

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752187 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 752187

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07J 19/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 31.07.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 31.07.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 06.02.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

05.08.1974 DE 2437693

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • C.H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lösel, Walter, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Traunecker, Werner, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Hoefke, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

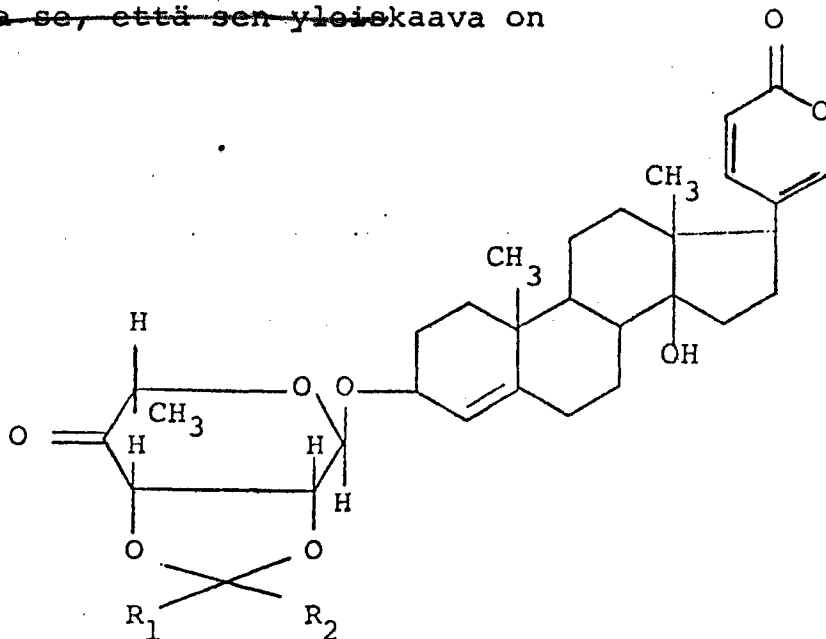
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia proskillaridiinijohdannaisia ja niiden valmistusmenetelmiä

Nya proskillaridinderivat och deras framställningsförfaranden

Proskillaridiinijohdannainen, joka on välituote valmistettaessa terapeuttisesti arvokasta 3β -(4'-okso- α -L-ramnosyyli)- 14β -hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidia. - Proskillaridinderivat, som är mellanprodukt vid framställning av terapeutiskt värdefull 3β -(4'-oxo- α -L-ramnosyl)- 14β -hydroxi-bufa-4,20,22-trienolid.

Oheisen keksinnön kohteena on proskillaridiinijohdannainen, joka on välituote valmistettaessa terapeuttisesti arvokasta 3β -(4'-okso- α -L-ramnosyyli)- 14β -hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidia, jolle ^{on tunnus} ~~on tunnus-~~ ^{halukkuus} ~~omaista se, että sen yleiskaava on~~

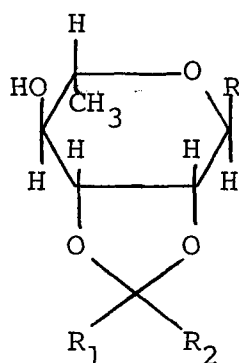


jossa R_1 on vetyatomi tai alkoksiryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia
 R_2 on alkoksiryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai
 R_1 ja R_2 tarkoittavat yhdessä happiatomia.

~~R₁ on vetyatomi tai alkoksiryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia,
 R₂ on alkoksiryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai
 R₁ ja R₂ tarkoittavat yhdessä happiatomia
 sekä niiden valmistusmenetelmät.~~

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tarkoituksenmukaisesti seuraavilla menetelmillä:

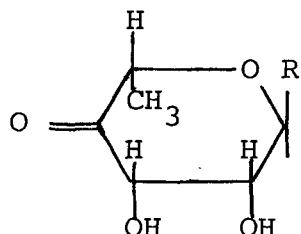
a) ^hapetetaan sinänsä tunnetulla tavalla yleiskaavan II mukaiset yhdisteet



(II)

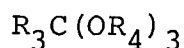
jossa R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä,

b) yleiskaavan III mukainen yhdiste



(III)

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan sinänsä tunnetulla tavalla reagoimaan yleiskaavan IV mukaisen ortoesterin kanssa



(IV)

jossa R₃ on vetyatomi tai alkoksiryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja R₄-ryhmät ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1-4 hiiliatomia, tai aktivoituneen hiilihappojohdannaisen kuten 1,1'-karbonyylidi-imidatsolin, imidatsoli-N-karboksyylihappobentsyyliesterin, kloorihiilihappoesterin, fosgeenin tai pyrohiilihappoestereiden kanssa, tai

c) yhdisteen, jossa R₁ ja R₂ tarkoittavat yhdessä happiatomia, valmistamiseksi saippuoidaan sinänsä tunnetulla tavalla happamien katalyyt-

tien läsnäollessa kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat jotakin muuta kuin happea.

