

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 921523 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 921523

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D493/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.04.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.04.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.10.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.04.1991 GB 9107425

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.), 51/53, Rue du Docteur Blanche, 75016 Paris,
RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Teng, Beng-Poon, Villeneuve-lez-Avignon, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Menetelmä ginkgolidi B:n valmistamiseksi ginkgolidi C:stä
Förfarande för framställning av ginkgolid B från ginkgolid C**

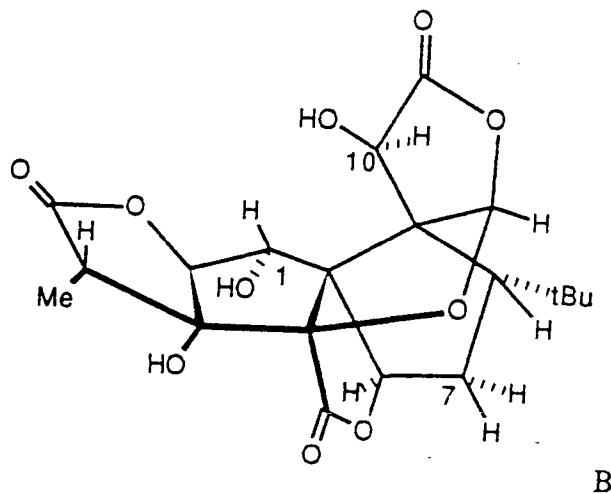
Menetelmä ginkgolidi B:n valmistamiseksi ginkgolidi C:stä. -
Förfarande för framställning av ginkgolid B från ginkgolid C.

Keksinnön kohteena on menetelmä ginkgolidi B:n valmistamiseksi ginkgolidi C:stä ja näin saatu ginkgolidi B.

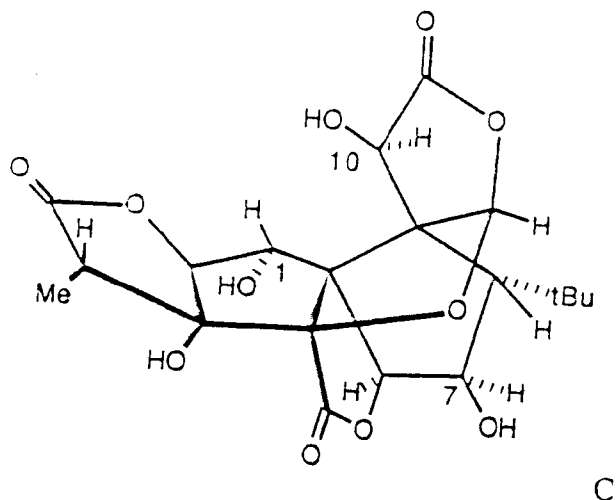
Ginkgolidit B ja C ovat diterpeenilaktoneja, jotka eristetään ginkgo biloba-puun lehdistä ja juurista yleensä samanlaisissa suhteissa (nämä suhteet vaihtelevat riippuen materiaalista ja sen alkuperästä ja myös käytetystä uuttomenetelmästä).

Ginkgolidi B:n on havaittu olevan tehokas PAF-aseteetterin inhibiittori (vrt. esimerkiksi US-patentti 4 734 280), kun taas ginkgolidi C ei tässä suhteessa ole yhtä aktiivinen. Koska ginkgolideja uutetaan yleensä vertailukelpoiset määrät, oli mielenkiintoista muuntaa ginkgolidi C ginkgolidi B:ksi, etenkin, kun hinnattomasta tuotteesta lähteminen tekee muuntoprosessin ehdottomasti uuttamista halvemmaksi.

Keksintö tuo esiin menetelmän valmistaa ginkgolidi B:tä, jolla on kaava B



ginkgolidi C:stä, jolla on kaava C



joka menetelmä käsittää seuraavat neljä peräkkäistä vaihetta:

