(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 913506 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 913506

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D311/92

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.07.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.07.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.01.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

24.07.1990 EP 90114124

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Hoechst Aktiengesellschaft,** 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**de Souza, Noel John,** India, INTIA, (IN)
2 •**D'sa, Adolf,** India, INTIA, (IN)
3 •**Kattige, Samba Laxminarayan,** India, INTIA, (IN)
4 •**Padwal, Gulab Bajirao,** India, INTIA, (IN)
5 •**Blumbach, Jürgen,** India, INTIA, (IN)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

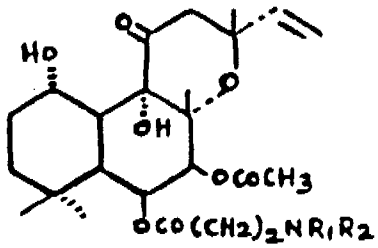
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä forskoliinin 6-(substituoitu aminopropionyyli)-johdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 6-(substituerat aminopropionyl)-derivat av forskolin

Menetelmä forskoliinin 6-(substituoitu aminopropionyyli)-johdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää 6-β-(3-substituoitu amino)propionyylioksiforskoliinijohdannaisten syntetisoimiseksi, jotka johdannaiset muodostavat ryhmän yhdisteitä, joilla on farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti kardiovaskulaarisia ominaisuuksia kuten positiivinen inotrooppinen, korkean verenpaineen vastainen ja verisuonia laajentava aktiivisuus, jotka yhdisteet kuvataan yleisellä kaavalla I



(I)

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät vetyä, alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai dialkyyliaminoalkyyliä; tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä typen kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklin, joka voi sisältää lisäksi heteroatomin kuten N:n, O:n tai S:n ja jonka yksi tai useampi asema voi mahdollisesti olla substituoitu sellaisilla ryhmillä kuin alkyyli, alkoksi, hydroksyyli, halogeeni tai aryyli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Tällaiset yhdisteet ovat erittäin kiinnostavia erityisesti yhdisteen NKH-477, 6-substituoitu aminopropionyyliforskoliinijohdannaisen vuoksi, joka on erittäin käyttökelpoinen verentungoksellisen sydämen toiminnan vajavuuden hoidossa.

Termi "alkyyli" merkitsee haarautumatonta tai haarautunutta C_{1-6}-, edullisesti C_{1-4}-ketjua kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, n-butyyliä, tert-butyyliä tai n-pentyyliä.

Termi "aryyli" merkitsee fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu sellaisilla ryhmillä kuin C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, hydroksyyli, halogeeni kuten kloori tai fluori, nitro, syaani tai trifluorimetyyli.

Termi "aralkyyli" merkitsee bentsyyliä, jossa fenyylillä on edellä mainitut merkitykset.

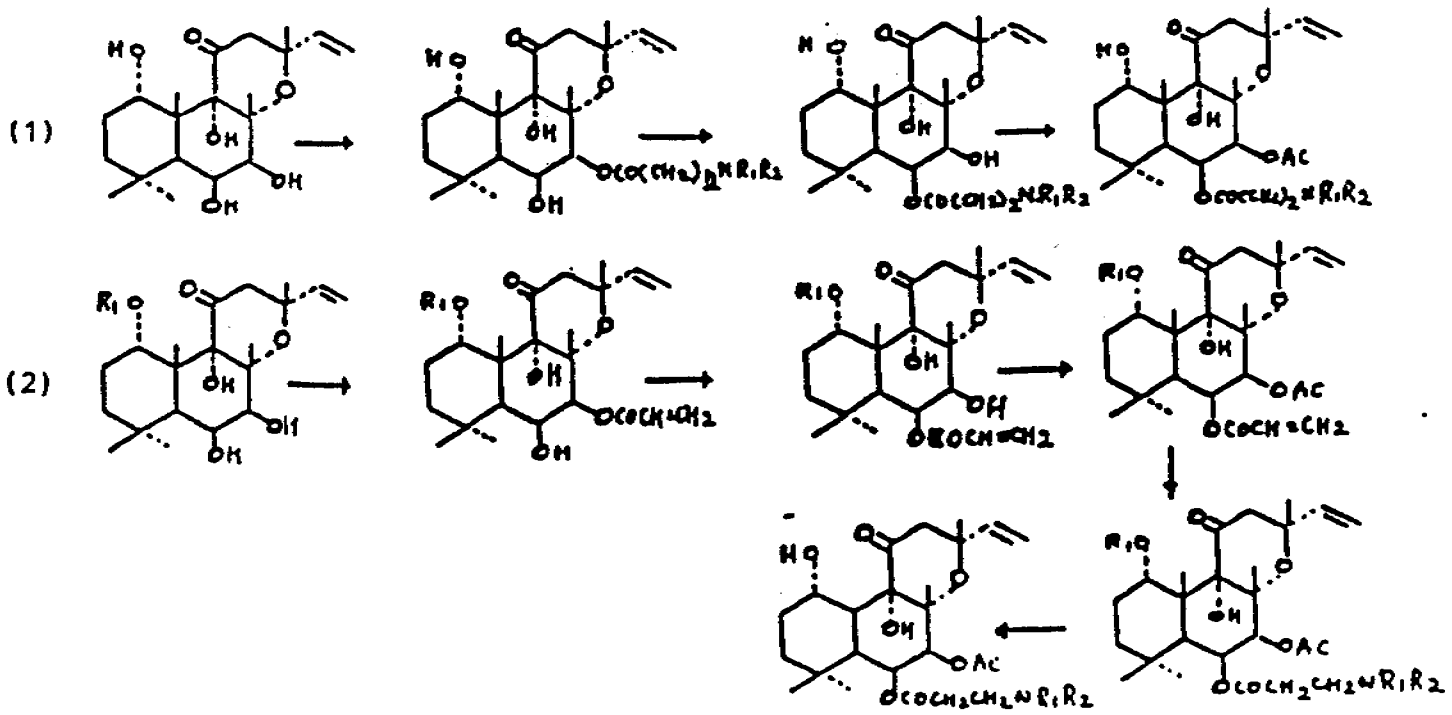
Termi "dialkyyliaminoalkyyli" merkitsee sellaisia ryhmiä kuin esimerkiksi dimetyyliaminopropyyli tai dietyyliaminobutyyli.

