



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

87208

C (15) **Patentti**
Patent published 10 10 1990

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 311/92

(21) Patentihakemus - Patentansökning	854919
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	12.12.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	12.12.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	15.06.86
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
14.12.84 US 681779 P	

(71) Hakija - Sökande

1. **Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated**, Route 202-206 North, Sommerville, N.J. 08876, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Kosley, Jr., Raymond W.**, 659 Cedarbrook Road, Bridgewater, N.J. 08807, USA, (US)
2. **Cherill, Robert J.**, 80 Kossuth Street, Somerset, N.J. 08873, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Kolster Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

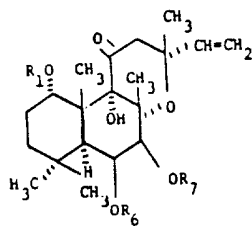
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten aminoasyylilabdaanijohdannaisien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara aminoacyllabdanderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 770401 (C 07D 311/92)

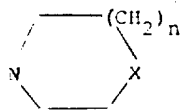
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten aminoasyylilabdaanien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistusta.



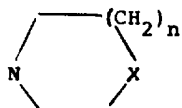
I

jossa R_1 on $R_2R_3NCHR_4CO$, jossa R_2 on vety, alkyylili tai bentsyyli, R_3 on vety tai alkyylili ja R_4 on vety, alkyylili tai bentsyyli, tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet ryhmän, jonka kaava on



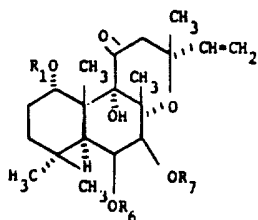
jossa X on CO, O, S, SO, SO₂; ryhmä CHR₉, jossa R₉ on vety, alkyylili tai ryhmä OR₁₀, jossa R₁₀ on vety tai COR₁₁, jossa R₁₁ on alkyylili; tai ryhmä NR₁₂, jossa R₁₂ on alkyylili, n on 1 tai 0; R₆ on vety tai ryhmä R₅CO, jossa R₅ on vety tai alkyylili; ja R₇ on vety tai ryhmä R₈CO, jossa R₈ on vety tai alkyylili, tai R₆ ja R₇ muodostavat yhdessä ryhmän CO tai SO. Keksintö koskee myös näiden yhdisteiden valmistuksessa käyttökelpoisia välituotteita. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää silmäpaineen alentamiseksi.

Uppfinningen avser framställning av nya aminoacylabdaner med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, i vilken formel R_1 är $R_2R_3CHR_4CO$, där R_2 är väte, alkyl eller bensyl, R_3 är väte eller alkyl och R_4 är väte, alkyl eller bensyl, eller R_2 och R_3 bildar tillsammans med kväveatomen, till vilken de är bundna, en grupp med formeln



där X är CO, O, S, SO, SO₂; en grupp CHR₉, där R₉ är väte, alkyl eller en grupp OR₁₀, där R₁₀ är väte eller COR₁₁, där R₁₁ är alkyl; eller en grupp NR₁₂, där R₁₂ är alkyl; n är 1 eller 0; R₆ är väte eller en grupp R₅CO, där R₅ är väte eller alkyl; och R₇ är väte eller en grupp R₈CO, där R₈ är väte eller alkyl, eller R₆ och R₇ bildar tillsammans gruppen CO eller SO.

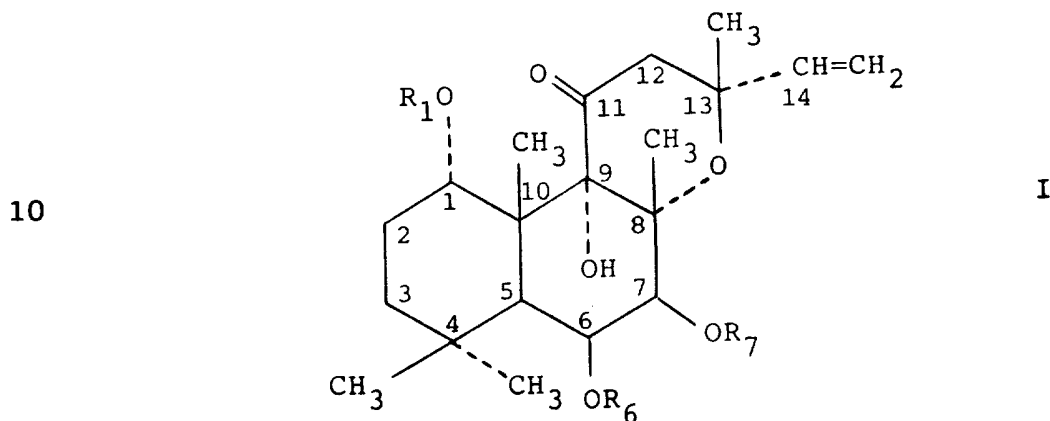
Uppfinningen avser även mellanprodukter användbara vid framställning av dessa föreningar. Föreningarna med formeln I kan användas för sänkning av ögontrycket.