- suojataan ginkgolidi C:n 10-hydroksiryhmä muuntamalla alkyyliesteriksi, jolloin reaktio suoritetaan dimetyyliformamidissa 15 - 50°C lämpötilassa 4 - 10 tunnin aikana;
- aktivoidaan saadun 10-suojatun ginkgolidi C:n 7-hydroksiryhmä muuntamalla (R)tiokarobnyyliesteriksi, jossa R on fenoksiryhmä, yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla substituoitu fenoksiryhmä tai imidatsolyyliryhmä, käsittelemällä se vastaavasti aktivointiaineella, joka on valittu fenyyliitiokarbonaatista, jolloin fenyyliiryhmä on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, ja 1,1'-tiokarbonyylidi-imidatsolistista, joka aktivointi suoritetaan emäksisissä olosuhteissa 0 - 40°C lämpötilassa 1 - 24 tunnin aikana;
- poistetaan happi saadun 10-suojatun 7-aktivoidun ginkgolidi C:n 7-aktivoidusta ryhmästä käsittelemällä se tributyyli-tinahydridillä tai tris-(trimetyylisilyyli)silaanilla aproottisessa liuottimessa vapaita radikaaleja muodostavan aineen läsnäollessa, jolloin reaktio suoritetaan 70 - 110°C lämpötilassa 15 minuutin - 3 tunnin aikana inertissä kaasukehässä, ja

- lohkaistaan suojaryhmä, jolloin saadaan 10-hydroksiryhmä edellä 10-suojatusta ginkgolidi B:stä.

Ensimmäisessä vaiheessa voidaan ginkgolidi C:n C-10 hydroksiryhmä suojata mieluummin asetyyli-, n-butyryyli- tai n-valeryyliesterinä, jolloin tämän muuntamisen suojaryhmä on vastaavasti etikkahappoanhydridi, n-voihappoanhydridi ja n-valeriaanahappoanhydridi. Reaktio suoritetaan mieluummin 20 - 40°C:ssa 7 - 9 tunnin aikana.

Keksinnön mukaisen menetelmän toinen vaihe on ginkgolidi C:n 7-hydroksiryhmän aktivointi. Tämä 7-hydroksiryhmä muunnetaan (R)tiokarbonyyliesteriksi, jossa R on mieluummin fenoksi-, 2,4,6-trikloorifenoksi-, pentafluorifenoksi- tai imidatsolyyli-ryhmä, käsittelemällä se 1 - 3 ekvivalentilla aktivointiainetta, joka on vastaavasti valittu fenyyliklooritionoformaatista, 2,4,6-trikloorifenyyliklooritionoformaatista, pentafluorifenyyliklooritionoformaatista ja 1,1'-tiokarbonyylidiimidatsolistista. Reaktio suoritetaan mieluummin liuottimien seoksessa, jossa on ainakin pyridiiniä (1 - 90 tilavuus-%), tai asetonitriilissä, joka sisältää 2 - 4 ekvivalenttia 4-(dimetyyliamino)pyridiiniä.

Kolmannessa vaiheessa suoritetaan hapen poistaminen 7-aktivoidusta ryhmästä mieluummin sopivassa liuottimessa, joka on valittu asetonitriilistä, bentseenistä, tolueenista tai näiden seoksista, vapaita radikaaleja muodostavan aineen läsnäollessa, joka on valittu α,α' -atsoisobutyronitriilistä ja ter-butyylhydroperoksidista. 2 - 4 ekvivalenttia tributyyliitinahydridiä tai tris(trimetyylisilyyli)silaania sopivissa liuottimissa voidaan käyttää määrinä, joissa johdos on liukeneva, kun mukana on 0,01 - 0,1 ekvivalenttia vapaita radikaaleja muodostavaa ainetta. Inertti kaasukehä voi olla tyypestä tai argonista.

Keksinnön mukaisen menetelmän neljännessä vaiheessa voidaan 10-

suojarahmä lohkaista millä tahansa tavanomaisella menetelmällä, kuten esimerkiksi käsittelemällä väkevällä ammoniakiliuoksella; koska laktonirenkaat avautuvat emäksisissä olosuhteissa, tämän jälkeen tulee tehdä happameksi pH-arvoon alle pH 3 ylimääräisen ammoniakkin poistamiseksi ja jotta laktonirenkaat pysyisivät suljettuina. Eräissä tapauksissa ei ole tarpeen suorittaa tätä vaihetta erillisenä vaiheena, koska haluttu lohkaaminen voi tapahtua käytetyissä kolmannen vaiheen olosuhteissa: Kun hapen poistaminen suoritetaan käyttämällä hivenmäärä 4-(dimetyyliamino)pyridiiniä (DMAP), saadaan ilman suojausta oleva ginkgolidi B suoraan tarvitsematta suorittaa suojauksenpoistovaihetta.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksinnön mukaisen menetelmän eri vaiheita.