Termi "heterosykli" merkitsee sellaisia ryhmiä kuin esim. morfolino, piperidino, pyrrolidino, piperatsino tai homopiperidino, jotka voivat olla substituoituja edullisesti C_{1-4}-alkyylillä.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat merkitsevät epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kuten vetykloridihapon, vetybromidihapon, sulfonihapon, fosforihapon, muurahaishapon, etikkahapon, maleiinihapon, sitruunahapon, viinihapon, maitohapon ja metaanisulfonihapon suoloja.

Kaavan I mukaiset yhdisteet kuuluvat ryhmään vesiliukoisia aminoasyyliforskoliinijohdannaisia, joilla on voimakkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ne ovat eri patenttihakemusten ja julkaisujen kohteena, nimittäin EP-hakemuksen nro 0222413, Synthesis 711, 1989, IN-patenttihakemuksen nro 164675, saksalaisen patenttihakemuksen nro 3623300-5, JP-hakemuksen nro 159638, IN-patenttihakemuksen nro 238/BOM/87, saksalaisen patenttihakemuksen nro 3737353.6, Mol. Pharmacol., 32, 133 (1987), kohteena. Myös menetelmiä niiden valmistamiseksi on kuvattu. Eri järjestykset, joilla kaavan I mukaisia yhdisteitä on valmistettu, voidaan esittää yhteenvetona seuraavan kaavion mukaisesti:

REAKTIOKAAVIO



Tämän keksinnön keksinnölliset vaiheet:

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suuren merkityksen vuoksi käytössä kardiovaskulaarisessa lääketerapiassa on esitetty eri keksinnölliset vaiheet menetelmässä niiden valmistamiseksi käyttäen 1,9-O-isopropylideenisuojaryhmää forskoliinissa.