Kaavalla II kuvattujen yhdisteiden hapettamiseen sopivat erityisesti seuraavat sinänsä tunnetut menetelmät suorittamisen yksinkertaisuuden ja nopeasti ja hyvin korkeilla saannoilla tapahtuvan reaktion ansiosta:

Hapettaminen dimetyylisulfoksidilla disykloheksyylikarbodi-imidin ja pyridiniumkloridin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti huoneen lämpötilassa, mahdollisesti vedettömän inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa. Sopivia ovat erityisesti aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai myös etyyliasetaatti, koska muodostunut disykloheksyyliurea ei liukene näihin väliaineisiin vaan saostuu. Dimetyylisulfoksidilla hapettaminen voidaan suorittaa myös pyridiini-rikkitrioksidi-kompleksin ja trietyyliamiinin läsnäollessa.

Menetelmän b) mukaisesti voidaan kaavan III mukainen yhdiste saattaa reagoimaan vapaiden hydroksiryhmien kanssa esteröimällä uudelleen ortokarboksyylihappotrialkyyliesterien tai ortohiilihiappotetra-alkyyliesterien kanssa happamien katalyyttien kuten esimerkiksi p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa tai esteröimällä aktiivisen hiilihiappojohdannaisen kuten esimerkiksi 1,1'-karbonyyli-imidatsolin, imidatsoli-N-karboksyylihappobentsyyliesterin, kloorihiilihiappoesterin, fosgeenin tai pyrohiilihiappoesterin kanssa tarkoituksenmukaisesti inertissä vedettömässä orgaanisessa liuottimessa huoneen lämpötilassa tai kohtuullisesti korotetussa lämpötilassa, tarvittaessa happoa sitovan aineen läsnäollessa.

Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa proskillaridiini-A:sta saattamalla ^{se}hapon katalysoimana reagoimaan ortohiilihiappotetra-alkyyliesterien tai ortomuurahaishappotrialkyyliesterien kanssa tai saattamalla ^{se}reagoimaan aktiivisten hiilihiappojohdannaisten kuten esimerkiksi 1,1'-karbonyylidi-imidatsolin, imidatsoli-N-karboksyylihappobentsyyliesterin, kloorimuurahaishappoesterin, fosgeenin tai pyrohiilihiappoesterin kanssa tarvittaessa lisäten happoa sitovaa ainetta.

Yleiskaavan III mukainen lähtö^{aine}~~tuote~~ voidaan valmistaa kaavan I mukaisesta yhdisteestä sinänsä tunnetuilla hydrolysointimenetelmillä parhaiten laimeilla hapoilla tai emäksillä huoneen lämpötilassa tai kohtuullisesti korotetussa lämpötilassa, tarkoituksenmukaisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa.

ja joka valmistetaan hydrolysoimalla keksinnön mukaisia välituotteita

Leppänuotalla,

(3β-(4'-okso-α-L-ramnosyyli)-14β-hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidilla, joka on kuvattu suomalaisessa patenttihakemuksessa ^{issa 55035} 752164, on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on hyvä kardiotoninen teho erityisesti niiden resorptio-osamäärä on oleellisesti parempi kuin niiden perustana olevan, ~~jo mainitun~~ ^{sen} proskillaridiinin resorptio-osamäärä. ^{Sillä} Niitä voidaan käyttää sydämen toimintavajavuuksien hoitoon. Annoksiksi ehdotetaan ihmisille 0,05 - 5,0 mg, parhaiten 0,125 - 2,0 mg. ^{kaavan mukaiset} Yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia välituotteita ramnoosiryhmässä sijaitsevan reaktiokykyisen oksoryhmänsä ansiosta.