ESIMERKKI 1:

Vaihe 1: Ginkgolidi C:n C-10 alkyyliesterin valmistaminen

Jäljempänä kuvattu esimerkki on annettu ginkgolidi C:n C-10 asetaatin valmistamiseksi. Muut alkyyliesterit saadaan samoissa olosuhteissa.

4,40 g (10 mM) ginkgolidi C:tä liuotettiin 20 ml:aan dimetyyli-formamidia (DMF) 250 ml:n pyöreäpohjaisessa kolvissa. Lisättiin 3,77 ml (40 mM) etikkahappoanhydridiä ja seosta sekoitettiin yön yli (16 tuntia) huoneen lämpötilassa. Reaktion loppuun tapahtuminen tarkistettiin HPLC:lla. Sen jälkeen lisättiin 10 ml etanolia ja seos haihdutettiin lähes kuiviin alipaineessa (< 25 mmHg, <333 pascalia) pyöröhaihduttimessa 50°C vesihauhteella. Jäljelle jäänyt DMF poistettiin lisäämällä tolueenia ja haihduttamalla noin 90°C:ssa alipaineessa. Tämä toimenpide voidaan suorittaa useita kertoja, jotta varmistuttaisiin kaiken DMF:n poistumisesta. Saatu jäännös liuotettiin 20 ml:aan etyyliasetaattia ja saatu liuos lisättiin tipottain ja koko ajan

sekoittaen dekantterilasiin, joka sisälsi 100 ml n-heptaania (tai n-heksaania tai petrolieetteriä). Asetaatti saostui hiutaleina, jotka voidaan erottaa suodattamalla sintratulla lasisuodattimella (huokoisuus 4) ja kuivata tyhjöuunissa, jolloin saadaan 4,30 g (90 %) tuotetta.

Vastaavat C-10 butyraatti ja C-10 valeraatti valmistettiin edellä kuvatuissa olosuhteissa kuitenkin käyttämällä etikka-happoanhydridin asemesta vastaavasti n-voihappoanhydridiä ja n-valeriaanahappoanhydridiä (saannot: 4,44 g C-10 butyraattia (87 %) ja 4,88 g C-10 valeraattia (93 %)).

ESIMERKKI 2:

Vaihe 2: ginkgolidi C:n C-10 asetaatin C-7 fenoksitiokarbonyyliesterin valmistaminen, jossa fenoksiryhmä on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla.

Esimerkki kuvaa substituoimattoman fenoksiryhmän valmistamista. Toimintaolosuhteet ovat samat muunnettaessa fenoksitiokarbonyyliesteriksi, jossa fenoksi on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla.

482 mg (1 mM) ginkgolidi C:n C-10 asetaattia ja 490 mg (4 mM) 4-diemtyyliaminopyridiiniä (DMAP) liuotettiin 9,6 ml:aan asetonitriiliä. Sen jälkeen lisättiin 276,6 µl (2 mM) fenyyliklooritionokarbonaattia ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Reaktion loppuun tapahtuminen tarkistettiin HPLC:lla. Tämän jälkeen lisättiin 20 ml tolueenia ja liuos suodatettiin 10 g silikageelin läpi (Merck 7734). Tämä poisti DMAP:n, joka oli absorboitunut silikageelille. Eluointia varten lisättiin 20 ml tolueeni/asetonitriiliä (7/3). Suodos haihdutettiin lähes kuiviin ja tuote saostettiin lisäämällä 40 ml n-heksaania (tai n-heptaania tai petrolieetteriä). Sakka erotettiin suodattamalla lasisintterillä G4 ja kuivattiin tyhjöuunissa ympäristön lämpötilassa, jolloin tuotetta saatiin 405 mg (66 %).

Vastaavat ginkgolidi C:n C-10 asetaatin C-7 2,4,6-trikloori- ja pentalfluori-fenoksitiokarbonyyliesterit valmistettiin edellä kuvatuissa olosuhteissa käyttämällä kuitenkin fenyyliklooritio-karbonaatin asemesta vastaavasti 2,4,6-trikloorifenyyliklooritioformaattia ja pentafluorifenyyliklooritioformaattia (saannot: vastaavasti 512 mg (71 %) ja 475 mg (67 %).

