



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

616 945

②1 Gesuchsnummer: 4530/75

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

②2 Anmeldungsdatum: 09.04.1975

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

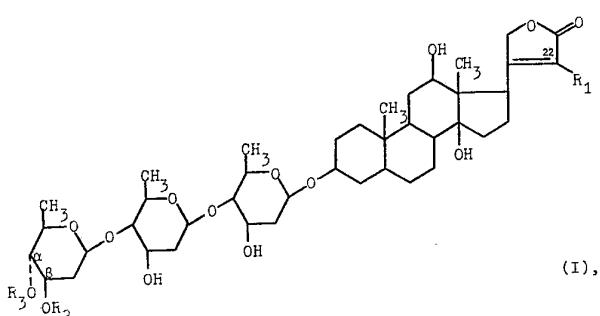
②4 Patent erteilt: 30.04.1980

⑦4 Vertreter:  
Brühwiler, Meier & Co., Zürich

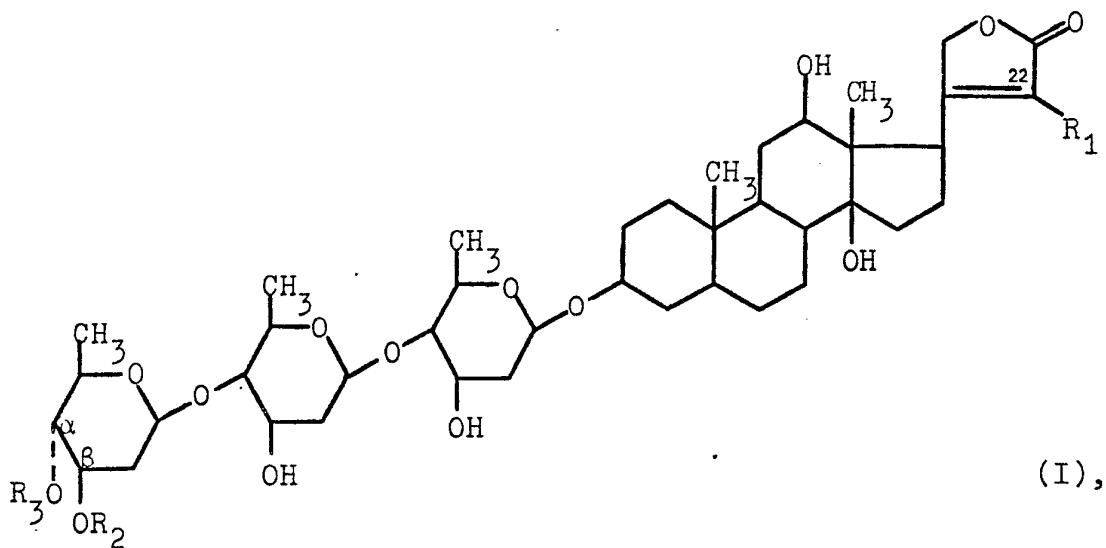
⑥4 Verfahren zur Herstellung C22-substituierter Derivate des Alpha- und Beta-Methyldigoxins.

⑤7 Neue C22-substituierte Derivate des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyldigoxins der nebenstehenden Formel I, worin  $R_1$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine Aralkyl- oder Epoxyalkylgruppe bedeutet und jeweils einer der Reste  $R_2$  und  $R_3$  eine Methylgruppe, der andere ein Wasserstoffatom darstellt, werden hergestellt, indem man  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Methyldigoxin mit einer Verbindung der Formel X- $R_1$ , worin X einen reaktiven Rest darstellt, umsetzt.

Die neuen Verbindungen können zur Herstellung cardioaktiver Arzneimittel verwendet werden.



