



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5785/85

(51) Int.Cl.5

C 07 D 311/92

(22) Indleveringsdag: 13 dec 1985

C 07 D 405/12

(41) Alm. tilgængelig: 15 jun 1986

/(C 07 D 405/12,

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 20 sep 1993

C 07 D 211:00,

(86) International ansøgning nr.: -

C 07 D 311:00)

(30) Prioritet: 14 dec 1984 US 681779

(73) Patenthaver: *HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED; Route 202-206 North; Somerville,
New Jersey 08876, US

(72) Opfinder: Raymond W. *Kosley Jr.; US, Robert J. *Cherill; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Aminoacyllabdaner, fremgangsmåde til deres fremstilling samt deres anvendelse til fremstilling af lægemidler

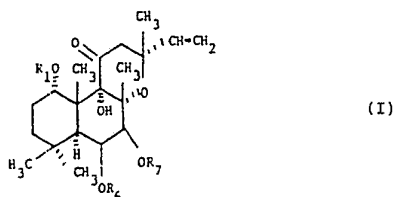
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4476140

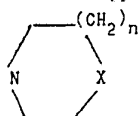
(57) Sammendrag:

5785-85

Aminoacyllabdaner med formlen



hvor R_1 betyder $R_2R_3NCHRCO$, hvor R_2 betyder hydrogen, lavere alkyl eller benzyl, R_3 betyder hydrogen eller lavere alkyl, og R_4 betyder hydrogen, lavere alkyl eller benzyl, eller R_2 og R_3 sammen med det nitrogenatom, som de er knyttet til, danner en gruppe med formlen



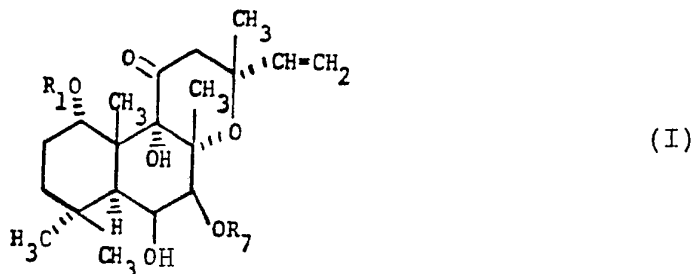
fortsættes

hvor X betyder CO, O, S, SO, SO₂, en gruppe med formelen CHR₉, hvor R₉ betyder hydrogen, lavere alkyl eller en gruppe med formelen OR₁₀, hvor R₁₀ betyder hydrogen eller COR₁₁, hvor R₁₁ betyder lavere alkyl, eller en gruppe med formelen NR₁₂, hvor R₁₂ betyder lavere alkyl, n er 0 eller 1, R₆ betyder hydrogen eller en gruppe med formelen R₅CO, hvor R₅ betyder hydrogen eller lavere alkyl, R₇ betyder hydrogen eller en gruppe med formelen R₈CO, hvor R₈ betyder hydrogen eller lavere alkyl, og R₆ og R₇ tilsammen danner en gruppe med formelen CO eller SO, samt de optiske og geometriske isomere deraf eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, kan fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne (I) er anvendelige som lægemidler, idet de virker ved at sænke det intraokulære tryk.

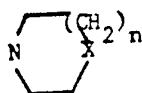
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte aminoacyllabdaner med formlen

5



- 10 hvor R_1 betyder $R_2R_3NCHR_4CO$, hvor R_2 betyder hydrogen, lavere alkyl eller benzyl, R_3 betyder hydrogen eller lavere alkyl, og R_4 betyder hydrogen, lavere alkyl eller benzyl, eller R_2 og R_3 sammen med det nitrogenatom, som de er knyttet til, danner en gruppe med formlen

15



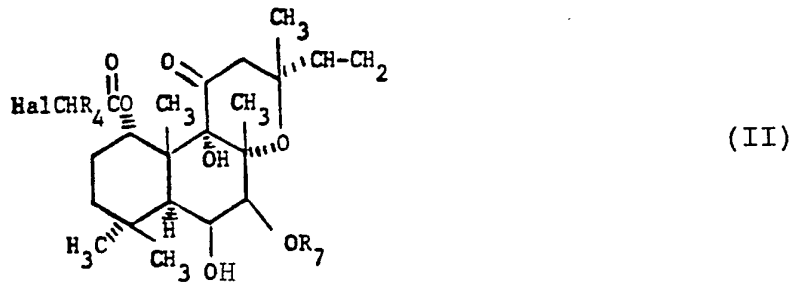
- hvor X betyder O, S eller en gruppe med formlen CHR_9 , hvor R_9 betyder hydrogen, lavere alkyl eller hydroxy, eller X
- 20 betyder en gruppe med formlen NR_{12} , hvor R_{12} betyder lavere alkyl, n er 1 eller 0, R_7 betyder hydrogen eller en gruppe med formlen R_8CO , hvor R_8 betyder hydrogen eller lavere alkyl, samt optiske og geometriske isomere deraf eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.
- 25 Disse forbindelser er anvendelige til sænkning af intraoculært tryk, alene eller sammen med indifferente adjuvanter.

- Den foreliggende opfindelse angår desuden en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formel
- 30 (I). Denne fremgangsmåde er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 8 angivne.

- Opfindelsen angår endvidere et farmaceutisk præparat, som er ejendommeligt ved, at det som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse med formel (I) sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer, og den angår endelig anvendelsen af
- 35

forbindelserne med formel (I) til fremstilling af et lægemiddel, der virker ved at sænke det intraoculære tryk.

Anvendelige som mellemprodukter til fremstilling af
aminoacyllabdanerne ifølge opfindelsen er hidtil ukendte
5 forbindelser med formel (II)



10

hvor R₄ og R₇ har de ovenfor anførte betydninger, og Hal
betyder chlor eller brom, eller de optiske og geometriske
15 isomere deraf.

Der foretrækkes en forbindelse med formlen (II),
hvor Hal betyder brom.

Som anført i beskrivelsen og i kravene refererer udtrykket "alkyl" til en ligekædet carbonhydridgruppe, der ikke er umættet, og som har 1-8 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 2-methylpropyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-hexyl, 4-heptyl og 2-octyl. Udtrykket "alkanol" refererer til en forbindelse dannet ved forening af en alkylgruppe med en hydroxygruppe. Eksempler på alkanoler er methanol, ethanol, 1- og 2-propanol, 1,2-dimethylethanol, hexanol og octanol. Udtrykket "alkansyre" refererer til en forbindelse dannet ved forening af en carboxylgruppe med et hydrogenatom eller en alkylgruppe. Eksempler på alkansyrer er myresyre, eddikesyre, propansyre, 2,2-dimethyleddikesyre og octansyre. Udtrykket "halogen" refererer til et af atomerne fluor, chlor, brom eller iod. Udtrykket "alkanoyl" refererer til en gruppe dannet ved fjernelsen af hydroxylfunktionen fra en alkansyre. Eksempler på alkanoylgrupper er formyl, acetyl, propionyl, 2,2-dimethylacetyl, hexanoyl og octanoyl. Udtrykket "lavere" som anvendt i forbindelse med en hvilken

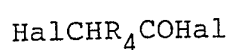
som helst af de ovenfor anførte grupper refererer til en gruppe med et carbonskelet indeholdende højst 6 carbonatomer.