I

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten aminoasyylilab-
daanijohdannaisten valmistamiseksi

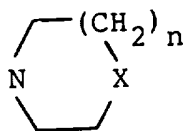
Tämä keksintö koskee menetelmää aminoasyylilab-
daanijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



15 jossa

R_1 on $R_2R_3NCH_2CO$, jossa R_2 on vety tai alempi alkyyli; R_3 on
alempi alkyyli tai R_2 ja R_3 yhdessä typpiätomien kanssa,
johon ne ovat sitoutuneina, muodostavat ryhmän, jonka kaa-
va on

20



25 jossa X on O, S, CH_2 tai $CHOH$ ja n on 0 tai 1;

R_6 on vety;

R_7 on vety tai ryhmä, jonka kaava on R_8CO , jossa R_8 on
alempi alkyyli;

30

niiden optisten ja geometrinen isomeerien tai nii-
den farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
valmistamiseksi.

35

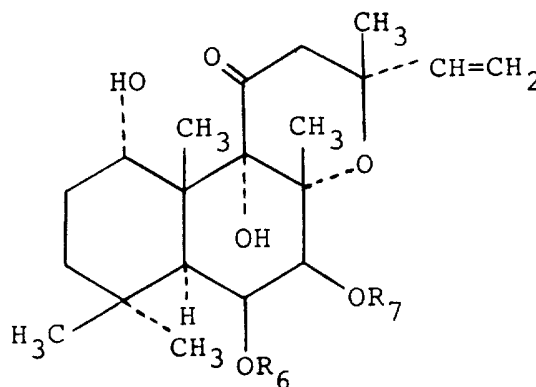
Selityksessä ja patenttivaatimuksissa termi "alkyy-
li" merkitsee suoraketjuista hiilivetyradikaalia, kuten
metyyliä, etyyliä, 1-propyyliä, 2-propyyliä, 2-metyylipro-
pyyliä, 1-pentyyliä, 2-pentyyliä, 3-heksyyliä, ja näiden

kaltaista radikaalia. Termi "alkanoli" merkitsee yhdistettä, joka on muodostettu yhdistämällä alkyyliryhmä ja hydroksiradikaali. Esimerkkejä alkanoleista ovat metanoli, etanoli, 1- ja 2-propanoli, 1,2-dimetyylietanoli, heksanoli, oktanoli ja näiden kaltaiset alkanolit. Termi "alkaanihappo" merkitsee yhdistettä, joka on muodostettu yhdistämällä karboksyyliiryhmä vetyatomien tai alkyyliryhmän kanssa. Esimerkkejä alkaanihapoista ovat muurahaishappo, etikkahappo, propaanihappo, 2,2-dimetyylietikkahappo, oktaanihappo ja näiden kaltaiset hapot. Termi "halogeeni" merkitsee klooria tai bromia. Termi "alkanoyyli" merkitsee radikaalia, joka on muodostettu poistamalla hydroksyyli-funktio alkaanihaposta. Esimerkkejä alkanoyyliryhmistä ovat formyyli, asetyyli, propionyyli, 2,2-dimetyyliasetyyli, heksanoyyli, oktanoyyli ja näiden kaltaiset ryhmät. Termi "alempi", käytettynä minkä tahansa edellä mainittujen ryhmien yhteydessä, merkitsee ryhmää, jossa on hiilirunko, jossa on enintään 6 hiiliatomia. Tässä esitetyissä kaavoissa erilaiset substituentit on kuvattu liitettyiksi labdaaniyttimeen kahdesta merkinnästä toisen avulla: yhtenäisen viivan (—) osoittaessa substituenttia, joka on β -orientoitunut (so. molekyyli-tason yläpuolella) ja katkoviivan (---) osoittaessa substituenttia, joka on α -orientoitunut (so. molekyyli-tason alapuolella). Kaikki kaavat on piirretty esittämään yhdisteet absoluuttisen kemiallisen konfiguraationsa mukaisina. Koska lähtöaineet, joissa on labdaaniydin, ovat luonnossa esiintyviä tai ovat luonnossa esiintyvien aineiden johdannaisia, on niissä samoin kuin lopullisissa tuotteissa labdaaniydin, joka on tässä kuvatun yhden absoluuttisen konfiguraation mukainen. Tämän keksinnön mukainen menetelmä on kuitenkin tarkoitettu koskemaan yhtä hyvin labdaanien raseemisen sarjan synteisiä.