ESIMERKKI 3:

Vaihe 2: Ginkgolidi C:n C-10 asetaatin C-7 fenoksitiokarbonyyliesterin valmistaminen (vaihtoehtoinen menetelmä)

1446 mg (3mM) ginkgolidi C:n C-10 asetaattia liuotettiin 6 ml:aan pyridiini:kloroformi-seosta (8:2 tilavuudesta). Lisättiin 0,83 ml (2 ekvivalenttia) fenyyllitio-karbonaattia ja seosta sekoitettiin (tai käsiteltiin ultraäänillä), kunnes keltainen sakka oli liuennut. Liuosta seisotettiin ympäristön lämpötilassa, kunnes TLC ei enää antanut merkkejä ginkgolidi C-asetaatista (2 - 16 tuntia). Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin 18 ml tolueenia ja liuos suodatettiin silikageelikerroksen (10 g) läpi. Tuote eluoitiin 100 ml:lla tolueeni:asetoni-seosta (7:3 tilavuudesta). Tämä poisti tuotteesta punaisen värin. Suodos haihdutettiin lähes kuiviin ja viskoo-sinen neste liuotettiin uudelleen 5 - 10 ml:aan tolueenia. Tämä liuos lisättiin tipottain ja sekoittaen 100 ml:aan n-heksaania, jolloin saatiin hiutalemaista nahanväristä sakkaa. Tuote erotettiin suodattamalla, pestiin 10 ml:lla n-heksaania ja kuivat-tiin alipaineessa ympäristön lämpötilassa, jolloin saatiin 1,07 g epäpuhtaan valkoista tuotetta (58 %).

ESIMERKKI 4:

Vaihe 2: ginkgolidi C:n C-10 valeraatin C-7 imidatsolyylitio-karbonyyliesterin valmistaminen

524 mg (1 mM) ginkgolidi C:n C-10 valeraattia ja 244 mg (2 mM) 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) liuotettiin 10 ml:aan aseto-

nitriiliä. Tämän jälkeen lisättiin 356 mg (2 mM) 1,1'-tiokarbonyyliidi-imidatsolia ja seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktion loppuun tapahtuminen tarkistettiin HPLC:lla. Sen jälkeen lisättiin 15 ml tolueenia ja liuos suodatettiin silikageelin läpi (10 g, Merck 7734). Tämä toimenpide poisti DMAP:n, joka oli absorboitunut silikageeliin. Eluointia varten lisättiin 25 ml tolueeni/asetonitriiliseosta (7/3). Suodos haihdutettiin lähes kuiviin ja tuote saostettiin lisäämällä 45 ml n-heksaania (tai n-heptaania tai petrolieetteriä). Sakka erotettiin suodattamalla G4 lasisintterillä ja kuivattiin tyhjiössä ympäristön lämpötilassa, jolloin tuotetta saatiin 457 mg (72 %).

ESIMERKKI 5:

Vaihe 3: ginkgolidi C:n C-10 asetaatin C-7 2,4,6-trikloorifenoksiteiokarbonyyliesterin reaktio tributyyliitinahydridin kanssa

360 mg (0,5 mM) ginkgolidi C:n C-10 asetaatin C-7 2,4,6-trikloorifenoksiteiokarbonyyliesteriä ja 2,5 mg α,α' -atsoisobutyronitriiliä (AIBN) liuotettiin 35 ml:aan asetonitriiliä 100 ml:n puristepullossa, joka oli varustettu teflonilla vuoratulla alumiinisella septumihatulla. Liuos huudeltiin argonilla ja lisättiin 0,54 ml (2 mM) tributyyliitinahydridiä. Pullo puristettiin kiinni ja lämmitettiin 75°C:een 4 tunniksi öljyhautteessa. Seos analysoitiin HPLC:lla; saatiin 191 mg ginkgolidi B:n C-10 asetaattia (saanto 82 %).