I de her viste formler er de forskellige substituent-ter illustreret som knyttet til labdankernen med en af de følgende to angivelser: en ubrudt linie (-), der indikerer en substituent, der er i β -orientering (dvs. over molekylets plan) og en stiplet linie ($\equiv$), der indikerer en substituent der er i α -orientering (dvs. under molekylets plan). Formlerne er alle angivet således, at de viser forbindelserne i deres absolutte stereokemiske konfiguration. Eftersom udgangsmaterialerne, der har en labdankerne, er naturligt forekommende eller hidrører fra naturligt forekommende materialer, har de såvel som slutprodukterne en labdankerne, der eksisterer i den eneste absolutte konfiguration, der er afbildet her. Fremgangsmåderne ifølge opfindelsen skal imidlertid også gælde for fremstillingen af labdaner på racemform.

Foruden de optiske centre i labdankernen kan substituentterne på denne også indeholde chirale centre, der bidrager til de her omhandlede forbindelsers optiske egenskaber og muliggør opløsning deraf på gængse måder, f.eks. ved brug af optisk aktive syrer. Den foreliggende opfindelse omfatter alle optiske isomere og racemformer af forbindelserne ifølge opfindelsen, hvor sådanne forbindelser har chirale centre foruden de i labdankernen.

De her omhandlede aminoacyllabdaner fremstilles ved de i nedenstående reaktionsskema viste fremgangsmåder.

Til fremstilling af en aminoacyllabdan med formlen (IV), hvor R_7 betyder alkanoyl, acyleres en 1-hydroxylabdan med formlen (III), hvor R_7 betyder alkanoyl, med et halogenalkylcarbonylhalogenid med formlen



(VIII)

hvor R_4 og Hal har de ovenfor anførte betydninger, til frem-

0

stilling af en 1-halogenalkanoyloxylabdan med formlen (II),
som kondenseres med en amin med formlen



5

til dannelse af forbindelsen (IV).

Acyleringen af hydroxylabdanen (III) gennemføres let
ved at behandle hydroxylabdanen (III) med halogen-lavere
alkylcarbonylhalogenidet (VIII), såsom brom-lavere alkyl-
10 carbonylbromid eller chlor-lavere alkylcarbonylchlorid,
fortrinsvis brom-lavere alkylcarbonylbromid, i et haloge-
neret carbonhydrid i nærværelse af en tertiær amin. Eksemp-
ler på halogenerede carbonhydrider er dichlormethan, tri-
chlormethan, 1,1- og 1,2-dichlormethan og 1,1- og 1,2-di-
15 chlorethan. Som halogeneret carbonhydrid foretrækkes der
dichlormethan. Eksempler på tertiære aminer er 4-dimethyl-
aminopyridin og N,N-dimethylanilin. Som amin foretrækkes
der N,N-dimethylanilin. Selv om temperaturen, ved hvilken
acyleringen gennemføres, ikke er strengt kritisk, fore-
20 trækkes det at gennemføre reaktionen ved en temperatur i
området fra ca. 0°C til ca. 50°C. Det foretrækkes især at
gennemføre acyleringen ved en temperatur i området fra ca.
0°C til ca. 25°C.

Kondensationen gennemføres ved at behandle halogen-
25 -lavere alkanoyloxylabdanen med formlen (II) med den pri-
mære eller sekundære amin (IX) i et lavere alkylalkanoat
eller halogeneret carbonhydrid eller en blanding deraf.
Eksempler på lavere alkylalkanoater er methylacetat, ethyl-
acetat og ethylpropanoat. Eksempler på halogenerede car-
30 bonhydrider er dichlormethan, trichlormethan, 1,1- og 1,2-
-dichlormethan. Der foretrækkes ethylacetat og dichlorme-
than som opløsningsmidler. Kondensationen gennemføres for-
trinsvis uden tilsætning af base. Et alkalimetaltbicarbonat,
såsom lithium-, natrium- eller kaliumbicarbonat, kan imidler-
35 tid anvendes. Kondensationstemperaturen er ikke kritisk. Om-

0

dannelsen forløber let ved en temperatur i området fra ca. 0°C til ca. 50°C. Der foretrækkes en reaktionstemperatur på ca. 25°C.

5 Til fremstilling af en aminoacyllabdan med formlen (VI), der indeholder frie 6β,7β-hydroxygrupper, kan 1α,6β,7β,9α-tetrahydroxylabdanen (III), hvor R₇ betyder hydrogen, behandles med halogenalkylcarbonylhalogenidet (VIII) under reaktionsbetingelser, der i alt væsentligt er lig med de betingelser, der er anvendt i forbindelse med 10 omdannelsen af trihydroxylabdanen (III), hvor R₇ betyder lavere alkanoyl, til aminoacyllabdanen (IV), hvor R₇ betyder lavere alkanoyl.

Udgangslabdanerne til fremgangsmåderne ifølge opfindelsen, dvs. labdaner med formlen (III), hvor R₇ betyder hydrogen eller en gruppe med formlen R₈CO, hvor R₈ betyder 15 hydrogen eller lavere alkyl, er beskrevet i US patentskrift nr. 4.134.986.

Aminoacyllabdanerne ifølge opfindelsen er anvendelige til behandling af forhøjet intraoculært tryk i kraft af 20 deres evne til at reducere intraoculært tryk som bestemt ved fremgangsmåden beskrevet af J. Caprioli, et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 25, 268 (1984). Resultaterne fra bestemmelsen udtrykt som procent nedgang i tilstrømningstryk er anført i tabellen.

25

30

35

0

	<u>Forbindelse</u>	<u>Tabel</u>	<u>Nedgang i tilstrømningstryk (%)</u>
		<u>Koncentration (%)</u>	
5	7 β -acetoxy-8,13-epoxy-1 α -diethylaminoacetoxy-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on	1,0 0,1	66 30
10	7 β -acetoxy-8,13-epoxy-1 α -(morpholin-4-yl)acetoxy-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on	1,0	63
15	7 β -acetoxy-8,13-epoxy-1 α ,6 β ,9 α -trihydroxylabd-14-en-11-on (forskalin, kendt)	1,0 0,1	51 23

Reduktion af det intraoculære tryk opnås, når de her omhandlede aminoacyllabdaner indgives et individ, der har behov for en sådan behandling, som en effektiv topisk dosis i en 0,01-3,0% opløsning eller suspension. En særlig effektiv mængde er ca. tre dråber af et 1% præparat pr. dag. Det er imidlertid klart, at de specifikke behandlingsdoseringer til det enkelte individ skal justeres i overensstemmelse med de individuelle behov og en professionel bedømmelse af den person, der indgiver eller overvåger indgivelsen af den ovenfor anførte forbindelse. Det er desuden klart, at de her anførte doser kun er eksempler.