Labdaaniytimen optisten keskusten lisäksi myös sen substituentteissa voi olla kiertokeskuksia, jotka myötävai-

kuttavat tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden optisiin ominaisuuksiin ja tarjoavat keinoja niiden erottamiseksi tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi käyttämällä optisesti aktiivisia happoja. Tämän keksinnön piiriin sisältyvät kaikki tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden optiset isomeerit ja raseemiset muodot, milloin sellaisissa yhdisteissä on kiertokeskuksia labdaaniytimen kiertokeskusten lisäksi.

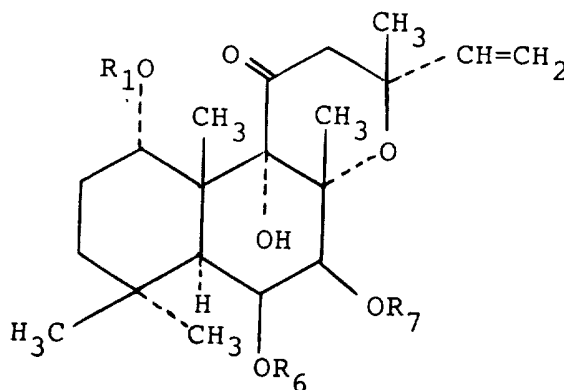
Esillä olevat yhdisteet valmistetaan siten, että
a) yhdiste, jonka kaava on



jossa R₆ ja R₇ merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



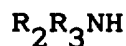
jossa R₄ merkitsee samaa kuin edellä ja Hal on bromi tai kloori, tertiäärisen amiinin läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa R_1 on $\text{HalCHR}_4\text{COHal}$, jossa R_4 ja Hal merkitsevät samaa kuin edellä; ja

b) vaiheen a) tuote saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

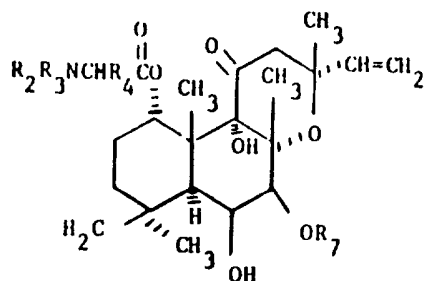
5



jossa R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä.

Aminoasyylilabdaanin IV valmistamiseksi,

10

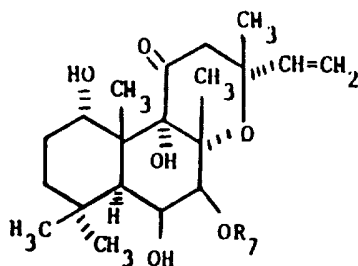


IV

15

jossa R_7 on alkanoyyli, asyloidaan kaavan III mukainen 1-hydroksilabdaani

20



III

25

jossa R_7 on alkanoyyli, kaavan VIII mukaisella halogeenialkyylikarboxyylialdehydillä,

30

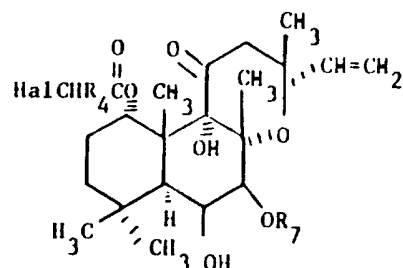


VIII

35

jossa R_4 ja Hal ovat edellä esitettyjä, jolloin saadaan 1-haloalkanoyylioksilabdaania II,

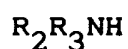
5



II

joka kondensoidaan kaavan IX mukaisen amiinin kanssa

10



IX

kanssa, jolloin saadaan yhdistettä IV.

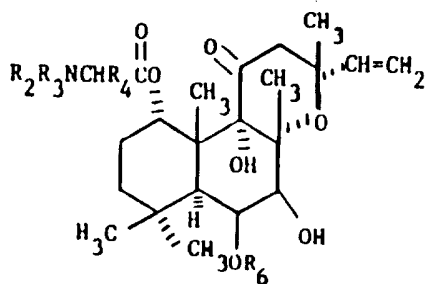
Hydroksilabdaanin III asylointi suoritetaan helposti käsittelemällä hydroksilabdaania III halo-alempialkyylikarbonyyli-halogenidin VIII, kuten bromi-alempi alkyylikarbonyylibromidin tai kloori-alempi alkyylikarbonyylikloridin kanssa, bromialkyylikarbonyylibromidin ollessa edullinen halogeenihiilivedyissä tertiäärisen amiinin läsnäollessa. Halogeenihiilivedyistä voidaan mainita dikloorimetaani, trikloorietaani, 1,1- ja 1,2-dikloorimetaani ja 1,1- ja 1,2-dikloorietaan; dikloorimetaani on edullinen. Tertiäärisistä amineista voidaan mainita esimerkiksi 4-dimetyyliaminopyridiini ja N,N-dimetyylianiiliini; N,N-dimetyylianiiliini on edullinen amiini. Vaikkakaan lämpötila, jossa asylointi suoritetaan, ei ole kriittinen, on edullista suorittaa reaktio lämpötilassa välillä noin -0 - 50 °C. Edullisinta on, että asylointi suoritetaan ensisijaisesti lämpötilassa noin 0 - 25 °C.