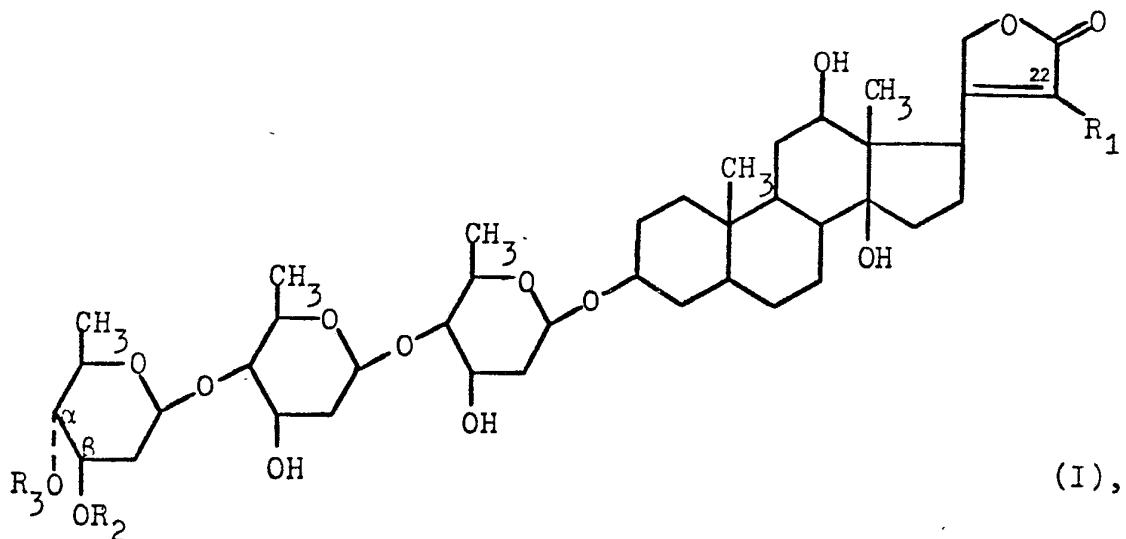
## PATENTANSPRUCH

1. Verfahren zur Herstellung von neuen C22-substituierten Derivaten des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyldigoxins der Formel I

in der  $R_1$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine Aralkyl- oder Epoxyalkylgruppe bedeutet und jeweils einer der Reste  $R_2$  und  $R_3$  eine Methylgruppe, der andere ein Was-

serstoffatom darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Methyldigoxin mit einer Verbindung der Formel  $X-R_1$ , worin  $X$  einen reaktiven Rest darstellt, umsetzt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer C22-substituierter Derivate des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyldigoxins der Formel I



in der  $R_1$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine Aralkyl- oder Epoxyalkylgruppe bedeutet und jeweils einer der Reste  $R_2$  und  $R_3$  eine Methylgruppe, der andere ein Was-

serstoffatom 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 Ausgangsstoffen 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 dadurch,

dass man  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Methyldigoxin mit einer Verbindung der Formel  $X-R_1$ , worin  $X$  einen reaktiven Rest darstellt, umsetzt.

Zur Reaktion mit Verbindungen der Formel  $X-R_1$  wird vorzugsweise in Dimethylformamid gelöstes  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Methyldigoxin mit einem Alkyl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Epoxyalkylhalogenid in Gegenwart von Natriumhydrid umgesetzt. Die Isolierung der gewünschten Produkte kann dann durch Filtration des Reaktionsgemisches über Aluminiumoxyd, anschliessende multiplikative Verteilung und Kristallisation erfolgen.

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 Äthyldiamin-tetraessigsäure 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 Stearinäure), 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- $\beta$ -methyldigoxin

2,4 g  $\beta$ -Methyldigoxin, in 24 ml Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst, werden mit 0,84 ml Methyljodid versetzt. Unter Röhren bei Raumtemperatur werden 252 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) innerhalb 15 Min. portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch weitere 5 Min gerührt, mit 100 ml Chloroform verdünnt, über Aluminium-oxid filtriert, mit Chloroform-Methanol (1:1) nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt kommt zur multiplikativen Verteilung mit dem Phasengemisch Tetrachlorkohlenstoff-Essigester-Methanol-Wasser (3:1:2:2). Aus der wässrigen Phase erhält man nach Ausschütteln mit Chloroform, Einengen im Vakuum und Kristallisation aus Chloroform-Methanol-Äther 1,28 g C22-Methyl- $\beta$ -methyldigoxin. Schmelzpunkt: 222–225°C.

NMR-Spektrum (DDMSO-CD<sub>3</sub>COOD 3:1):  $\delta$  = 1,76 ppm (s, CH<sub>3</sub>, an C22).

#### Beispiel 2

##### C22-Äthyl- $\beta$ -methyldigoxin

2,4 g  $\beta$ -Methyldigoxin, in 24 ml Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst, werden mit 0,84 ml Äthyljodid und 252 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) wie unter Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Kristallisation des Chloroformextraktes der wässrigen Phase der multiplikativen Verteilung aus Chloroform-Methanol-Äther erhält man 1,2 g C22-Äthyl- $\beta$ -methyldigoxin.

Schmelzpunkt: 282–287°C.

#### Beispiel 3

##### C22-Methyl- $\alpha$ -methyldigoxin

2,4 g  $\alpha$ -Methyldigoxin, in 35 ml Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst, werden mit 0,84 ml Methyljodid und 252 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) wie unter Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Kristallisation aus Chloroform-Methanol-Äther erhält man 1,57 g C22-Methyl- $\alpha$ -methyldigoxin.

Schmelzpunkt: 272–276°C.