Eksempler på forbindelser ifølge opfindelsen er:

- (a) 7 β -acetoxy-1 α -(2-aminopropionyloxy)-8,13-epoxy-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on,
- (b) 7 β -acetoxy-1 α -[2-(N-benzylamino)propionyloxy]-8,13-epoxy-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on,
- (c) 7 β -acetoxy-8,13-epoxy-1 α -[2-(N-ethylamino)propionyl-oxyl]-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on,

35

- (d) 7 β -acetoxy-8,13-epoxy-1 α -[2-(N-ethylamino)-3-phenylpropionyloxy]-6 β ,9 α -dihydroxy-14-en-11-on,
(e) 8,13-epoxy-7 β -formyloxy-6 β ,9 α -dihydroxy-1 α -(dimethylaminoacetoxy)-14-en-11-on,
5 (f) 8,13-epoxy-6 β ,7 β ,9 α -trihydroxy-1 α -(dimethylaminoacetoxy)-14-en-11-on-carbonat,
(g) 8,13-epoxy-6 β ,7 β ,9 α -trihydroxy-1 α -(dimethylaminoacetoxy)-14-en-11-on-sulfit.

Aminoacyllabdanerne ifølge opfindelsen er også anvendelige til behandling af hypertension, congestiv hjer-
10 tesvigt, bronchial asthma og psoriasis.

Effektive mængder af forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives et individ på flere forskellige måder, f.eks. oralt som i kapsler eller i tabletter, parenteralt
15 i form af sterile opløsninger eller suspensioner, i nogle tilfælde intravenøst i form af sterile opløsninger eller suspensioner, og topisk i form af opløsninger, suspensioner eller salver, og med aerosolspray. Aminoacyllabdanerne ifølge opfindelsen kan, selv om de er effektive i sig selv,
20 formuleres og indgives i form af deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte for at øge opløselighed og lignende.

Foretrukne farmaceutisk acceptable additionssalte er salte af mineralsyrer, såsom hydrogenchloridsyre, svovlsyre
25 og salpetersyre, salte af monobasiske carboxylsyre, såsom eddikesyre og propionsyre, salte af dibasiske carboxylsyre, såsom maleinsyre og fumarsyre, og salte af tribasiske carboxylsyre, såsom citronsyre.

Effektive mængder af forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives oralt, f.eks. sammen med et indifferent
30 fortyndingsmiddel eller sammen med en spiselig bærer. Forbindelserne kan være indkapslet i gelatinekapsler eller presset til tabletter. Til oral terapeutisk indgivelse kan de ovenfor anførte forbindelser blandes med strækkemidler
35 og anvendes i form af tabletter, pastiller, kapsler, eliksi-

0

rer, suspensioner, siruper, oblater, tyggegummier og lignende. Præparaterne bør indeholde mindst 0,5% aktiv forbindelse men kan varieres afhængig af den specielle form og kan hensigtsmæssigt ligge mellem 4% og ca. 70% baseret på enhedens vægt. Mængden af aktiv forbindelse i en sådan sammensætning er af en sådan størrelsesorden, at der fås en passende dosering. Foretrukne sammensætninger og præparater ifølge opfindelsen fremstilles således, at en oral dosisenhedsform indeholder mellem 0,1 og 30 mg aktiv forbindelse.

10

Tabletterne, pillerne, kapslerne, pastillerne og lignende kan også indeholde bestanddele som et bindemiddel, såsom mikrokrySTALLinsk cellulose, gummitraganth eller gelatine, et strækkemiddel, såsom stivelse eller lactose, et desintegrerende middel, såsom alginsyre, majsstivelse og lignende, et smøremiddel, såsom magnesiumstearat, et gli-

demiddel, såsom kolloidt siliciumdioxid, og der kan også tilsættes et sødemiddel, såsom saccharose eller saccharin eller et smagsstof, såsom pebermyntesmagsstof, methylsalicylat eller orange smagsstof. Når dosisenhedsformen er en kapsel, kan den foruden materialer af den ovenfor nævnte type indeholde en flydende bærer, såsom en fed olie. Andre dosisenhedsformer kan indeholde andre forskellige materialer, der modificerer dosisenhedens fysiske form, såsom over-

træk. Tabletter eller piller kan således overtrækkes med sukker, shellak eller andre enteriske belægningsmidler. En sirup kan foruden de aktive forbindelser indeholde saccharose som sødemiddel og visse konserveringsmidler, farvestoffer og smagsstoffer. Materialer anvendt til fremstilling af disse forskellige sammensætninger skal være

farmaceutisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mængder.

30

Til parenteral eller topisk terapeutisk indgivelse kan de aktive forbindelser ifølge opfindelsen indarbejdes i en opløsning, suspension, salve eller creme. Disse præ-

35

0 parater bør indeholde mindst 0,01% aktiv forbindelse, men
mængden kan variere mellem 0,5 og ca. 5% baseret på vægten
deraf. Mængden af aktive forbindelser i sådanne sammensæt-
ninger er sådan, der fås en passende dosering. Fortrukne
5 sammensætninger og præparater ifølge opfindelsen fremstil-
les således, at en parenteral eller topisk dosisenhed in-
deholder 0,01 til 10 mg aktiv forbindelse.

Opløsningerne eller suspensionerne til topisk eller
parenteral indgivelse kan også indeholde komponenter som
10 et sterilt fortyndingsmiddel, såsom injektionsvand, salt-
opløsning, ikke-flygtige olier, polyethylenglycoler, gly-
cerol, propylenglycol eller andre syntetiske opløsnings-
midler, antibakterielle midler, såsom benzylalkohol eller
methylparabener, antioxidanter, såsom ascorbinsyre eller
15 natriumbisulfit, chelateringsmidler såsom ethylendiaminte-
traeddikesyre, puffere, såsom acetater, citrater eller
phosphater, samt midler til justering af tonicitet, såsom
natriumchlorid eller dextrose. Et parenteralt præparat kan
være indkapslet i ampuller eller engangssprøjter. Et topisk
20 præparat kan være indkapslet i hætteflasker beregnet til
flere doser eller dråbetællerflasker, fremstillet af glas
eller plast.

Eksempel 1

25 7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-1 α -(diethylaminoacetoxy)-6 β ,9 α -dihy-
droxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til 200 g 7 β -acetoxy-8,13-epoxy-1 α ,6 β ,9 α -trihydroxy-
labd-14-en-11-on sættes en opløsning af 0,70 ml N,N-dime-
thylanilin i 1 ml tør dichlormethan (3Å molekylarsigte).
30 Opløsningen, under nitrogen, afkøles i et isbad. Opløsnin-
gen tilsættes langsomt dråbevis en opløsning af 0,050 ml
bromacetyl bromid. Blandingen omrøres i 2 timer ved isbad-
temperatur og i 1 time ved stuetemperatur. Blandingen for-
tyndes med ethylacetat, vaskes med natriumbicarbonatopløs-

ning og vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortdampning af opløsningsmidlet giver en olie. Olien opløses i 3 ml ethylacetat. Opløsningen tilsættes 0,068 mg natriumbicarbonat og en opløsning af 0,050 ml diethylamin i 1 ml ethylacetat. Blandingen omrøres i 0,5 timer ved 80°C, får lov at afkøle til stuetemperatur og filtreres. Filtratet fortyndes med ethylacetat, vaskes med vand, mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortdampning af opløsningsmidlet giver en olie. Olien opløses i et minimalt rumfang 70/30 hexan/ethylacetat og chromatograferes på 50 g silicagel (230-400 mesh, nitroentryk, eluent: 30 x 15 ml 70/30 hexan/ethylacetat). De valgte fraktioner koncentrerer, og opløsningsmidlet bortdampes, hvorved der fås 129 mg (50,5%) produkt som en olie. Hydrochloridet udfældes/krystalliseres fra ether, hvorved produktet fås som hydrochlorid med et smeltepunkt på 160-165°C.