Kondensointi suoritetaan käsittelemällä halogeeni-alempi alkanolyylioksilabdaania II primääriin tai sekundäärisen amiinin IX kanssa alemmassa alkyyli-alkanoaatissa tai halogeenihiilivedyissä, tai niiden seoksessa. Alempi alkyylialkanoaatteja ovat metyyliasetaatti, etyyliasetaatti ja etyylipropanoaatti. Halogeenihiilivetyjä ovat dikloorimetaani, trikloorimetaani, 1,1- ja 1,2-dikloorimetaani. Etyliasetaatti ja dikloorimetaani ovat edullisia

liuottimia. Kondensointi suoritetaan edullisesti emästä lisäämättä. Kuitenkin voidaan käyttää alkalimetallivetykarbonaattia. Kondensointilämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä. Konversio tapahtuu helposti lämpötilassa noin 5 0 - 50 °C; edullinen reaktiolämpötila on noin 25 °C.

Aminoasyylilabdaanin V saamiseksi,

10



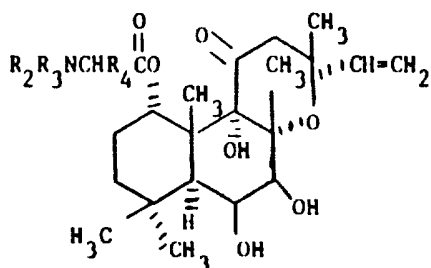
V

15

jossa R_6 on alkanoyyli, aminoasyylilabdaani IV voidaan toisiinnuttaa esimerkiksi käsittelemällä yhdistettä IV litium-1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsidin kanssa eetteriliuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa lämpötilassa noin 0 °C.

Aminoasyylilabdaanin VI saamiseksi,

20



VI

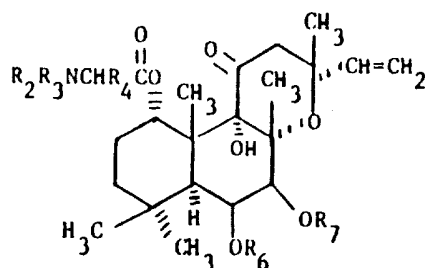
25

30

jossa on vapaita 6 β ,7 β -hydroksiryhmiä, 1 α ,6 β ,7 β ,9 α -tetrahydroksilabdaania III, jossa R_7 on vety, voidaan käsitellä halogeenialkyylikarbonyylihalogenidin VIII kanssa reaktioolosuhteissa, jotka ovat pääasiallisesti samanlaiset, joita on käytetty muutettaessa trihydroksilabdaani III, jossa R_7 on alempi alkanoyyli, aminoasyylilabdaaniksi IV, jossa R_7 on alempi alkanoyyli.

Aminoasyylilabdaanin VIII syntetisoimiseksi,

35

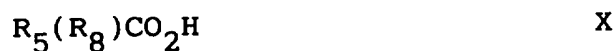


VIII

5

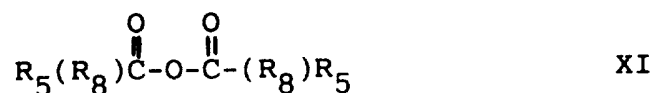
jossa R_6 ja R_7 on alempi alkanoyyli, voidaan aminoasyyli-
labdaani V asyloida alkaanihapolla, jonka kaava X on

10



jossa R_5 ja R_8 ovat edellä esitettyjä, sen anhydridillä,
jonka kaava XI on

15



20

jossa R_5 ja R_8 ovat edellä esitettyjä, tai niiden seoksilla,
tai sen halogenidilla, jonka kaava XII on



25

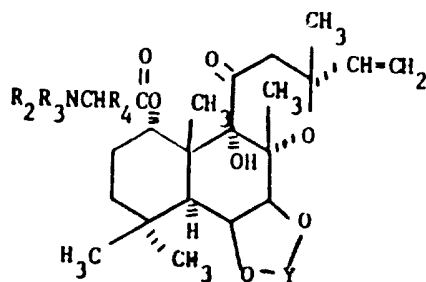
jossa R_5 , R_8 ja Hal ovat edellä esitettyjä. Asylointi voidaan suorittaa emäksisen katalyytin, kuten esimerkiksi, pyridiinin, lutidiinin tai kollidiinin läsnäollessa normaalia alemmassa lämpötilassa, joka on rajoissa noin 0 - 25 °C.