NMR-Spektrum (DDMSO-CD<sub>3</sub>COOD 3:1):  $\delta$  = 1,81 ppm (s, CH<sub>3</sub> an C-22).

Allen NMR-Spektren der C22-Alkyl-methyldigoxine gemeinsam ist das Verschwinden des charakteristischen Signals des Protons am C22 ( $\delta$ ≈5,9 ppm).

#### Beispiel 4

##### C22-Isopropyl- $\beta$ -methyldigoxin

1,6 g  $\beta$ -Methyldigoxin, in 16 ml Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst, werden mit 1,2 ml Isopropyljodid und 192 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) wie unter Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan-Essigester 3:1 über eine Cellulosesäule (mit Formamid imprägniert) aufgetrennt. Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen liefern nach Kristallisation aus Chloroform-Methanol-Äther 430 mg C22-Isopropyl- $\beta$ -methyldigoxin.

Schmelzpunkt: 168–171°C.

#### Beispiel 5

##### C22-Allyl- $\beta$ -methyldigoxin

2 g  $\beta$ -Methyldigoxin, in 20 ml Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst, werden mit 2,6 ml Allylbromid versetzt. Unter Röhren bei Raumtemperatur werden 210 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) innerhalb 15 Min. portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch weitere 5 Min. gerührt, mit 100 ml Chloroform verdünnt, über Aluminium-oxid filtriert, mit Chloroform-Methanol 1:1 nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird mit Tetrachlorkohlenstoff-Essigester (50–95%) über Kieselgel fraktioniert. Die Fraktionen mit 80–90% Essigester liefern nach Kristallisation aus Chloroform-Methanol-Äther 560 mg C22-Allyl- $\beta$ -methyldigoxin.

Schmelzpunkt: 243–247°C.

#### Beispiel 6

##### C22-Epoxypropyl- $\beta$ -methyldigoxin

4 g  $\beta$ -Methyldigoxin, in 40 ml Dimethylacetamid gelöst, werden mit 6 ml Epichlorhydrin und 420 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) wie unter Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt kommt zur multiplikativen Verteilung mit dem Phasengemisch Tetrachlorkohlenstoff-Essigester-Methanol-Wasser 3:1:2:2. Nach Einen gen der organischen Phase und Kristallisation aus Chloroform-Methanol-Äther erhält man 480 mg C22-Epoxypropyl- $\beta$ -methyldigoxin.

Schmelzpunkt: 158–162°C.

#### Beispiel 7

##### C22-n-Butyl- $\beta$ -methyldigoxin

1,6 g  $\beta$ -Methyldigoxin, in 16 ml Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst, werden mit 1,4 ml n-Butyljodid und 192 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) wie unter Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Tetrachlorkohlenstoff-Essigester über Kieselgel fraktioniert. Die Reaktionen mit 80–90% Essigester liefern nach Kristallisation aus Chloroform-Äther 380 mg C22-n-Butyl- $\beta$ -methyldigoxin.

Schmelzpunkt: 244–248°C.

#### Beispiel 8

##### C22-Benzyl- $\beta$ -methyldigoxin

2 g  $\beta$ -Methyldigoxin, in 20 ml Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst, werden mit 3,5 ml Benzylbromid und 210 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) wie unter Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan-Essigester 3:1 über eine Cellulosesäule (mit Formamid imprägniert) aufgetrennt. Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen liefern nach Kristallisation aus Chloroform-Äther-Petroläther 580 mg C22-Benzyl- $\beta$ -methyldigoxin.

Schmelzpunkt: 157–160°C.

#### Beispiel 9

##### C22-Isobutyl- $\alpha$ -methyldigoxin

2,4 g  $\alpha$ -Methyldigoxin, in 24 ml Dimethylacetamid gelöst, werden mit 2 ml Isobutyljodid und 290 mg Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) wie unter Beispiel 5 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan-Essigester 2:1 über eine Cellulosesäule (mit Formamid imprägniert) aufgetrennt. Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen liefern nach Kristallisation aus Chloroform-Äther-Petroläther 320 mg C22-Isobutyl- $\alpha$ -methyldigoxin.

Schmelzpunkt: 161–166°C.

*Beispiel 10*C22-Isoamyl- $\alpha$ -methyldigoxin

2,4 g  $\alpha$ -Methyldigoxin, in 24 ml Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst, werden mit 2,7 ml Isoamylbromid und 290 mg Natriumhydrid (50 Suspension in Öl) wie unter Beispiel 5 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt

wird mit Cyclohexan-Essigester 2:1 über eine Cellulosesäule (mit Formamid imprägniert) aufgetrennt. Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen liefern nach Kristallisation aus Aceton 390 mg C22-Isoamyl- $\alpha$ -methyldigoxin.  
Schmelzpunkt: 279–283°C.