Analyse, beregnet for $C_{28}H_{45}NO_8 \cdot HCl$:

C = 60,04%, H = 8,28%, N = 2,50%

Fundet: C = 59,79%, H = 7,93%, N = 2,44%.

Eksempel 2

7β-Acetoxy-8,13-epoxy-1α-(dimethylaminoacetoxy)-6β,9α-dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til 100 g 7β-acetoxy-8,13-epoxy-1α,6β,9α-trihydroxylabd-14-en-11-on sættes en opløsning af 0,035 ml N,N-dimethylanilin i 1 ml tør dichlormethan. Opløsningen afkøles i et isbad. Opløsningen tilsættes langsomt dråbevis en opløsning af 0,025 ml bromacetyl bromid i 1 ml tør dichlormethan. Blandingen omrøres i 1 time ved isbadtemperatur og får lov at opvarme til stuetemperatur. Blandingen fortyndes med ethylacetat, vaskes med natriumbicarbonatopløsning, vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortdampning af opløsningsmidlet giver en olie.

0

Olien opløses i 2 ml ethylacetat. Opløsningen tilsættes 1 ml ethylacetat, som er mættet med dimethylamin (gas). Opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 15 minutter, fortyndes med ethylacetat, vaskes med natriumbicarbonatopløsning, mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortedampning af opløsningsmidlet giver en olie. Olien chromatograferes på silicagel (20 g, 230-400 mesh, eluent: 50 x 15 ml 70/30 hexan/ethylacetat). Inddampning af de valgte fraktioner giver 93 mg (76,6%) produkt som en olie, som ved til-

10

sætning af etherisk hydrogenchlorid udfælder hydrochloridet med et smeltepunkt på 156-182°C.

Analyse, beregnet for $C_{26}H_{41}NO_8 \cdot HCl$:

C = 58,69%, H = 7,96%, N = 2,63%

15

Fundet:

C = 58,55%, H = 8,06%, N = 2,56%.

Eksempel 3

7β-Acetoxy-8,13-epoxy-1α-[(pyrrolidin-1-yl)acetoxy]-6β,9α-dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

20

Til en omrørt opløsning af 100 g 7β-acetoxy-8,13-epoxy-1α,6β,9α-trihydroxylabd-14-en-11-on i 1 ml tør dichlormethan og 0,035 ml N,N-dimethylanilin ved 0°C, under nitrogen, sættes dråbevis en opløsning af 0,025 ml bromacetyl-bromid i 1 ml tør dichlormethan. Blandingen får lov at opvarme til stuetemperatur, fortyndes med ethylacetat, vaskes med natriumbicarbonatopløsning, vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningen filtreres og koncentrerer til en olie. Olien opløses i 3 ml ethylacetat og sættes til en omrørt opløsning af 0,1 g pyrrolidin i 1 ml ethylacetat. Blandingen omrøres i 0,5 timer ved stuetemperatur, fortyndes med ethylacetat, ekstraheres to gange med ethylacetat, vaskes tre gange med vand, én gang med mættet natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat, filtre-

35

0

res, og opløsningsmidlet bortdampes, hvorved der fås en olie. Olien opløses i et minimalt rumfang 70% ethylacetat/hexan, og flashchromatograferes på 50 g silicagel (230-400 mesh, 75 x 15 ml). Ved koncentrering af de valgte fraktioner fås der en olie. Olien opløses i vandfri ether, og hydrochloridet udfældes, hvorved der fås 50,5 mg (37,1%) produkt med et smeltepunkt på 148-158°C. Analyse, beregnet for $C_{28}H_{43}NO_8 \cdot HCl$:

10 Fundet: $C = 60,25\%$, $H = 7,95\%$, $N = 2,51\%$
 $C = 60,64\%$, $H = 8,29\%$, $N = 2,50\%$.

Eksempel 4

7β-Acetoxy-8,13-epoxy-1α-[(morpholin-4-yl)acetoxy]-6β,9α-dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

15 Til en omrørt opløsning af 109 mg 7β-acetoxy-8,13-epoxy-1α,6β,9α-trihydroxylabd-14-en-11-on i 1 ml tør dichlormethan indeholdende 0,038 ml dimethylanilin i et isbad sættes dråbevis en opløsning af 0,029 ml bromacetyl-bromid i 1 ml tør dichlormethan. Blandingen omrøres ved 20 isbadtemperatur i 1 time, fortyndes med ethylacetat, vaskes med vand, mættet natriumbicarbonatopløsning, vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortdampning af opløsningsmidlet giver en olie, der opløses i 2 ml tør dichlormethan og sættes til en opløsning af 0,1 g morpholin i 2 ml ethylacetat. Blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur, fortyndes med ethylacetat, vaskes med vand, mættet natriumbicarbonatopløsning, vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningen filtreres og koncentrerer til en olie. Olien 30 opløses i et minimalt rumfang 1/1 ethylacetat/hexan og flashchromatograferes på silicagel (230-400 mesh) (eluent: 20 x 15 ml 1/1 ethylacetat/hexan). De valgte fraktioner forenes og koncentrerer til en olie. Olien opløses i ether og udfældes med etherisk hydrogenchlorid, hvorved der fås 35 67,3 mg (61,7%) produkt som hydrochlorid med et smelte-

0

punkt på 153-163°C.

Analyse, beregnet for $C_{25}H_{43}NO_9 \cdot HCl$:

C = 58,57%, H = 7,73%, N = 2,44%

Fundet:

C = 58,99%, H = 7,69%, N = 2,14%.