30

Siinä tapauksessa, että asylointivaiheessa käytetään kaavan X mukaista karboksyylihappoa, voidaan käyttää karbodi-imidiä, kuten esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidiä.

35

Aminoasyyli-labdaaneja, jotka ovat kaavan VII mukaisia,



VII

5

10

jossa Y on CO tai SO, voidaan valmistaa käsittelemällä dihydroksilabdaania VI yhdisteen kanssa, jonka kaava XIII on

Hal-Y-Hal

XIII

15

jossa Y on CO tai SO ja Hal on edellä esitetty, aromaattisen amiinin kuten pyridiinin, lutidiinin tai s-kollidiinin läsnäollessa normaalia alemmassa lämpötilassa, noin -10 - +10 °C:ssa.

20

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettäviä labdaanilähtöaineita, so. kaavan III mukaisia labdaaneja, joissa R₇ on vety tai kaavan R₈CO mukainen ryhmä, jossa R₈ on vety tai alempi alkyyli, on selostettu US-patentissa 4 134 986 (julkaistu tammikuun 16 päivänä 1979; B. S. Bajwa et al.).

25

30

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut aminoasyyli-labdaanijohdannaiset ovat käyttökelpoisia hoidettaessa kohonnutta silmänsisäistä painetta johtuen niiden kyvystä alentaa silmänsisäistä painetta määritettynä menetelmällä, jota ovat selostaneet J. Caprioli et al. [Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 25, s. 268 (1984)]. Määritysten tulokset ilmaistuna ulosvirtauspaineen alentumisprosenttina on esitetty seuraavassa taulukossa.

Taulukko

Yhdiste	Konsentraatio (%)	Ulosvirtauspaineen alentuminen (%)
5		
7B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α - tietyyliaminoasetoksi-6 β ,9 α - dihydroksilabd-14-en-11-oni	1,0 0,1	66 63
10		
7B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α - morfolin-4-yyli)asetoksi- 6 β ,9 α -dihydroksilabd-14- en-11-oni	1,0	63
15		
7B-asetoksi-8,13-epoksi- 1 α ,6 β ,9 α -trihydroksilabd-14- en-11-oni	1,0 0,1	51 23

20 Silmänsisäisen paineen alentuminen saadaan aikaan annettaessa sellaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle näitä aminoasyylilabdaaneja vaikuttavana paikallisena annoksena 0,01 - 3,0-%:sena liuoksena tai suspensiona.

25 Erityisen vaikuttava annos on noin 3 tippaa 1-%:ista valmistetta päivää kohden. On kuitenkin selvää, että kunkin tietyn potilaan osalta spesifiset annostusohjeet on säädettävä yksilöllisen tarpeen ja sen henkilön ammatillisen harkinnan mukaisiksi, joka antaa tai valvoo edellä mainitun yhdisteen antoa. Edelleen on selvää, että edellä mainitut annostukset ovat vain esimerkkejä ja että ne eivät missään määrin rajoita keksinnön piiriä tai käytäntöön soveltamista.

30 Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettuja yhdisteitä ovat:

35 (a) 7B-asetoksi-1 α -(2-aminopropionylioksi)-8,13-epoksi-6 β -9 α -dihydroksilabd-14-en-11-oni;

- (b) 7 β -asetoksi-1 α -[2-(N-bentsyyliamino)propionyylioksi]-8,13-epoksi-6 β -9 α -dihydroksilabd-14-en-11-oni;
- (c) 7 β -asetoksi-8,13-epoksi-1 α -[2-(N-etyyliamino)propionyylioksi]-6 β -9 α -dihydroksilabd-14-en-11-oni;
- 5 (d) 7 β -asetoksi-8,13-epoksi-1 α -[2-N-etyyliamino)-3-fenyylipropionyylioksi]-6 β -9 α -dihydroksilabd-14-en-11-oni;
- (e) 6 β -asetoksi-8,13-epoksi-7 β -9 α -dihydroksi-1 α -(dimetyyliaminoasetoksi)labd-14-en-11-oni;
- (f) 7 β -asetoksi-8,13-epoksi-6 β -formyyli-9 α -hydroksi-1 α -10 (dimetyyliaminoasetoksi)labd-14-en-11-oni;
- (g) 8,13-epoksi-7 β -formyylioksi-6 β ,9 α -dihydroksi-1 α -(dimetyyliaminoasetoksi)labd-14-en-11-oni;
- (h) 8,13-epoksi-6 β ,7 β ,9 α -trihydroksi-1 α -(dimetyyliaminoasetoksi)labd-14-en-11-oni-karbonaatti;
- 15 (i) 8,13-epoksi-6 β ,7 β ,9 α -trihydroksi-1 α -(dimetyyliaminoasetoksi)labd-14-en-11-oni-sulfiitti.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut aminoasyylilabdaanijohdannaiset ovat käyttökelpoisia myös hoidettaessa liikapaineisuutta, verentungosta aiheuttavaa sydämen toiminnanvajavuutta, keuhkoastmaa ja hilsetystautia.