ESIMERKKI 6:

Vaihe 3: ginkgolidi C:n C-10 valeraatin C-7 imidatsolyyliitiokarbonyyliesterin reaktio tris(trimetyylisilyyli)silaanin kanssa

Reaktio suoritetaan samoissa olosuhteissa kuin mitä on kuvattu esimerkissä 5 saattamalla ginkgolidi C:n C-10 valeraatin C-7

imidatsolyyliitiokarbonyyliesteri (191 mg, 0,03 mM) reagoimaan tris(trimetyylisilyyli)silaanin kanssa tributyyliitinahydridin asemesta. Saatiin 119 mg ginkgolidi B:n C-10 valeraattia (saanto 78 %).

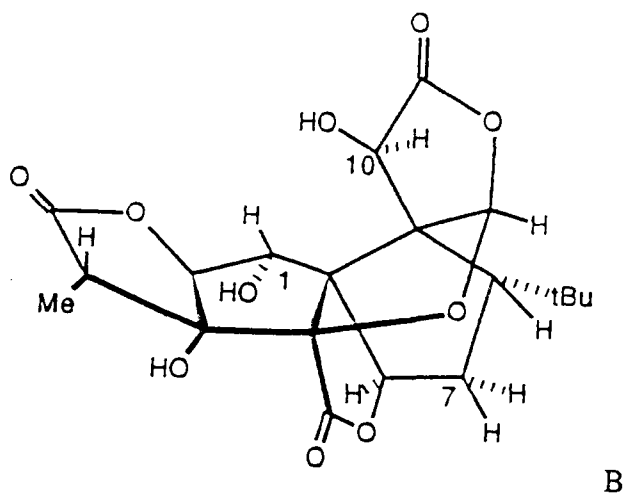
ESIMERKKI 7:

Vaihe 4: Suojausryhmän poisto ginkgolidi B:n C-10 asetaatista

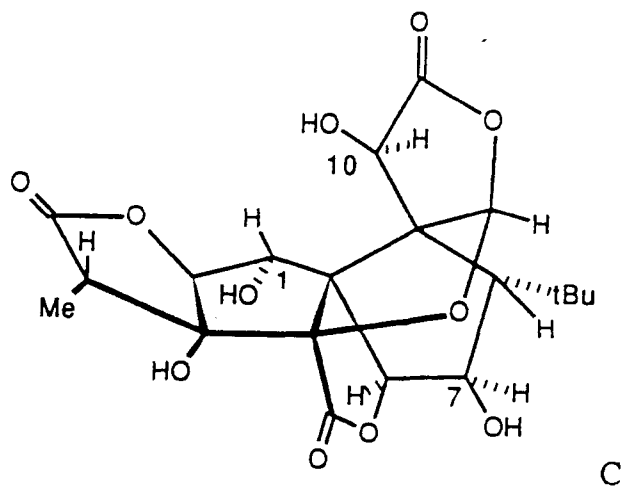
Esimerkissä 5 saatuun reaktioseokseen lisättiin tippa 30-prosenttista ammoniakkiliuosta. Tehtiin suolahapolla happameksi pH-arvoon 3, jolloin saatiin 130 mg ginkgolidi B:tä (saanto 77 %).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa ginkgolidi B:tä, jolla on kaava B



ginkgolidi C:stä, jolla on kaava C



t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää seuraavat neljä peräkkäistä vaihetta:

- suojataan ginkgolidi C:n 10-hydroksiryhmä muuntamalla alkyyliesteriksi, jolloin reaktio suoritetaan dimetyyliformamidissa 15 - 50°C lämpötilassa 4 - 10 tunnin aikana;

- aktivoidaan saadun 10-suojatun ginkgolidi C:n 7-hydroksiryhmä muuntamalla (R)tiokarbonyyliesteriksi, jossa R on fenoksi-, yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla substituoitu fenoksi-ryhmä tai imidatsolyyliryhmä, käsittelemällä se vastaavasti aktivointiaineella, joka on valittu fenyyliitiokarbonaatista, jolloin fenyyliiryhmä on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, ja 1,1'-tiokarbonyylidi-imidatsolistista, jolloin aktivointi suoritetaan emäksisissä olosuhteissa 0 - 40°C lämpötilassa 1 - 24 tunnin aikana;
- poistetaan happi saadun 10-suojatun 7-aktivoidun ginkgolidi C:n 7-aktivoidusta ryhmästä käsittelemällä se tributyyli-tinahydridillä tai tris(trimetyylisilyyli)silaanilla aproottisessa liuotuksessa vapaita radikaaleja muodostavan yhdisteen läsnäollessa, jolloin reaktio suoritetaan 70 - 110°C lämpötilassa 15 minuutin - 3 tunnin aikana inertissä kaasukehässä ja
- lohkaistaan suojaryhmä, jolloin saadaan 10-hydroksiryhmä edellä 10-suojatusta ginkgolidi B:stä. *NH₄OH*