5

Eksempel 5

7β-Acetoxy-8,13-epoxy-1α-[(di-n-propylamino)acetoxy]-6β,9α-dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til en omrørt opløsning af 108 mg 7β-acetoxy-8,13-epoxy-1α,6β,9α-trihydroxylabd-14-en-11-on i en opløsning af 1 ml tør dichlormethan indeholdende 0,038 ml dimethylamin i et isbad under nitrogen sættes langsomt dråbevis en opløsning af 0,027 ml bromacetyl bromid i 1 ml tør dichlormethan. Blandingen omrøres i 1 time ved 0°C, får lov at opvarme til stuetemperatur, fortyndes med ethylacetat, vaskes med koldt vand og med mættet natriumbicarbonatopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortedampning af opløsningsmiddel giver en olie. Olien opløses i 1 ml dichlormethan og sættes til en omrørt opløsning af 0,1 g di-n-propylamin i 1 ml ethylacetat. Opløsningen omrøres i 1 time ved stuetemperatur og ekstraheres med ether. Ekstrakterne vaskes to gange med vand og én gang med mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortedampning af opløsningsmiddel giver en olie. Olien opløses i minimalt rumfang 20% ethylacetat/hexan og flashchromatograferes for 25 g silicagel (230-400 mesh) (eluent: 25 x 10 ml 20% ethylacetat/hexan). Ved koncentrering af de valgte fraktioner fås der en olie. Tilsætning af etherisk hydrogenchlorid til en etherisk opløsning af olien giver 59,9 mg (38,8%) produkt i form af hydrochlorid med et smeltepunkt på 199-202°C.

35

Analyse, beregnet for $C_{30}H_{49}NO_8 \cdot HCl$:

C = 61,26%, H = 8,57%, N = 2,38%

Fundet:

C = 61,08%, H = 8,46%, N = 2,26%.

0

Eksempel 68,13-Epoxy-1 α -(diethylaminoacetoxy)-6 β ,7 β ,9 α -trihydroxylabd-
-14-en-11-on-hydrochlorid

En opløsning af 200 mg 7 β -acetoxy-8,13-epoxy-1 α ,6 β ,9 α -
 5 -trihydroxylabd-14-en-11-on i 10 ml mættet kaliumcarbonat-
 opløsning i 20% vandig methanol omrøres i 2 timer ved 25-28°C.
 Blandingen fortyndes med ethylacetat, vaskes to gange med
 vand og én gang med mættet natriumchloridopløsning og tør-
 res over vandfrit natriumsulfat, filtreres og koncentrerer,
 10 hvorved der fås 157 ml 8,13-epoxy-1 α ,6 β ,7 β ,9 α -tetrahydroxy-
 labd-14-en-11-on som en olie.

Til en omrørt opløsning af 157 mg 8,13-epoxy-1 α ,6 β ,7 β ,
 9 α -tetrahydroxylabd-14-en-11-on, 0,0593 ml N,N-dimethylani-
 lin og 1 ml tør dichlormethan i et isbad under nitrogen sæt-
 15 tes dråbevis en opløsning af 0,0421 ml bromacetyl bromid i
 1 ml tør dichlormethan. Blandingen omrøres i 1 time ved
 0°C, hældes i isvand/ethylacetat, vaskes med en kold mættet
 natriumbicarbonatopløsning og med vand og tørres over vand-
 frit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortdampning
 20 af opløsningsmiddel giver en olie. Olien opløses i 1 ml tør
 dichlormethan og sættes til en omrørt opløsning af 0,1 g
 diethylamin i 1 ml ethylacetat. Opløsningen omrøres i 1 ti-
 me ved omgivelsestemperatur og ekstraheres med ethylacetat.
 Ekstrakten vaskes med vand og med mættet natriumchloridop-
 25 løsningsmiddel og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering
 efterfulgt af inddampning giver en olie. Olien opløses i
 et minimalt rumfang 1/1 ethylacetat/hexan og flashchromato-
 graferes på 20 g silicagel (230-400 mesh) (eluent: 25 x 10
 ml 1/1 ethylacetat/hexan). Ved koncentrerings af de valgte
 30 fraktioner fås der en olie, hvis hydrochlorid udfældes fra
 ether, hvorved der fås 90,2 mg (42,4%) produkt med et smel-
 tepunkt på 127-157°C.

Analyse, beregnet for C₂₆H₄₃NO₇·HCl:

C = 60,27%, H = 8,56%, N = 2,70%

35 Fundet:

C = 59,99%, H = 8,74%, N = 2,58%.

0

Eksempel 7

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-1 α -[(4-hydroxypiperidin-1-yl)-acetoxy]-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til en omrørt opløsning af 106 mg 7 β -acetoxy-8,13-
 5 -epoxy-1 α ,6 β ,9 α -trihydroxylabd-14-en-11-on i 1 ml tør dichlormethan indeholdende 0,038 ml dimethylanilin i et isbad sættes dråbevis en opløsning af 0,027 ml bromacetyl-
 bromid i 1 ml tør dichlormethan. Blandingen omrøres ved
 0°C i 1 time, får lov at opvarme til stuetemperatur, hæl-
 10 des på is/natriumbicarbonat/ethylacetat, ekstraheres med
 ethylacetat, vaskes med vand, og tørres over vandfrit na-
 triumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortdampning af op-
 løsningsmiddel giver en olie, som opløses i 1 ml dichlor-
 methan og sættes til en omrørt opløsning af 0,10 g 4-hy-
 15 droxypiperidin i 1 ml ethylacetat. Blandingen omrøres i
 1 time ved stuetemperatur, hældes på is/vand/ethylacetat,
 ekstraheres med ethylacetat, vaskes med vand, og med mæt-
 tet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit na-
 triumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortdampning af op-
 20 løsningsmiddel giver en olie. Olien opløses i et minimalt
 rumfang 30% ethylacetat/hexan og flashchromatograferes på
 25 g silicagel (230-400 mesh). Ved koncentrering af de
 valgte fraktioner fås der en olie. Behandling af olien
 med etherisk hydrogenchlorid giver 0,109 g (76,4%) produkt
 25 som hydrochlorid med et smeltepunkt på 166-189°C.

Eksempel 8

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-1 α -[(thiomorpholin-4-yl)acetoxy]-
 -6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on

30

Til en omrørt opløsning af 104 mg 7 β -acetoxy-8,13-ep-
 oxy-1 α ,6 β ,9 α -trihydroxylabd-14-en-11-on indeholdende
 0,037 ml N,N-dimethylanilin i 1 ml tør dichlormethan ved
 0°C under nitrogen sættes der dråbevis en opløsning af
 0,025 ml bromacetylbromid. Blandingen omrøres i 1 time ved
 35 0°C, får lov at opvarme til stuetemperatur, hældes i is,

0

ekstraheres med ethylacetat, vaskes med vandfrit natrium-sulfat og filtreres, og filtratet koncentrerer til en olie. Olien opløses i 1 ml tør dichlormethan, og opløsningen sæt-tes dråbevis til en opløsning af 0,1 g thiomorpholin i 1 ml
5 ethylacetat. Blandingen omrøres i 1,5 timer, hældes på is, fortyndes med ethylacetat, vaskes med vand og med mættet natriumchlorid og tørres over vandfrit natriumsulfat. Fil-trering efterfulgt af bortdampning af opløsningsmiddel og rensning ved flashchromatografi giver en olie. Olien oplø-
10 ses i ether, og der tilsættes etherisk hydrogenchlorid, hvorved der fås 69,1 mg (47,8%) produkt i form af hydro-chlorid med et smeltepunkt på 161-171°C.