20

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan antaa vaikuttavina määrinä potilaalle millä tahansa erilaisista menetelmistä, esimerkiksi, suun kautta kapsuleina tai tabletteina, parenteraalisesti steriileinä liuoksina tai suspensioina, eräissä tapauksissa laskimonsisäisesti steriileinä liuoksina, tai suspensioina, ja paikallisesti liuoksina, suspensioina tai voiteina, ja aerosolisuihkeena. Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja aminoasyylilabdaaneja, jotka ovat tehokkaita sellaisinaankin, voidaan formuloida ja antaa farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojensa muodossa liukoisuuden lisäämiseksi ja näiden kaltaisina valmistaina.

25

30

Ensisijaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä additiosuoloja ovat suolat epäorgaanisten happojen, esimerkiksi kloorivetyhapon, rikkihapon, typpihapon ja näiden kaltaisten happojen kanssa, suolat yksiemäksisten karboksyy-

35

lihappojen, kuten esimerkiksi etikkahapon, propionihapon ja näiden kaltaisten happojen kanssa suolat kaksiemäksisten karboksyylihappojen kuten esimerkiksi maleiinihapon, fumaarihapon ja näiden kaltaisten happojen kanssa ja suolat kolmiemäksisten karboksyylihappojen, kuten esimerkiksi sitruunahapon ja tämän kaltaisten happojen kanssa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

10 7β-asetoksi-8,13-epoksi-1α-(dietyyliaminoasetoksi)-6β-9α-dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

200 g:aan 7β-asetoksi-8,13-epoksi-1α,6β,9α-trihydroksilabd-14-en-11-onia lisättiin liuos, jossa oli 0,70 ml N,N-dimetyylianiiliinia 1 ml:ssa kuivaa (3 Å:n molekyyliseula) dikloorimetaania. Liuos jäädytettiin typen suojaamana jäähauteessa. Liuokseen lisättiin hitaasti tiputtamalla liuos, jossa oli 0,050 ml bromiasetyylibromidia. Seosta sekoitettiin 2 tuntia jäähauteen lämpötilassa ja tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamisen ja seuranneen liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin öljyä. Öljy liuotettiin 3 ml:aan etyyliasetaatia. Liuokseen lisättiin 0,068 mg natriumvetykarbonaattia ja liuos, jossa oli 0,050 ml dietyyliamiinia 1 ml:ssa etyyliasetaatia. Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia 80°:ssa, annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suodos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamalla ja seuranneen liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin öljyä. Öljy liuotettiin minimitilavuuteen seosta, jossa oli suhteessa 70:30 heksaania ja etyyliasetaatia ja kromatografoitiin 50 grammalla silikageeliä (230 - 400 mesh) typpipaineessa (eluentti: 30 x 15 ml heksaani/etyyliasetaatitiseosta suhteessa 70:30). Sopivat fraktiot konsentroidtiin

ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 129 mg (50,5 %) tuotetta öljynä. Hydrokloridi saostettiin/kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin tuotetta hydrokloridina; sp. 160 - 165 °C.

5 Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{45}NO_8HCl$:

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

Saatu: 59,79 % C 7,93 % H 2,44 % N

Esimerkki 2

10 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1a-(dimetyyliaminoasetoksi)-6B-9a-dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

100 g:aan 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1a,6B,9a-trihydroksilabd-14-en-11-onia lisättiin liuos, jossa oli 0,035 ml N,N-dimetyylianiiliinia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania. Liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Liuokseen lisättiin hitaasti tiputtamalla liuos, jossa oli 0,025 ml bromiasetyyliibromidia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin tunnin ajan jäähauteen lämpötilassa ja annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Suodattamisen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin öljyä. Öljy liuotettiin 2 ml:aan etyyliasetaattia. Liuokseen lisättiin 1 ml etyyliasetaattia, joka oli kylästetty dimetyyliamiinilla (kaasu). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamisen ja seuranneen liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin öljyä. Öljy kromatografoitiin silikageelillä (20 g; 230 - 400 mesh; eluentti: 50 x 15 ml heksaani/etyyliasetaatti-seosta suhteessa 70:30). Haihduttamalla kuiviin sopivat fraktiot saatiin 93 mg (76,6 %) tuotetta öljynä, josta lisättäessä kloorivedyn eetteriliuosta saostui hydrokloridia, sp. 156 - 182°.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{41}NO_8HCl$:

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

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

5

Esimerkki 37B-asetoksi-8,13-epoksi-1a-[(pyrrolidin-1-yyli)asetoksi]-6B-9a-di-hydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