Saksalaisesta hakemusjulkaisusta 2 042 075 on tunnettu yhdisteitä, jotka muistuttavat keksinnön mukaisia. Tästä julkaisusta tunnetut yhdisteet ^{ovat} ~~ovat~~ kuitenkin vaikutukseltaan heikompia kuin keksinnön mukaiset yhdisteet. ^{DE 2042075:stä} Tunnetun yhdisteen, 3β-(2',3'-isopropylideeni-4-okso-α-L-ramnosyyli)-14β-hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidin LD₁₀₀-arvo on 0,815 mg/kg suonen sisäisesti annosteltuna, kun taas vastaava arvo ^{hakemuksen mukaisen välituotteen avulla saadulle} suomalaisen patenttihakemuksen ~~752164~~ ^{julkaisun 55035} mukaiselle yhdisteelle on 0,395 mg/kg. Proskillaridiinin vastaava LD₁₀₀-arvo on 0,465 mg/Kg. Lisäksi voidaan mainita, että proskillaridiinin resorptio on suhteellisen pieni, joten oraalisesti annosteltuna ainoastaan pieni osa aineesta tulee tehokkaaseen käyttöön. SF-patenttihakemuksen ~~752164~~ mukaisella yhdisteellä resorptio on käytännöllisesti katsoen täydellinen.

Seuraavat esimerkit selvittävät keksintöä. Rf-arvojen yhteydessä tarkoittaa lyhennys KG 60 F-254 E. Merck-yhtiön, Darmstadt DC-valmiste-
vyjä Kieselgel 60 F-254, ja lyhennys LM ajoliuosta.

Esimerkki 1

2',3'-metoksimetylideeni-proskillaridiini

(lähtöaineen valmistus)

Reaktioliuokseen, jossa on 100 ml absoluuttista tetrahydrofuraania, 3 ml ortomuuraishaishappotrimetyyliesteriä ja 50 mg vedetöntä p-tolueenisulfonihappoa, lisätään 5,31 g (10 millimoolia) proskillaridiinia. Kun reaktio on noin 10 minuutin kuluttua päättynyt, neutraloidaan trietyyliamiinilla, haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja jäännös kiteytetään etyyliasettaatti-petrolieetteristä (40-80°).
Saanto: 5,3 g so. 93 % teoreettisesta, sulamispiste 135-138°C.

i ole
toistettu
reaktio

arvoja
vertailu
ei kuulu
tään
hakemuk-
seen
muodossa

Esimerkki 2 (käyttöaineen valmistus)

2',3'-etoksimetylideeni-proskillaridiini

2,66 g (5 millimoolia) proskillaridiinia, 2 ml ortomuurahaishappotrietyyliesteriä ja 20 mg vedetöntä p-tolueenisulfonihappoa saatetaan reagoimaan 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja jatkokäsittellään esimerkin 1 mukaisesti.

Puhdistamista varten kiteytetään etyyliasetaatti-petrolieetteristä. Saanto: 2,61 g, so. 89 % teoreettisesta, sulamispiste 139-141°C.

Esimerkki 3

3β -(2',3'-metoksimetylideeni-4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14 β -hydroksi-
bufa-4,20,22-trienolidi (valituote)

Liuokseen, jossa on 1,720 g (3 millimoolia) 2',3'-metoksimetylideeni-proskillaridiinia liuotettuna 30 ml:aan absoluuttista dimetyylisulfoksidia, lisätään 650 mg (6 millimoolia) pyridiinihydrokloridia ja 3,7 g (18 millimoolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä ja sekoitetaan 1-2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktion päätyminen todetaan ohutlevykromatografisesti. Reaktioseokseen lisätään 100 ml etyyliasetaattia, erotetaan imulla, suodokseen lisätään 500 ml vettä, orgaaninen faasi erotetaan. Vesiliuokset ravistellaan vielä kerran 50 ml:n kanssa etyyliasetaattia; orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan piihappogeelikolonissa (0,2-0,5 mm) käyttämällä kloroformi-etyyliasettaattia suhteessa (2:1) ja kiteytetään kloroformi/petrolieetteristä.

Saanto: 1,47 g, so. 86 % teoreettisesta; sulamispiste 213-215°C.