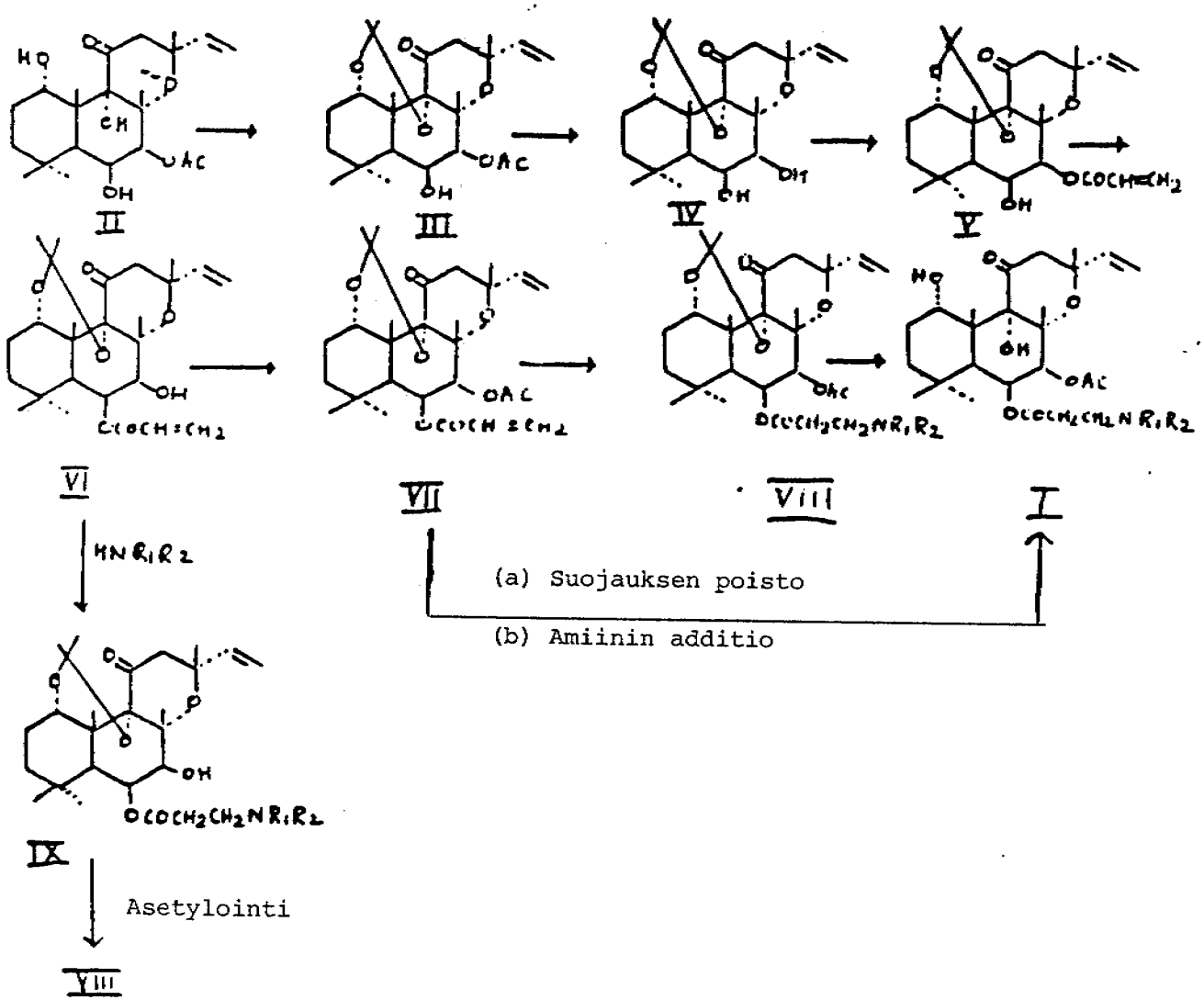
Ensimmäinen keksinnöllinen vaihe: forskoliinin 1,9-O-isopropylideenijohdannaisen on nyt yllättäen todettu muodostuvan lähes kvantitatiivisella saannolla (96 - 97 %) forskoliinin reaktiolla asetonin kanssa vetykloridin läsnä ollessa, päinvastoin kuin aikaisemmassa menetelmässä, jossa käytettiin vedetöntä alumiinikloridia/eetteriä/asetonia (vrt. Syn. Synthesis 711 - 713, 1989).

Toinen keksinnöllinen vaihe: 7-deasetyyliforskoliinin 1,9-O-isopropylideenijohdannaisen käsittelyn ß-halogeenipropionyylihalogenidilla, edullisesti ß-klooripropionyylikloridilla, ja trietyyliamiinilla tolueenissa on nyt yllättäen todettu johtavan uuden 7ß-akryloyylioksiforskoliinin 1,9-O-isopropylideenijohdannaisen muodostumiseen >90 %:n saannolla.

Kolmas keksinnöllinen vaihe: 7ß-akryloyylioksiforskoliinin 1,9-O-isopropylideenijohdannaisen käsittelyn vesipitoisella natriumhydroksidilla asetonitriilissä on nyt yllättäen todettu johtavan uuden 6ß-akryloyylioksi-7-deasetyyliforskoliinin 1,9-O-isopropylideenijohdannaisen muodostumiseen >90 %:n saannoin.

Tarkemmin sanottuna keksinnössä kuvataan menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi seuraavan reaktiosarjan mukaisesti:

REAKTIOKAAVIO



Keksinnön menetelmän mukaisesti forskoliinin (II) liuokseen vedettömässä asetonissa, joka oli jäähdytetty noin 0 - 5 °C:seen, johdettiin vetykloridivirta noin 5 - 30 minuutin ajan, jolloin saatiin 1,9-O-isopropylideeni-johdannainen (III) >96 %:n saannolla.

Yhdisteen III liuosta alkanolissa, esimerkiksi metanolissa, käsiteltiin emäksellä, esimerkiksi vesipitoisella natriumhydroksidilla, lämpötiloissa, jotka vaihtelivat ympäristön lämpötilasta noin 60 °C:seen, noin 0,2 - 1,0 tunnin aikana, jolloin saatiin 7-deasetyylijohdannainen (IV) >97 %:n saannolla.