10 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 100 g 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1a,6B,9a-trihydroksilabd-14-en-11-onia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania ja 0,035 ml N,N-dimetyyli-

aniliinia 0 °:ssa typen suojaamana, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 0,025 ml bromiasetyylibromidia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania. Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuos suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi. Öljy liuotettiin 3 ml:aan etyyli-

15 asetaattia ja lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,1 g pyrrolidiiniä 1 ml:ssa etyyliasetaattia. Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennettiin etyyliasetaatilla, uutettiin kaksi kertaa etyyliasetaatilla, pestiin kolme kertaa vedellä ja kerran kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Suodatettiin ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin öljyä. Öljy liuotettiin tilavuudeltaan minimimäärään

20 70-%:ista etyyliasetaatti/heksaani-seosta, ja flash-kromatografoitiin 50 g:lla silikageeliä (230 - 400 mesh; 75 x 15 ml). Haihduttamalla sopivat fraktiot kuiviin saatiin öljyä. Öljy liuotettiin kuivaan eetteriin ja hydrokloridi saostettiin, jolloin saatiin 50,5 mg (37,1 %) tuotetta; sp. 148 - 158°.

30

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{43}NO_8HCl$:

60,25 % C 7,95 % H 2,51 % N

35

60,64 % C 8,29 % H 2,50 % N.

Esimerkki 47B-asetoksi-8,13-epoksi-1a-[(morfolin-4-yyli)asetoksi]-6B-9a-dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

5 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 109 mg 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1a,6B,9a-trihydroksilabd-14-en-11-onia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania ja 0,038 ml dimetyyliani-
 10 liinia jäähauteessa, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 0,029 ml bromiasetylibromidia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin jäähauteen lämpötilassa
 15 tunnin ajan, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen liuotin pois
 20 saatiin öljyä, joka liuotettiin 2 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja lisättiin liuokseen, jossa oli 0,1 g morfoliinia 2 ml:ssa etyyliasetaattia. Seosta sekoitettiin tunnin
 25 ajan huoneen lämpötilassa, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuos suodatettiin ja konsentroidtiin öljyksi. Öljy liuotettiin tilavuudeltaan minimimäärään etyyliasetaatti/hekseeni-seosta 1:1 ja flash-kromatografoidtiin silikageelillä (230 - 400 mesh) (eluentti: 20 x 15 ml etyyliasetaatti/hekseeniseosta 1:1). Sopivat fraktiot yhdistettiin ja konsentroidtiin öljyksi. Öljy liuotettiin eetteriin ja saostettiin kloorivedyn eetteriliuoksella, jolloin saatiin 67,3 mg (61,7 %) tuotetta hydrokloridina, sp. 153 - 163°.

Analyysi:

30 Laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{43}NO_9HCl$:

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

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

35

Esimerkki 57B-asetoksi-8,13-epoksi-1a-[(di-n-propyyliamino)-asetoksi]-6B,9a-dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 108 mg 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1a,6B,9a-trihydroksilabd-14-en-11-onia liuoksessa, jossa oli 1 ml kuivaa dikloorimetaania ja 0,038 ml dimetyylianiiliinia jäähauteessa typen suojaamana, lisättiin hitaasti tiputtamalla liuos, jossa oli 0,027 ml bromiasetylibromidia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania.

10 Seosta sekoitettiin 0°:ssa tunnin ajan, annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin kylmällä vedellä ja kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen liuotin

15 pois saatiin öljyä. Öljy liuotettiin 1 ml:aan dikloorimetaania ja lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,1 g di-n-propyyliamiinia 1 ml:ssa etyyliasetaatia. Liuosta sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja uutettiin eetterillä. Uutteet pestiin kahdesti vedellä ja

20 kerran kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen liuotin pois saatiin öljyä. Öljy liuotettiin tilavuudeltaan minimimäärään 20-%:ista etyyliasetaatii/heksaani-seosta ja flash-kromatografoitiin

25 25 grammalla silikageeliä (230 - 400 mesh) (eluentti: 25 x 10 ml 20-%:ista etyyliasetaatii/heksaani-seosta). Haihduttamalla kuiviin sopivat fraktiot saatiin öljyä. Lisäämällä öljyn eetteriliuokseen kloorivedyn eetteriliuosta saatiin 59,9 mg (38,8 %) tuotetta hydrokloridina, sp. 199 - 202°.

30 **Analyysi:**
Laskettu yhdisteelle $C_{30}H_{49}NO_8HCl$:
61,26 % C 8,57 % H 2,38 % N
61,08 % C 8,46 % H 2,26 % N.