Eksempel 9

15 7β-Acetoxy-8,13-epoxy-1α-[(piperidin-1-yl)acetoxy]-6β,9α-
-dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til en omrørt opløsning af 104 mg 7β-acetoxy-8,13-
-epoxy-1α,6β,9α-trihydroxylabd-14-en-11-on 1 ml tør di-
chlormethan indeholdende under 0,037 ml dimethylanilin i
20 et isbad sættes langsomt dråbevis en opløsning af 0,026 ml
bromacetyl bromid i 1 ml tør dichlormethan. Blandingen om-røres i 1 time ved isbadtemperatur, får lov at opvarme til
stuetemperatur, fortyndes med ethylacetat, hældes i is/vand,
ekstraheres med ethylacetat, vaskes med en kold, mættet na-
25 triumbicarbonatopløsning og med vand og tørres over vand-
frit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortdampning
af opløsningsmiddel giver en olie, der opløses i 1,5 ml di-
chlormethan og sættes dråbevis til en omrørt opløsning af
0,1 g piperidin i 1 ml ethylacetat. Blandingen omrøres i
30 1,5 timer ved stuetemperatur. Opløsningen fortyndes med
ethylacetat, vaskes med vand og med mættet natriumchlorid-
opløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering
efterfulgt af bortdampning af opløsningsmiddel giver en
olie. Olien renses ved flashchromatografi på silicagel
35 (230-400 mesh) (eluent: 30% ethylacetat/hexan). Ved bort-

0

dampning af opløsningsmidlet fås der en olie, der behandles med etherisk hydrogenchlorid, hvorved der fås 34,8 mg (23,9%) produkt i form af hydrochlorid med et smeltepunkt på 160-184°C.

5 Analyse, beregnet for $C_{28}H_{45}NO_8 \cdot HCl$:

C = 60,88%, H = 8,10%, N = 2,45%

Fundet:

C = 60,29%, H = 7,93%, N = 2,24%.

Eksempel 10

10 7β-Acetoxy-8,13-epoxy-1α-(isopropylaminoacetoxy)-6β,9α-dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til en omrørt opløsning af 0,0301 g 7β-acetoxy-8,13-epoxy-1α,6β,9α-trihydroxylabd-14-en-11-on i en omrørt opløsning af 3 ml tør dichlormethan indeholdende 0,106 ml dimethylanilin ved 0°C under nitrogen sættes dråbevis en opløsning af 0,075 ml bromacetyl bromid i 3 ml tør dichlormethan. Blandingen omrøres i 1 time ved 0°C, hældes i isvand, vaskes med iskold, mættet natriumbicarbonatopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtre-
ring efterfulgt af bortedampning af opløsningsmiddel giver en olie. Olien opløses i 3 ml tør dichlormethan og sættes dråbevis til en omrørt opløsning af 0,300 g isopropylamin i 3 ml ethylacetat. Blandingen omrøres i 2,5 timer ved stuetemperatur, hældes i isvand, ekstraheres med ethylacetat, vaskes med mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bortedampning af opløsningsmiddel giver en olie, der flashchromatograferes på 20 g silicagel (230-400 mesh) (eluent: 70% ethylacetat/hexan, 0,1% ammoniumhydroxid). Ved koncentre-
ring af de valgte fraktioner fås der en olie. Behandling af olien med etherisk hydrogenchlorid giver under 0,245 g (61,3%) produkt i form af hydrochlorid med et smeltepunkt på 154-174°C.

35 Analyse, beregnet for $C_{27}H_{43}NO_7 \cdot HCl$:

C = 59,38%, H = 8,12%, N = 2,57%

Fundet:

C = 58,82%, H = 8,05%, N = 2,74%.

0

Eksempel 11

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-1 α -(tert.butylamino)acetoxy-6 β ,9 α -
-dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til en omrørt opløsning af 106 mg 7 β -acetoxy-8,13-
5 epoxy-1 α ,6 β ,9 α -trihydroxylabd-14-en-11-on og 0,036 ml di-
methylanilin i 1 ml tør dichlormethan i et isbad sættes
dråbevis en opløsning af 0,025 ml bromacetylbromid i 1 ml
tør dichlormethan. Blandingen omrøres i 1 time ved isbad-
temperatur. Reaktionsblandingen får lov at opvarme til
10 stuetemperatur, fortyndes med ethylacetat, hældes på is/-
vand, ekstraheres med ethylacetat, vaskes med en kold,
mættet natriumbicarbonatopløsning og med vand og tørres
over vandfrit natriumsulfat. Filtrering efterfulgt af bort-
dampning af opløsningsmiddel giver en olie. Olien opløses
15 i 1 ml dichlormethan og sættes dråbevis til en opløsning
af 0,105 g tert.butylamin i 1 ml ethylacetat. Blandingen
omrøres ved stuetemperatur i 15 timer, fortyndes med ethyl-
acetat, vaskes med vand og med mættet natriumchloridop-
løsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Filtrering
20 efterfulgt af bortdampning af opløsningsmidlet giver en
olie. Olien renses ved flashchromatografi (230-400 mesh
silicagel, eluent: 30% ethylacetat/hexan). Ved koncentre-
ring af de valgte fraktioner fås der en olie, der behand-
les med etherisk hydrogenchlorid, hvorved der fås 69,9 mg
25 (49,3%) produkt i form af hydrochlorid med et smeltepunkt
på 165-179°C.

Analyse, beregnet for C₂₉H₄₅NO₈HCl:

C = 60,04%, H = 8,28%, N = 2,50%

Fundet:

C = 59,73%, H = 8,22%, N = 2,26%.

30

Eksempel 12

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-1 α -[2-(ethylamino)propionyloxy]-
-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til en omrørt opløsning af 1,0 g 7 β -acetoxy-8,13-
35 -epoxy-1 α ,6 β ,9 α -trihydroxylabd-14-en-11-on i 10 ml di-

0 chlormethan sættes der 0,35 ml N,N-dimethylanilin. Blandingen tilsættes langsomt ved hjælp af en sprøjte en opløsning af 0,30 ml (0,618 g) brompropionylbromid i 10 ml dichlormethan. Blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur, afkøles i et isbad, hældes i is/vand/natriumbicarbonat, og blandingen ekstraheres ved ethylacetat. Ekstrakterne vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat, filtreres og koncentrerer til en olie. Olien opløses i 10 ml dichlormethan og sættes med en sprøjte til en omrørt opløsning af overskud af monoethylamin i 10 ml ethylacetat i et isbad. Opløsningen får lov at opvarme til stuetemperatur og omrøres i 3 timer. Opløsningen hældes i is/vand/ethylacetat og ekstraheres to gange med ethylacetat. Ekstrakterne vaskes to gange med vand, med mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat og filtreres. Filtrering efterfulgt af bortdampning af opløsningsmidlet giver en olie. Olien opløses i et minimalt rumfang 2% methanol/dichlormethan og flashchromatograferes på 150 g silicagel (230-400 mesh). Søjlen elueres på følgende måde: 1 x 400 ml 2% methanol/dichlormethan, 1 x 200 ml 2% methanol/dichlormethan, 3 x 100 ml 4% methanol/dichlormethan, 10 x 50 ml 4% methanol/dichlormethan. Der fås en diastereomer i de første to 4% methanol/dichlormethanfraktioner. En blanding af diastereomere er indeholdt i den tredje 4% methanol/dichlormethanfraktion. En anden diastereomer er indeholdt i fraktionerne 4-6. Diastereomere isoleres: Diastereomere forenes derpå, hvorpå de koncentrerer til en olie, opløses i vandfri ether og udfældes med etherisk hydrogenchlorid, hvorved der fås 0,354 g (26,6%) produkt med et smeltepunkt på 160-174°C.