Esimerkki 4

3β -(2',3'-metoksimetylideeni-4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14 β -hydroksi-
bufa-4,20,22-trienolidi (valituote)

Liuokseen, jossa on 2,00 g (3,5 millimoolia) 2',3'-metoksimetylideeni-proskillaridiinia liuotettuna seokseen, jossa on 10 ml absoluuttista dimetyylisulfoksidia ja 5 ml trietyyliamiinia, lisätään liuos, joka sisältää 1,8 g (11 millimoolia) pyridiini-rikkitrioksidi-kompleksia 10 ml:ssa absoluuttista dimetyylisulfoksidia. Noin 1 tunnin kulluttua liuokseen lisätään etyyliasetaattia ja ravistellaan sen jälkeen peräkkäin 2 n suolahapon, 5-prosenttisen natriumvetykarbonaattiliuoksen ja veden kanssa. Kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin; jäännös puhdistetaan piihappogeelikolonissa (0,2-0,5 mm) kloroformi-etyyliasettaattilla suhteessa (2:1).

Saanto: 1,22 g, so. 61 % teoreettisesta; sulamispiste 211-216°C.

POS

Esimerkki 5

3β -(2',3'-metoksimetylideeni-4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14 β -hydroksi-
bufa-4,20,22-trienolidi

520 mg 3β -(4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14-hydroksi-bufa-4,20,22-trienoli-

oppu-
esta
mi-
sali-
u-
2.

dia liuotetaan 10 ml:aan absoluuttista dioksaania ja tämä, 0,5 ml ortomuurahaishappotrimetyyliesteriä ja 10 mg vedetöntä p-tolueenisulfonihappoa saatetaan reagoimaan ja jatkokäsitellään esimerkin 1 mukaisesti. Kloroformi-metanoli-petrolieetteristä (40-80°) tapahtuneen kiteyttämisen jälkeen jäljelle jää 319 mg (so. 56 % teoreettisesta) haluttua yhdistettä.

Tuote on joka tavoin identtinen esimerkissä 3 valmistetun yhdisteen kanssa.

Esimerkki 6

3β-(2',3'-etoksietylideeni-4'-okso-α-L-ramnosyyli)-14β-hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidi

2,35 g (4 millimoolia) 2',3'-etoksietylideeni-proskillaridiinia saatetaan reagoimaan dimetyylisulfoksidin kanssa pyridiinihydrokloridin ja disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa ja jatkokäsitellään esimerkin 3 mukaisesti. Puhdistetaan pihappogeelikolonissa (0,2-0,5 mm) kloroformi-etyyliasetatilla suhteessa (2:1), jolloin saadaan haluttua yhdistettä 2,12 g eli 87 % teoreettisesta.

Sulamispistealue: 113-115°C (amorfinen).

Esimerkki 7

3β-(2',3'-etoksietylideeni-4'-okso-α-L-ramnosyyli)-14β-hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidi

229 mg (1 millimooli) 3β-(4'-okso-α-L-ramnosyyli)-14β-hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidia, 0,5 ml ortomuurahaishappotrietyyliesteriä ja 10 mg vedetöntä p-tolueenisulfonihappoa saatetaan reagoimaan 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania esimerkissä 5 kuvatulla tavalla. Saadaan 287 mg eli 49 % teoreettisesta 3β-(2',3'-etoksietylideeni-4'-okso-α-L-ramnosyyli)-14β-hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidia. Yhdiste on identtinen esimerkissä 6 valmistetun yhdisteen kanssa.

Esimerkki 8

3β-(2',3'-dimetoksimetylideeni-4'-okso-α-L-ramnosyyli)-14β-hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidi

1,81 g (3 millimoolia) 2',3'-dimetoksimetylideeni-proskillaridiinia liuotetaan seokseen, jossa on 10 ml dimetyylisulfoksidia ja 5 ml tri-

etyyliamiinia, ja tähän lisätään 1,75 g (11 millimoolia) pyridiini-rikkitrioksidi-kompleksia 10 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Noin 30-50 minuutin kuluttua reaktioseos laimennetaan etyyliasetaatilla, lisätään noin 10-kertainen määrä vettä ja pestään peräkkäin 2 n suolahapolla, 5-prosenttisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä. Natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen haihdutetaan kuiviin ja jäännös käsitellään kromatografisesti pihappogeelikolonissa (0,2-0,5 mm) kloroformi-etyyliasetaatilla (3:1). Kiteytetään etyyliasetaatti-petrolieetteristä.