Yhdisteen IV liuosta orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi tolueenissa, käsiteltiin edullisesti ß-kloori-propionyylikloridin liuoksella samassa liuottimessa emäksen kuten esim. trietyyliamiinin läsnä ollessa lämpötiloissa, jotka vaihtelivat noin 0 - 5 °C:sta ympäristön lämpötiloihin, noin 1 - 5 tunnin ajan, jolloin saatiin uusi 7ß-akryloyylijohdannainen (V) >90 %:n saannolla.

Yhdisteen V liuosta orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi asetonitriilissä, isopropanolissa, asetonissa, käsiteltiin emäksellä, esimerkiksi vesipitoisella natriumhydroksidilla, kaliumhydroksidilla, natriumkarbonaatilla, kaliumkarbonaatilla, noin 0 - 5 °C:ssa noin 1 - 5 tuntia, jolloin saatiin uusi 6ß-akryloyylijohdannainen (VI) >90 %:n - 95 %:n saannolla.

Yhdiste VI asetyloitiin tunnetulla tavalla, esim. liuoksessa etikkahappoanhydridin ja pyridiinin seoksen kanssa ja annettiin olla yön ajan, jolloin saatiin 7-asetyylijohdannainen (VII) >93 %:n saannolla. Muita asylointireagensseja ovat asetyylikloridi tai asetyylikloridi/-pyridiini mahdollisesti orgaanisen liuottimen kuten metyleenikloridin läsnä ollessa.

Yhdisteen VII kokonaissaanto yhdisteestä II on noin 70 %.

Yhdistettä VII käsiteltiin sopivalla amiinilla, jolloin saatiin yhdiste VIII. Vaihtoehtoisesti yhdiste VIII saatiin käsittelemällä yhdistettä VI sopivalla amiinilla mahdollisesti käyttäen orgaanisia liuottimia, jolloin saatiin yhdiste IX ja seuraavaksi asetyloimalla esim. etikkahappoanhydridin ja pyridiinin seoksella huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen yhdisteestä VIII poistettiin suojaus 1,9-asemista, jolloin saatiin haluttu yhdiste I, säätämällä liuoksen pH noin arvoon 1,0 - 3,5, edullisesti 1,0 - 1,3, lämpötilassa, joka oli välillä noin 0 °C - 80 °C, edullisesti 25 - 60 °C:ssa, enintään noin 72 tunnin aikana, edullisesti alle 1 tunnin aikana ja enintään 24 tunnin aikana. Vaihtoehtoisesti voitiin suorittaa käänteinen menettely, eli ensin poistaa suojaus 1,9-asemasta ja sen jälkeen käsitellä sopivalla amiinilla edellä kuvattujen menettelyjen mukaisesti.

Myös keksinnön toinen osa käsittää joidenkin reaktiosarjan vaiheiden yhdistelmän yksiastiareaktiona, niin että voidaan suorittaa kaikkiaan lyhyempi synteesisarja. Esimerkiksi tällainen lyhyempi sarja voi olla

II → IV → V → VI → VIII → I

Sovellutusesimerkit 8 ja 9 valaisevat yhdisteen II muuttamista yhdisteeksi IV ja yhdisteen VI muuttamista yhdisteeksi VIII. Sovellutusesimerkki 11 kuvaa keksinnön osaa, jossa yhdisteestä VIII voidaan samanaikaisesti poistaa suojaus ja se voidaan muuttaa happoadditiosuolakseen yhdessä vaiheessa käsittelemällä sopivalla hapolla, esimerkiksi vetykloridihapolla, käyttäen happovahvuutta, jolla päästään pH-alueelle <0,1 - <0,5 alle 0 °C:n - 30 °C:n lämpötilassa enintään 5 tunnin aikana.

Seuraavat yhdisteet ovat edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä:

1.7ß-asetoksi-6ß-[(3-dimetyyliaminopropionyyli)oksi]-1α,9α-dihydroksi-8,13-epoksilabd-14-en-11-onivetykloridi

2. 7ß-asetoksi-6ß-[(3-piperidinopropionyyli)oksi]-1α,9α-dihydroksi-8,13-epoksilabd-14-en-11-onivetykloridihemihydraatti

3. 7ß-asetoksi-6ß-[(3-N-metyylipiperatsinopropionyyli)oksi]-1α,9α-dihydroksi-8,13-epoksilabd-14-en-11-onivetykloridi

4. 7ß-asetoksi-6ß-[(3-morfolinopropionyyli)oksi]-1α,9α-dihydroksi-8,13-epoksilabd-14-en-11-onivetykloridi.

Yhdisteen I (NR_1R_2 = $(CH_3)_2N$) saanto keksinnön menettelyn mukaisesti on n. 62 % (perustuu forskoliiniin lähtöaineena). Tämä saanto on suurempi kuin mikään aikaisemmin raportoitu tämän yhdisteen saanto.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä rajoittamatta keksinnön piiriä.