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että C-10 hydroksiryhmä on suojattu asetyyli-, n-butyryyli- tai n-valeryyliesterinä, jolloin tähän muuntamiseen käytetty suojaryhmä on vastaavasti etikkahappoanhydridi, n-voihappoanhydridi ja valeriaanahappoanhydridi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ensimmäinen vaihe suoritetaan 20 - 40°C lämpötilassa 7 - 9 tunnin aikana.

4. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ginkgolidi C:n 7-hydroksiryhmä muunnetaan (R)tiokarbonyyliesteriksi, jossa R on fenoksi-, 2,4,6-trikloorifenoksi-, pentafluorifenoksi- tai imidatsolyyliryhmä, käsittelemällä se 1 - 3 ekvivalentilla aktivointiainetta, joka on valittu vastaavasti fenyyliklooritionoformaatista, 2,4,6-trikloorifenyyliklooritionoformaatista, pentafluor-

rifenyyliklooritionoformaatista ja 1,1'-tiokarbonyylidiimidatsolista.

5. Patenttivaatimusten 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toinen vaihe suoritetaan liuotinseoksessa, joka sisältää ainakin pyridiiniä (1 - 90 tilavuus-%), tai asetonitriilissä, jossa on 2 - 4 ekvivalenttia 4-(dimetyyli-amino)pyridiiniä.

6. Patenttivaatimusten 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kolmas vaihe suoritetaan liuottimissa, jotka on valittu asetonitriilistä, bentseenistä, tolueenista ja näiden seoksista.

7. Patenttivaatimusten 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään 2 - 4 ekvivalenttia tributyy-litinahydridiä tai tris(trimetyylisilyyli)silaania vapaita radikaaleja muodostavan aineen läsnäollessa, joka on valittu α,α' -atsa-isobutyronitriilistä ja ter-butyylihydroperoksidista.

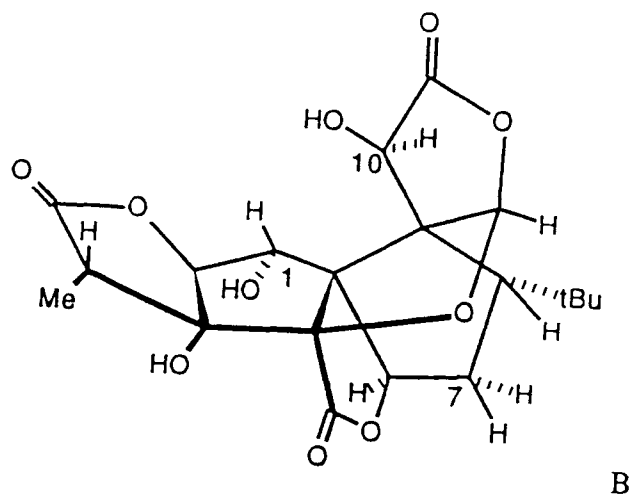
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että inertti kaasukehä muodostuu tpestä tai argonista.

9. Patenttivaatimusten 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 10-suojaryhmän lohkaiseminen suoritetaan väkevän ammoniakkiuoksen läsnäollessa, mitä seuraa happamek-siteko, jotta laktonirenkaat pysyisivät suljettuina.

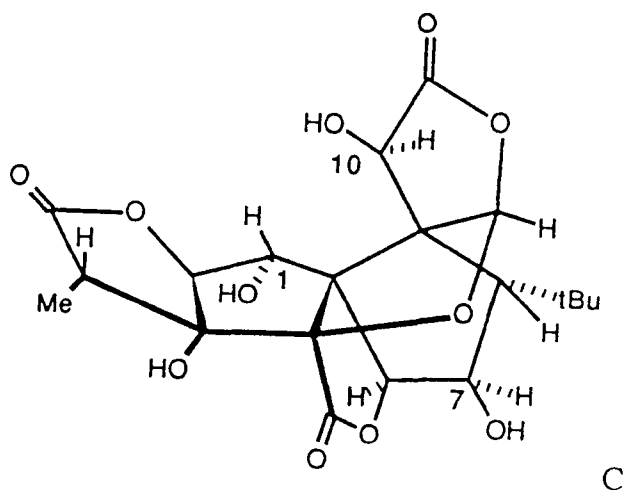
10. Ginkgolidi B, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukaisesti.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ginkgolid B med formeln B



från ginkgolid C
med formeln C



k ä n n e t e c k n a t av, att förfarandet omfattar de följande fyra successiva stegen att:

- skydda ginkgolid C:s 10-hydroxigrupp genom omvandling till en alkylester, varvid reaktionen utförs i dimetylformamid vid en temperatur av 15 - 50°C under 4 - 10 timmars tid.

- aktivera den erhållna 10-skyddade ginkgoliden C:s 7-hydroxi-grupp genom omvandling till (R)tiokarbonylester, där R är en fenoxigrupp, en med en eller flera halogenatomer substituerad fenoxigrupp, eller imidazolylgruppen, genom att analogt behandla den med ett aktiverande medel valt från ett fenyltiokarbonat, varvid fenylgruppen valbart substitueras med en eller flera halogenatomer, och 1,1'-tiokarbonyldiimidazol, varvid aktivering utförs under basiska betingelser vid 0 - 40°C under 1 - 24 timmars tid;
- avlägsna syret från den 7-aktiverade gruppen i den erhållna 10-skyddade 7-aktiverade ginkgoliden C genom att behandla den med tributyltennhydrid eller tris(trimetylsilyl)silan i ett aprotiskt lösningsmedel i närvaro av en fria radikaler bildande förening, varvid reaktionen utförs vid 70 - 110°C under 15 min - 3 timmars tid i en inert gasatmosfär, och
- avspjälka skyddsgruppen för att erhålla 10-hydroxigruppen från den ovan 10-skyddade ginkgoliden B.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av, att C-10 hydroxigruppen skyddas som en acetyl-, n-butyryl- eller n-valerylester, varvid den för denna omvandling använda skyddsgruppen analogt är ättiksyraanhydrid, n-smörsyraanhydrid och valeriansyraanhydrid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av, att det första steget genomförs vid en temperatur av 20 - 40°C under 7 - 10 timmars tid.

4. Förfarande enligt patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av, att ginkgoliden C:s 7-hydroxigrupp omvandlas till en (R)tiokarbonylester, där R är fenoxi-, fenoxi-2,4,6-triklorfenoxi, pentafluorfenoxi- eller imidazolylgruppen, genom att behandla den med 1 - 3 ekvivalenter av ett aktiverande medel valt analogt från fenylklortionoformat, 2,4,6-triklorfenylklortionoformat, pentafluortionoformat och 1,1'-tiokarbonyldiimidazol.

5. Förfarande enligt patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k -
n a t av, att det andra steget utförs i en lösningsmedels-
blandning innehållande åtminstone pyridin (1 - 90 volym-%), el-
ler i acetonitril innehållande 2 - 4 ekvivalenter av 4-(dime-
tylamino)pyridin.
6. Förfarande enligt patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k -
n a t av, att det tredje steget utförs i lösningsmedel valda
från acetonitril, benzen, toluen och blandningar av dessa.
7. Förfarande enligt patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k -
n a t av, att 2 - 4 ekvivalenter tributyltennhydrid eller
tris(trimetylsilyl)silan användes i närvaro av ett fria radika-
ler bildande medel valt från , -atsa-isobutyronitril och
ter-butylhydroperoxid.
8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t
av, att den inerta gasatmosfären är en kväve- eller argon-
atmosfär.
9. Förfarande enligt patentkraven 1 - 8, k ä n n e t e c k -
n a t av, att den 10-skyddande gruppens avspjälkning utförs i
närvaro av koncentrerad ammoniaklösning och åtföljes av syr-
sättning för att hålla laktonringarna slutna.
10. Ginkgolid B, k ä n n e t e c k n a d av, att den fram-
ställtts enligt något av patentkraven 1 - 9.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Liebig's Annalen der Chemie vol. 1. (1991) s. 81-83

Journal of Chemical Society C. (1967) s. 2201-2206

11.08.92

Om.

Allekirjoitus