30 Analyse, beregnet for $C_{27}H_{43}NO_8 \cdot HCl$:
C = 59,38%, H = 8,12%, N = 2,57%
Fundet: C = 59,00%, H = 7,94%, N = 2,39%.

0

Eksempel 137 β -Acetoxy-8,13-epoxy-1 α -[2-(morpholin-4-yl)propionyloxy]-
-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til en omrørt opløsning af 0,3 g 7 β -acetoxy-8,13-epoxy-1 α ,6 β ,9 α -trihydroxylabd-14-en-11-on i 3 ml dichlormethan under nitrogen sættes 0,106 ml dimethylanilin. Opløsningen afkøles til 0°C, og der tilsættes dråbevis en opløsning af 0,090 ml 2-brompropionylbromid i 3 ml dichlormethan. Opløsningen omrøres i 1 time ved 0°C, hældes i is/natriumbicarbonat/ethylacetat, og blandingen ekstraheres to gange med ethylacetat. Ekstrakterne vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og filtreres. Filtrering efterfulgt af bortdampning af opløsningsmiddel giver en olie. Olien opløses i 3 ml dichlormethan og sættes til en omrørt opløsning af 0,3 g morpholin i 3 ml ethylacetat.

Opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer, hældes i vand/is/ethylacetat, og blandingen ekstraheres to gange med ethylacetat. Ekstrakterne vaskes to gange med vand og én gang med natriumchloridopløsning. Opløsningen tørres over vandfrit natriumsulfat, filtreres og koncentrerer til en olie. Olien opløses i et minimalt rumfang 40% ethylacetat/hexan og flashchromatograferes på 150 g silicagel (eluent: 10 x 50 ml 40% ethylacetat/hexan). Individuelle fraktioner koncentrerer, og de to diastereomere isoleres, Fraktionerne indeholdende hver diastereomer forenes derpå, og opløsningsmidlet bortdampes. Den resulterende olie opløses i ether og udfældes med etherisk hydrogenchlorid, hvorved der efter tørring fås 0,121 g (28%) produkt med et smeltepunkt på 160-170°C.

30

Analyse, beregnet for C₂₉H₄₅NO₉·HCl:

C = 59,22%, H = 7,88%, N = 2,38%

Fundet:

C = 59,53%, H = 7,93%, N = 2,17%.

35

0

Eksempel 14

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-1 α -(4-methylpiperazin-1-yl)acetoxy-
-6 β ,9 α -dihydroxylabd-14-en-11-on-hydrochlorid

Til en omrørt opløsning af 300 ml 7 β -acetoxy-8,13-
 5 -epoxy-1 α ,6 β ,9 α -trihydroxylabd-14-en-11-on i 3 ml dichlor-
 methan indeholdende 0,106 ml dimethylanilin ved 0°C sættes
 der dråbevis en opløsning af 0,075 ml (0,175 g) bromacetyl-
 bromid i 3 ml dichlormethan. Blandingen omrøres i 1 time
 ved 0°C, hældes i is/mættet natriumbicarbonatopløsning/-
 10 ethylacetat, og blandingen ekstraheres med ethylacetat.
 Ekstrakterne vaskes med vand, tørres over vandfrit natri-
 umsulfat og filtreres. Filtrering efterfulgt af bortdamp-
 ning af opløsningsmiddel giver en olie. Olien opløses i
 dichlormethan og sættes til en opløsning af 0,3 g N-methyl-
 15 piperazin i 3 ml ethylacetat. Blandingen omrøres i 2 timer
 ved stuetemperatur, hældes på is/vand/ethylacetat, og la-
 gene adskilles. Ekstrakterne vaskes med vand og med mættet
 natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsul-
 fat. Filtrering efterfulgt af bortdampning af opløsnings-
 20 middel giver en olie. Olien opløses i et minimalt rumfang
 7% methanol/dichlormethan/0,1% ammoniumhydroxid og flash-
 chromatograferes på silicagel (230-400 mesh), eluent: 7%
 methanol/dichlormethan/0,1% ammoniumhydroxid efterfulgt
 af 10% methanol/dichlormethan/0,1% ammoniumhydroxid. Ved
 25 bortdampning af opløsningsmidlet fra de valgte fraktioner
 fås der en olie, der opløses i 5% ethylacetat/ether og ud-
 fældes med etherisk hydrogenchlorid, hvorved der fås
 0,242 g (56,3%) produkt med et smeltepunkt på 189-196°C
 (sønderdeling).

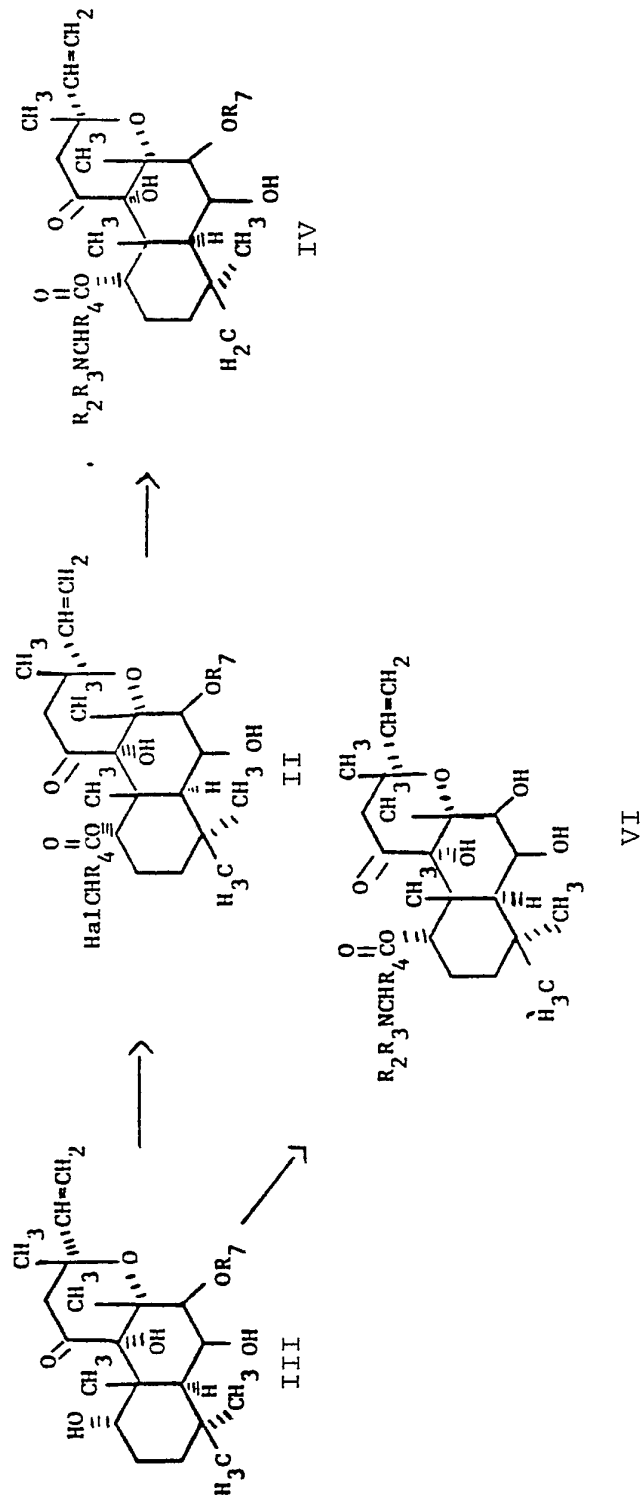
30 Analyse, beregnet for C₂₉H₄₆N₂O₈·HCl:

C = 59,32%, H = 8,07%, N = 4,77%

Fundet:

C = 59,12%, H = 8,02%, N = 4,77%.

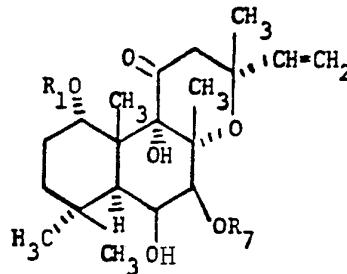
Reaktionsskema



hvor $R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, Hal$ og Y har de tidligere anførte betydninger.

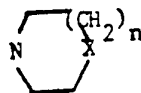
P A T E N T K R A V.

1. Aminoacyllabdaner, k e n d e t e g n e t ved, at de har formlen



(I)

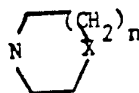
hvor R_1 betyder $R_2R_3NCHR_4CO$, hvor R_2 betyder hydrogen, lavere alkyl eller benzyl, R_3 betyder hydrogen eller lavere alkyl, og R_4 betyder hydrogen, lavere alkyl eller benzyl, eller R_2 og R_3 sammen med det nitrogenatom, som de er knyttet til, danner en gruppe med formlen



hvor X betyder O, S eller en gruppe med formlen CHR_9 , hvor R_9 betyder hydrogen, lavere alkyl eller hydroxy, eller X betyder en gruppe med formlen NR_{12} , hvor R_{12} betyder lavere alkyl, n er 1 eller 0, R_7 betyder hydrogen eller en gruppe med formlen R_8CO , hvor R_8 betyder hydrogen eller lavere alkyl, samt optiske og geometriske isomere deraf eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_2 og R_3 begge betyder lavere alkyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_2 og R_3 sammen med det nitrogenatom, som de er knyttet til, danner en gruppe med formlen



hvor X betyder O, S eller en gruppe med formlen CHR_9 , hvor R_9 betyder hydrogen, og n er 0 eller 1.

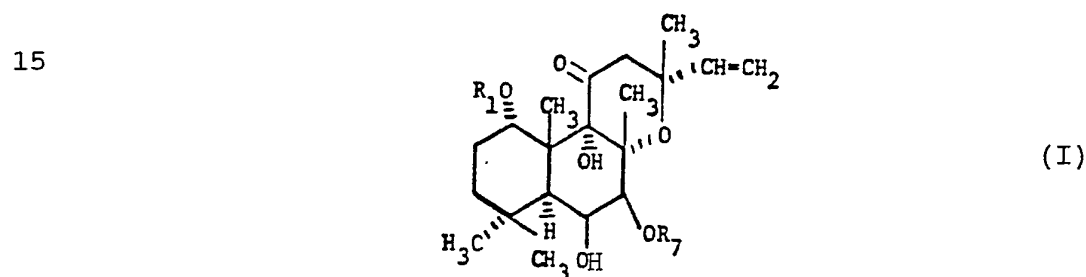
4. Forbindelse ifølge krav 2 eller 3, k e n d e -
t e g n e t ved, at R_4 betyder hydrogen eller lavere alkyl.

5. Forbindelse ifølge ethvert af kravene 2, 3 eller
4, k e n d e t e g n e t ved, at R_7 betyder en gruppe med
5 formelen R_8CO , hvor R_8 betyder hydrogen eller lavere alkyl.

6. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t
ved, at det som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse
ifølge krav 1 sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer.

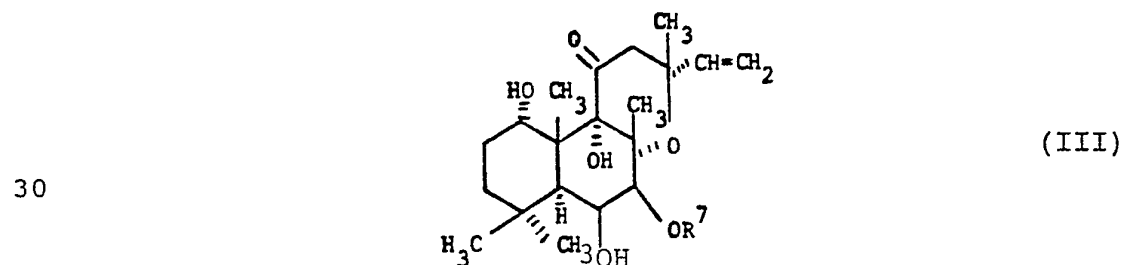
7. Anvendelse af en forbindelse ifølge krav 1 til
10 fremstilling af et lægemiddel, der virker ved at sænke det
intraoculære tryk.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse
med formelen



20 hvor R_1 og R_7 har de i krav 1 angivne betydninger, samt
optiske og geometriske isomere deraf eller et farmaceutisk
acceptabelt syreadditionssalt deraf, k e n d e t e g n e t
ved, at

25 (a) en forbindelse med formelen



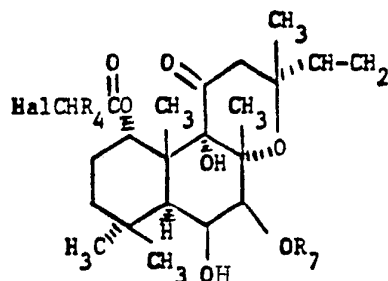
hvor R_7 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en
forbindelse med formelen

35

$$\text{HalCHR}_4\text{COHal} \quad (\text{VIII})$$

hvor R_4 har den i krav 1 anførte betydning, og Hal betyder brom eller chlor, i nærværelse af en tertiær amin, til fremstilling af en forbindelse med formelen

5



(II)

10

hvor R_4 og Hal har de ovenfor anførte betydninger, og
 (b) produktet fra trin (a) omsættes med en forbindelse med formelen R_2R_3NH , hvor R_2 og R_3 har de i krav 1 anførte betydninger.

15