Esimerkki 1

7ß-asetoksi-6ß-hydroksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-oni (III)

Forskoliinia (25 g, 60,9 mmol) liuotettiin vedettömään asetoniin (200 ml). Liuos jäähdytettiin jäähauteessa ja siihen kuplitettiin vetykloridia 15 - 20 min. Puolen tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä (200 ml). Erottui kiteinen kiinteä aine, joka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 26,5 g tuotetta ja 4,0 g emäliuosta.

Saanto: ≈ 97,5 %, s.p. 207 - 209 °C.

Esimerkki 2

6ß-7ß-dihydroksi-8,13-epoksi-1,9-O-isopropylideenilabd-14-en-11-oni (IV)

7ß-asetoksi-6ß-hydroksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-onia (34,4 g, 76,4 mmol) liuotettiin metanoliin (600 ml). Tähän liuokseen lisättiin natriumhydroksidin vesiliuosta (10 %, 150 ml). Sitä sekoitettiin

50 °C:ssa 0,5 tuntia. Seos jäähdytettiin ja laimennettiin ≈ 400 ml:lla jääkylmää vettä. Erottunut tuote suodatettiin, pestiin vapaaksi emäksestä ja kuivattiin, jolloin saatiin 30,2 g haluttua tuotetta. Emäliuoksesta saatiin vielä 0,7 g.

Saanto: 99 %, s.p. 116 - 117 °C.

Kaksi edellä esitettyä reaktiota toteutettiin peräkkäin 100 g:lla forskoliinia, jolloin saatiin 104,5 g tuotetta.

Saanto: ≈ 97 %, s.p. 116 - 117 °C.

Esimerkki 3

7ß-akryloyylioksi-6ß-hydroksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-oni (V)

6ß,7ß-dihydroksi-8,13-epoksi-1,9-O-isopropylideenilabd-14-en-11-onia (10 g, 24,51 mmol) liuotettiin tolueeniin (200 ml) ja trietyyliamiiniin (20 ml, 43,5 mmol). Tähän seokseen lisättiin tipoittain ß-klooripropionyylikloridin liuos (4,5 ml, 56,5 mmol) tolueenissa (20 ml) jääkylmissä olosuhteissa (0 - 5 °C). Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa (25 - 30 °C) kolmen tunnin ajan.

Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseos kaadettiin jääveteen (250 ml). Orgaaninen kerros erotettiin. Vesipitoista kerrosta uutettiin käyttäen etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin peräkkäin vedellä, 2 N vetykloridihapolla ja suolaliuoksella. Kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ohuen silikageelikerroksen läpi ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin etyyliasetaatin ja petrolieetterin seoksesta (60 - 80 °C).

Saanto: 9,33 g (90 %), s.p. 180 - 182 °C.

Esimerkki 4

6ß-akryloyylioksi-7ß-hydroksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-oni (VI)

7ß-akryloyylioksi-6ß-hydroksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-onia (1,0 g, 2,16 mmol) liuotettiin asetonitriiliin (20 ml). Tämä liuos jäähdytettiin 0,5 °C:seen ja siihen 1 tipoittain ja sekoittaen natriumhydroksidin vesiliuosta (0,4 N, 10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 3,5 tuntia. Tänä aikana tuote erottui. Se suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 900 mg haluttua yhdistettä. Kiteytettiin asetonin ja petrolieetterin seoksesta (60 - 80 °C).

Saanto: 90 %, s.p. 235 - 236 °C.

Esimerkki 5

7ß-asetoksi-6ß-akryloyylioksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-oni (VII)

6ß-akryloyylioksi-7ß-hydroksi-1,9-O-isopropylidiini-8,13-epoksilabd-14-en-11-onia (3,15 g, 6,81 mmol) liuotettiin pyridiinin (10 ml) ja etikkahappoanhydridin (5 ml) seokseen. Saadun seoksen annettiin olla yön yli huoneenlämpötilassa. Se kaadettiin jääveteen ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla. Se kiteytettiin metyleenikloridin ja petrolieetterin seoksesta (60-80).

Saanto: 3,19 g, 93 %, s.p. 155 - 158 °C.

Samalla tavoin asetyloitiin 6ß-[3-(dimetyyliaminopropionyyli)oksi]-7ß-hydroksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-oni, jolloin saatiin 7ß-asetoksi-6ß-[3-(dimetyyliaminopropionyyli)oksi]-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-onia öljynä (VIII).