Saanto: 1,23 g, so. 68 % teoreettisesta; sulamispiste 190-191°C.

Esimerkki 9

3 β -(2',3'-dietoksimetylideeni-4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14 β -hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidi

1,89 g (3 millimoolia) 2',3'-dietoksimetylideeni-proskillaridiinia, 650 mg (6 millimoolia) pyridiinihydrokloridia ja 3,7 g (18 millimoolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä saatetaan reagoimaan 30 ml:ssa dimetyylisulfoksidia ja jatkokäsitellään esimerkin 3 mukaisesti.

Käsitellään kromatografisesti pihappogeelikolonissa (0,2-0,5 mm) kloroformi-etyyliasetaatilla suhteessa 2:1, jolloin jäljelle jää 1,52 g eli 81 % teoreettisesta haluttua yhdistettä. Sulamispistealue: 106-107°C (amorfinen).

Esimerkki 10

3 β -(2',3'-syklokarbonyyli-4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14 β -hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidi

1,9 g (3 millimoolia) 3 β -(2',3'-dietoksimetylideeni-4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14 β -hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidia liuotetaan 50 ml:aan tetrahydrofuraania ja sekoitetaan 1/2-1 tuntia huoneen lämpötilassa yhdessä 1 ml:n kanssa 2 n suolahappoa. Reaktion loppuminen todetaan ohutlevygramatografisesti. Reaktioliuos neutraloidaan loppuun tapah-tuneen reaktion jälkeen trietyyliamiinilla, haihdutetaan tyhjössä pieneen tilavuuteen ja jaetaan jäännös veden ja etyyliasetaatin kes-ken. Kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan liuotin ja jäännös puhdistetaan pihappogeelillä (0,2-0,5 mm) käyttämällä kloroformi-asetoni-etyyliasetaatia suhteessa (70:15:15). Jäljelle jää 379 mg (23,5 % teoreettisesta) haluttua yhdistettä.

R_F-arvo: 0,44 LM: kloroformi-asetoni (7:3); kantoaine: KG 60 F₂₅₄;

R_f -arvo (lähtöaine): 0,58; (LM ja kantoaine kuten edellä).

Esimerkki 11

3β -(2',3'-syklokarbonyyli-4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14 β -hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidi

1,67 g (3 millimoolia) proskillaridiini-2',3'-syklokarbonaattia, 650 mg (6 millimoolia) pyridiniumkloridia ja 3,7 g (18 millimoolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä saatetaan reagoimaan 30 ml:ssa absoluuttista dimetyylisulfoksidia ja jatkokäsitellään esimerkissä 3 kuvatulla tavalla. Reaktioseos erotetaan kromatografisesti piihappogeelikolonissa (0,2-0,5 mm) käyttämällä kloroformi-etyyliasetaattia suhteessa (2:1), jolloin saadaan 153 mg haluttua yhdistettä. Se on kaikilta ominaisuuksiltaan identtinen esimerkissä ~~10~~ syntetisoidun yhdisteen kanssa.

10

Farmaseuttiset valmisteet

A) Tabletit

1 tabletti sisältää:

3β -(2',3'-metoksimetylideeni-4'-okso- α -L-ramnosyyli)-14 β -hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidi	0,25 mg
Maitosokeri	85,75 mg
Perunatärkkelys	30,0 mg
Gelatiini	3,0 mg
Magnesiumstearaatti	1,0 mg
	<u>120,0 mg</u>

Valmistusmenetelmä:

Tehoaine ja kymmenkertainen määrä maitosokeria hierretään tehokkaasti keskenään. Tämä hierre sekoitetaan lopun maitosokerin ja perunatärkkelyksen kanssa ja granuloidaan gelatiinin 10-prosenttisen vesiliuoksen kanssa 1,5 mm:n seulan läpi. Kuivaus lämpötilassa 40°C. Kuivatut granulaatti seulotaan vielä kerran 1 mm:n seulan läpi ja sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa. Seoksesta puristetaan tabletteja.

