hvor R_1 betyr gruppen



R_2 betyr en alkylgruppe med 1-4 C-atomer som er substituert med halogen eller en cykloalkylrest med 5 eller 6 C-atomer; en alkylgruppe med 2-4 C-atomer; en cykloalkylrest med 3-8 karbonatomer eller en fenygruppe som eventuelt kan være bundet over en alkylkjede med 1-3 C-atomer og hvis fenykjerner eventuelt kan være substituert med halogen; en metylgruppe hvis R_3 har en annen betydning enn et hydrogenatom eller en acetylgruppe; og R_3 betyr et hydrogenatom, en rest R_2-CO- med den ovenfor angitte betydning for R_2 , en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer eller en tenoylgruppe, karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel II

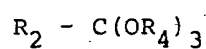


II

136671

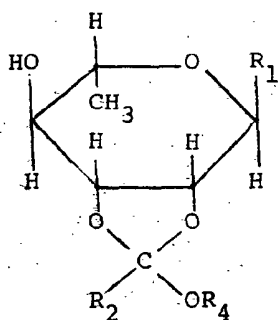
12

hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning, ved omestring med en ortoester med den generelle formel III



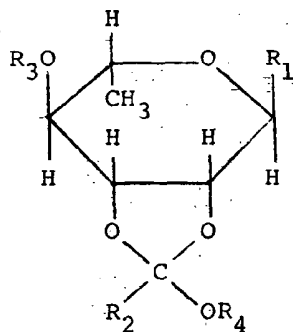
III

hvor R_2 har den ovenfor angitte betydning og R_4 betyr en lavere alkylgruppe, overføres først til en cyklisk ortoester med den generelle formel IV



IV

hvor R_1 , R_2 og R_4 har den ovenfor angitte betydning, hvis frie OH-gruppe eventuelt kan forestres eller foretres, og dette mellomprodukt med den generelle formel IVa



IVa

hvor restene R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenfor angitte betydning, forsepes partielt.