Esimerkki 6

7ß-asetoksi-6ß-[3-(dimetyyliaminopropionyyli)oksi]-1,9-dihydroksi-8,13-epoksilabd-14-en-11-onivetykloridi (I, NR_1R_2 = $N(CH_3)_2$)

7ß-asetoksi-6ß-akryloyylioksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-onia (5,04 g, 10 mmol) liuo-

tettiin tolueeniin (50 ml). Liuos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen ja siihen lisättiin ylimäärä (40 ml) 10-prosenttista N,N-dimetyyliamiinin liuosta tolueenissa. Reaktion täytyi mennä loppuun, ennen kuin reaktioseoksen voitiin antaa seistä yön yli. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 7ß-asetoksi-6ß-[3-(dimetyyliaminopropionyyli)oksi]-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-onia öljynä (VIII). Se liuotettiin vedettömään etyylieetteriin ja käsiteltiin eetteripitoisella HCl-liuoksella sen muuttamiseksi vetykloridisuolaksi.

Liuosta, jonka muodosti 7ß-asetoksi-6ß-[3-(dimetyyliaminopropyyli)oksi]-8,13-epoksi-1,9-O-isopropylideenilabd-14-en-11-onivetykloridi (586 mg) vedessä (20 ml) ja suunnilleen 5 ml 3 N HCl:a pH:n pitämiseksi noin arvossa 1,0, sekoitettiin 30 - 40 °C:ssa 3,5 tuntia. Sen jälkeen seos laimennettiin jäävedellä, tehtiin emäksiseksi 5-prosenttisella vesipitoisella $NaHCO_3$:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (vedetön Na_2SO_4), suodatettiin ja suodos väkevöitiin jäännökseksi. Se muutettiin vetykloridiksi käyttäen eetteripitoista HCl:a, 484 mg, s.p. 265 - 267 °C (metanoli-eetteri), saanto 88 %.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin.

Valmistettiin 7ß-asetoksi-6ß-[3-(piperidinopropionyyli)oksi]-8,13-epoksi-1α,9α-O-isopropylideenilabd-14-en-11-oni ja muutettiin 7ß-asetoksi-6ß-[3-(piperidinopropionyyli)oksi]-1α,9α-dihydroksi-8,13-epoksilabd-14-en-11-onivetykloridihemihydraatiksi, s.p. 237 - 239 °C.

Valmistettiin 7ß-asetoksi-6ß-[(3-N-metyylipiperatsinopropionyyli)oksi]-8,13-epoksi-1,9-O-isopropylideenilabd-14-en-11-oni ja muutettiin 7ß-asetoksi-6ß-[(3-N-metyylipiperatsinopropionyyli)oksi]-1,9-dihydroksi-8,13-epoksilabd-14-en-11-oniksi.

Valmistettiin 7ß-asetoksi-6ß-[(3-morfolinopropionyyli)oksi]-8,13-epoksi-1,9-O-isopropylideenilabd-14-en-

11-oni ja muutettiin 7ß-asetoksi-6ß-[(3-morfolinopropionyyli)oksi]-1,9-dihydroksi-8,13-epoksilabd-14-en-11-onivetykloridiksi, s.p. 198 - 200 °C.

Esimerkki 7

7ß-hydroksi-6ß-(3-(dimetyyliaminopropionyyli)oksi)-8,13-epoksi-1,9-O-isopropylideenilabd-14-en-11-oni (yhdiste IX)

Se valmistettiin analogisella tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 6 para 1:lle, käyttäen lähtöaineena 7ß-hydroksi-6ß-akryloyylioksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-onia.

Esimerkki 8

6ß,7ß-dihydroksi-8,13-epoksi-1,9-O-isopropylideenilabd-14-en-11-oni (yhdiste IV)

Käytettiin esimerkissä 1 esitettyä menettelyä käyttäen forskoliinia (100 g). Halutun yhdisteen III muodostamisen jälkeen vedellä laimentamisen sijasta reaktioseoksen pH säädettiin arvoon 7,0 lisäämällä 10-prosenttista vesipitoista natriumhydroksidia. Asetoni poistettiin alipaineessa. Sen jälkeen jäljelle jäänyttä suspensiota käsiteltiin oleellisesti kuten esimerkissä 2 on kuvattu, jolloin saatiin haluttu yhdiste (104,5). Saanto ≈ 97 %.

Esimerkki 9

7ß-asetoksi-6ß-[3-(dimetyyliaminopropionyyli)oksi]-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-oni (yhdiste VIII)

6ß-akryloyylioksi-7ß-hydroksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-oni (1,37 g, 2,96 mmol) liuotettiin pyridiinin (3,5 ml) ja etikkahappoanhydridin (0,9 ml) seokseen. Saadun kirkkaan liuoksen annettiin olla yön yli huoneenlämpötilassa. Tähän seokseen lisättiin vesipitoista dimetyyliamiiniliuosta (5 ml, 40 %). Sekoitettiin 1 tunti, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen. Kiinteä aine erottui ja se otettiin talteen suodat-

tamalla. Se pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,56 g tuotetta. Saanto 96 %.