Tabletin paino: 120 mg

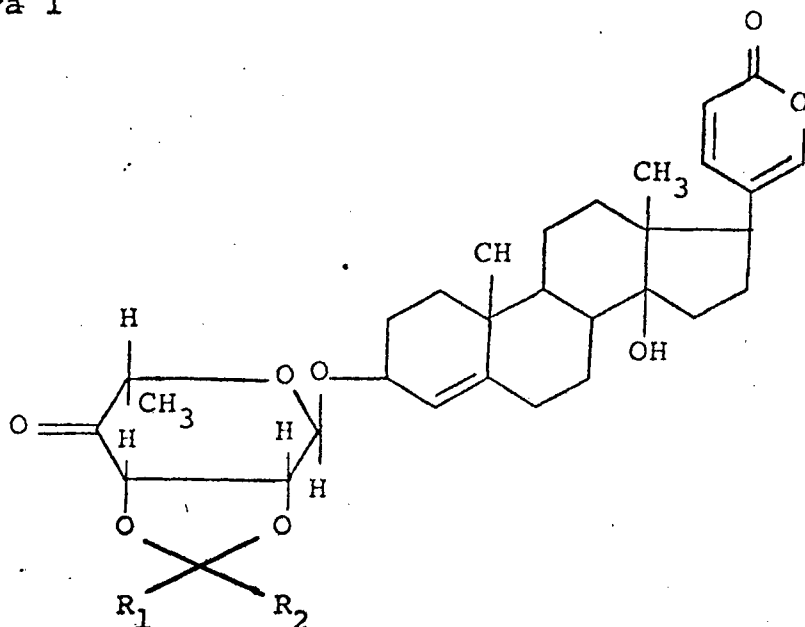
Mäntä: 7 mm, litteä ositusvakoiheen.

opp. utuot.
Hem.
saloni, osim.
PUUTTU

POIS

Patenttivaatimus

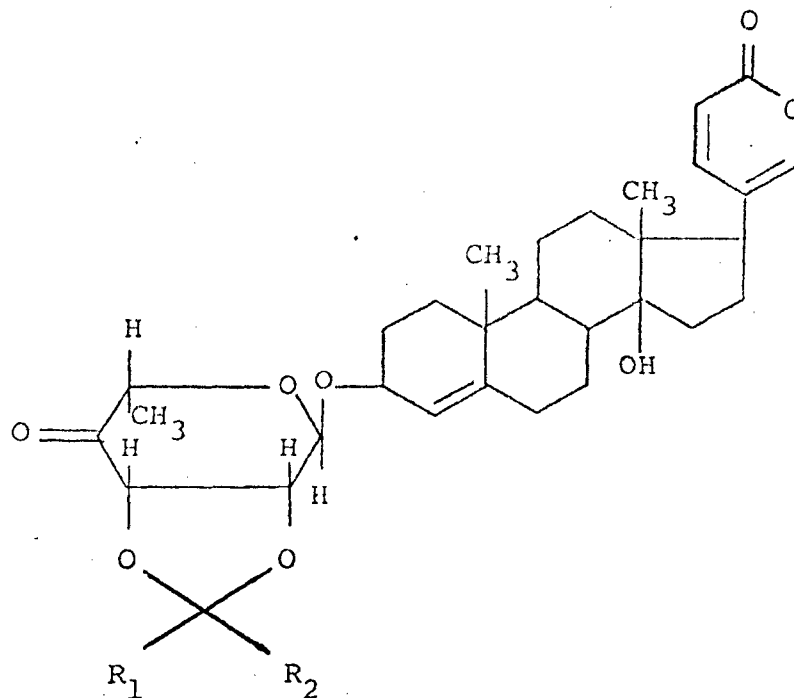
Proskillaridiinijohdannainen, joka on välituote valmistettaessa terapeuttisesti arvokasta 3β -(4'-okso- α -L-ramnosyyli)- 14β -hydroksi-bufa-4,20,22-trienolidia, tunnettu siitä, että yhdisteellä on yleiskaava I



jossa R_1 on vetyatomi tai alkoksiryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia
 R_2 on alkoksiryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai
 R_1 ja R_2 tarkoittavat yhdessä happiatomia.

Patentkrav

Proskillaridinderivat, som utgör en mellanprodukt vid framställning av terapeutiskt värdefull 3 β -(4'-oxo- α -L-ramnofyl)-14 β -hydroxy-bufa-4,20,22-trienolid, k ä n n e t e c k n a t därav, att derivatet har den allmänna formeln I



där R_1 är en väteatom eller en alkoxigrupp med 1-4 kolatomer,
 R_2 är en alkoxigrupp med 1-4 kolatomer, eller
 R_1 och R_2 tillsammans betecknar en syreatom.