Esimerkki 10

6ß-akryloyylioksi-7ß-hydroksi-1,9-O-isopropylideeni-8,13-epoksilabd-14-en-11-oni

7ß-akryloyylioksi-6ß-hydroksi-1,9-O-isopropylidiini-8,13-epoksilabd-14-en-11-onia (1,16 g, 2,51 mmol) liuotettiin isopropanoliin (23 ml). Liuos jäähdytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin 2,5-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta (0,29 g liuotettiin 11,6 ml:aan vettä). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1,5 tuntia ja sen jälkeen laimennettiin vedellä. Erottunut tuote suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,12 g. Saanto: 96,5 %, s.p. 234 - 236 °C.

Edellä esitetyssä menettelyssä saatiin samanlaiset tulokset korvaamalla isopropanoli asetonilla.

Esimerkki 11

7ß-asetoksi-6ß-[3-(N-dimetyyliaminopropionyyli)oksi]-8,13-epoksilabd-14-en-11-onivetykloridi

7ß-asetoksi-6ß-[3-(N-dimetyyliaminopropionyyli)oksi]-8,13-epoksi-1,9-O-isopropylideenilabd-14-en-11-onin suspensiota (2,20 g, 4,0 mmol) sekoitettiin 2 N vetykloridihapon (40 ml) kanssa huoneenlämpötilassa. Puolen tunnin kuluttua saatiin kirkas liuos, jota edelleen sekoitettiin 2,5 tuntia ja jäähdytettiin 0 °C:seen, jolloin saatiin haluttu tuote kiteisessä muodossa. Se suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,98 g. Saanto: 91 %, s.p. 265 - 267 °C.

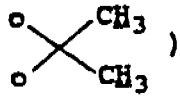
Taulukko I

PMR-tulokset sovellutusesimerkeille

Sovellutusesimerkit

Esimerkki 1 (yhdiste III)

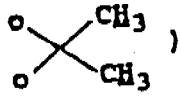
PMR ($CDCl_3$): δ = 5,86 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{cis} = 10,8 Hz, vinyylin H), 5,24 (d, $J_{6,7}$ = 4 Hz, 7-CH), 5,18 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 5,49 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,4 (leveä t, 6-CH), 4,26 (leveä t, 1ß-CH), 2,98 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,6 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,2 (d, $J_{5,6}$ = 2 Hz, 5-CH), 2,14 (s, $COCH_3$), 1,6, 1,52, 1,4, 1,04 (s, 5 x CH_3), 1,32 (s,



).

Esimerkki 2 (yhdiste IV)

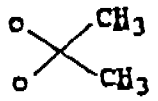
PMR ($CDCl_3$): δ = 6,0 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{trans} = 17 Hz, vinyylin H), 5,1 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,94 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,44 (leveä s, 6-CH), 4,26 (leveä s, 1ß-CH), 3,96 (d, $J_{6,7}$ = 4 Hz, 7-CH), 2,98 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,62 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,1 (d, $J_{5,6}$ = 3 Hz, 5-CH), 1,6, 1,42, 1,4, 1,08 (s, 5 x CH_3), 1,3 (s,



).

Esimerkki 3 (yhdiste V)

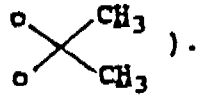
PMR ($CDCl_3$): δ = 6,5 - 5,7 (m, vinyylin 4H:t), 5,32 (d, $J_{6,7}$ = 4 Hz, 7-CH), 5,16 (d:n d, J_{trans} = 2 Hz, vinyylin H), 4,86 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,4 (leveä s, 6-CH), 4,24 (leveä s, 1ß-CH), 2,96 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,58 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,22 (d, $J_{5,6}$ = 3 Hz, 5-CH), 1,68, 1,64, 1,48, 1,2, 1,0 (s, 5 x CH_3), 1,36 (s,



).

Esimerkki 4 (yhdiste VI)

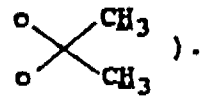
PMR ($CDCl_3$): δ = 6,4 - 5,7 (m, vinyylin 4H:t), 5,1 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,92 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,28 (leveä s, 6-CH), 4,16 (d, $J_{6,7}$ = 4 Hz, 7-CH), 3,0 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,64 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,36 (d, $J_{5,6}$ = 3 Hz, 5-CH), 1,6, 1,42, 1.32, 1,08 (s, 5 x CH_3), 1,32 (s,



).

Esimerkki 5 (yhdiste VII)

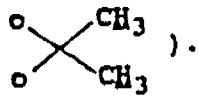
PMR ($CDCl_3$): δ = 6,3 - 5,7 (m, vinyylin 4H:t), 5,32 (d, $J_{6,7}$ = 4 Hz, 7-CH), 5,14 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,90 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,28 (leveä s, 1ß-CH), 3,02 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,62 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,0 (s, $OCOCH_3$), 1,56, 1,52, 1,44, 1,04, 1,0 (s, 5 x CH_3), 1,32 (s,



).

Esimerkki 5/6 (yhdiste VIII)

PMR ($CDCl_3$): δ = 5,92 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{trans} = 17 Hz, vinyylin H), 5,8 (leveä s, 6-CH), 5,30 (d, $J_{6,7}$ = 4 Hz, 7-CH), 5,16 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,88 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,26 (leveä s, 1ß-CH), 3,0 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,62 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,7 - 2,5 (m, CH_2-CH_2), 2,4 (d, $J_{5,6}$ = 3 Hz, 5-CH), 2,24 (s, $N(CH_3)_2$), 1,56, 1,50, 1,44, 1,3, 1,0 (s, 5 x CH_3), 2,0 (s, $OCOCH_3$), 1,3 (s,



).

Esimerkki 6 [yhdiste I, NR_1R_2 = $N(CH_3)_2$]

PMR ($CDCl_3$): δ = 5,96 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{cis} = 10,8 Hz, vinyylin H), 5,80 (leveä t, 6-CH), 5,48 (d, $J_{6,7}$ =

4 Hz, 7-CH), 5,06 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,84 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,42 (leveä s, 1ß-CH), 3,22 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,30 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,84 (s, $N(CH_3)_2$), 2,52 - 3,02 (m, N-CH_2), 1,96 (s, $OCOCH_3$), 1,60, 1,40, 1,32, 1,02, 0,96 (s, 5 x CH_3).

Esimerkki 7 [yhdiste IX, NR_1R_2 = $N(CH_3)_2$]

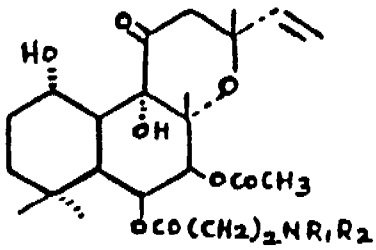
PMR ($CDCl_3$): δ = 6,02 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{cis} = 10,8 Hz, vinyylin H), 5,84 (leveä t, 6-CH), 5,12 (d:n d, J_{trans} = 17 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,90 (d:n d, J_{cis} = 10,8 Hz, J_{gem} = 2 Hz, vinyylin H), 4,28 (leveä s, 1ß-CH), 4,08 (d, $J_{6,7}$ = 4 Hz, 7-CH), 3,0 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,62 (d, J_{gem} = 18 Hz, 12-CH), 2,7 - 2,5 (m, CH_2-CH_2), 2,24 (s, $N(CH_3)_2$), 1,56. 1,5, 1,3, 1,0 (s, 5 x CH_3), 1,44 (s,



).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 6ß-(3-substituoitu amino)propionyylioksiforskoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



(I)

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät vetyä, alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai dialkyyliaminoalkyyliä; tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklin, joka voi sisältää vielä heteroatomin kuten N:n, O:n tai S:n ja jonka yksi tai useampi asema voi mahdollisesti olla substituoitu alkyylillä, alkoksilla, hydroksyylillä, halogeenilla tai aryylillä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(a) forskoliini (kaavan I mukainen yhdiste, jossa on OH 6-asemassa) saatetaan reagoimaan asetonin kanssa vetykloridin läsnä ollessa, jolloin saadaan 1,9-isopropylideenijohdannainen,

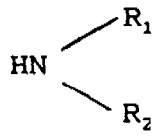
(b) tätä johdannaista käsitellään alkanolissa emäksellä, jolloin saadaan 7-deasetyylijohdannainen,

(c) tätä johdannaista käsitellään ß-halogeenipropionyylihalogenidilla orgaanisen emäksen läsnä ollessa, jolloin muodostuu 7ß-akryloyylioksi-7-deasetyyliforskoliinin 1,9,O-isopropylideenijohdannainen,

(d) tätä johdannaista käsitellään emäksellä, jolloin saadaan 6ß-akryloyylioksi-7-deasetyyliforskoliinin 1,9-O-isopropylideenijohdannainen,

(e) joka muutetaan 7ß-asetoksijohdannaiseksi,

(f) joka saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava



jossa R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyt, jolloin muodostuu (3-substituoitu amino)propionyylioksijohdannainen 6-asemaan ja

(g) saadun yhdisteen 1,9-asemista poistetaan suojaus, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, ja

(h) se muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi,

niin, että vaiheiden (e) ja (f) ja myös vaiheiden (f) ja (g) järjestystä voidaan muuttaa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (c) ß-halogeenipropionyylihalogenidi on ß-klooripropionyylikloridi.

3. Patenttivaatimusten 1 ja 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (f) amiini on dimetyyliamiini.

4. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheet a/b ja vaiheet e/f toteutetaan yksiastiareaktiona.