Esimerkki 67β-epoksi-1α-(dietyyliaminoasetoksi)-6β,7β,9α-tri-
hydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

5 Liuosta, jossa oli 200 mg 7β-asetoksi-8,13-epoksi-
1α,6β,9α-trihydroksilabd-14-en-11-onia 10 ml:ssa kylläs-
tettyä kaliumkarbonaattiliuosta 20-%:isessa vesipitoisessa
metanolissa, sekoitettiin 2 tuntia 25-28°:ssa. Seos laimen-
nettiin etyyliasetaatilla, pestiin kahdesti vedellä ja
10 kerran kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivat-
tiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodatettiin ja
haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 157 ml 8,13-epoksi-
1α,6β,7β,9α-tetrahydroksilabd-14-en-11-onia öljynä.

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 157 mg 8,13-epok-
si-1α,6β,7β,9α-tetrahydroksilabd-14-en-11-onia, 0,0593 ml
15 N,N-dimetyylianiiliinia ja 1 ml kuivaa dikloorimetaania
jäähäuteessa typen suojaamana, lisättiin tiputtamalla
liuos, jossa oli 0,0421 ml bromiasetyylibromidia 1 ml:ssa
kuivaa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin tunnin ajan
0°:ssa, kaadettiin jää/vesi/etyyliasetatti-seokseen, pes-
20 tiin kylmällä kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuok-
sella ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsul-
faatilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen
liuotin pois saatiin öljyä. Öljy liuotettiin 1 ml:aan kui-
vaa dikloorimetaania ja lisättiin sekoitettuun liuokseen,
25 jossa oli 0,1 g dietyyliamiinia 1 ml:ssa etyyliasetattia.
Liuosta sekoitettiin tunnin ajan ympäristön lämpötilassa
ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja
kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin ve-
dettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamalla ja haihdutta-
30 malla sen jälkeen kuiviin saatiin öljyä. Öljy liuotettiin
tilavuudeltaan minimimäärään etyyliasetatti/heksaaniseos-
ta 1:1 ja flash-kromatografoitiin 20 grammalla silikagee-
liä (230 - 400 mesh) (eluentti: 25 x 10 ml etyyliasetaat-
ti/heksaani-seosta 1:1). Haihduttamalla kuiviin sopivat
35 fraktiot saatiin öljyä, jonka hydrokloridi saostettiin

eetteristä, jolloin saatiin 90,2 mg (42,4 %) tuotetta, sp. 127 - 157 °C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{43}NO_7 \cdot HCl$:

5 60,27 % C 8,56 % H 2,70 % N
Saatu: 59,99 % C 8,74 % H 2,58 % N.

Esimerkki 7

10 7β-asetoksi-8,13-epoksi-1α-[(4-hydroksipiperidin-1-yyli)asetoksi]-6β,9α-dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydro-
kloridi

 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 106 mg 7β-asetoksi-8,13-epoksi-1α,6β,9α-trihydroksilabd-14-en-11-onia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania, jossa oli 0,038 ml dime-
tyylianiiliinia jäähäuteessa, lisättiin tiputtamalla liuos,
15 jossa oli 0,027 ml bromiasetylibromidia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin 0°:ssa tunnin ajan, annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, kaadettiin jäiseen natriumvetykarbonaatti/etyyliasetaatii-seokseen, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen liuotin pois saatiin öljyä, joka liuotettiin 1 ml:aan dikloorimetaania ja lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,10 g 4-hydroksipiperidiiniä 1 ml:ssa etyyliasetaatia. Seosta sekoitettiin tunnin ajan
20 huoneen lämpötilassa, kaadettiin jää/vesi/etyyliasetaatii-seokseen, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen liuotin pois saatiin öljyä. Öljy liuotettiin tilavuudeltaan minimimäärään 30-%:ista etyyliasetaatii/heksaani-seosta ja flash-kromatografoitiin 25 g:lla
30 silikageeliä (230 - 400 mesh). Haihduttamalla sopivat fraktiot kuiviin saatiin öljyä. Käsittelemällä öljyä kloorivetyhapon eetteriliuoksella saatiin 0,109 g (76,4 %) tuotetta hydrokloridina; sp. 166 - 189°.
35

Esimerkki 87B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α -[(tiomorfolin-4-yyli)-asetoksi]-6B,9 α -dihydroksilabd-14-en-11-oni

5 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 104 mg 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α ,6B,9 α -trihydroksilabd-14-en-11-onia, jossa oli 0,037 ml N,N-dimetyylianiiliinia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania 0°:ssa typhen suojaamana, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 0,025 ml bromiasetyylibromidia. Seosta sekoitettiin tunnin ajan 0°:ssa, annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, kaadettiin jäihin, uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroidtiin öljyksi. Öljy liuotettiin 2 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja liuos lisättiin tiputtamalla liuokseen, jossa oli 0,1 g tiomorfoliinia 15 1 ml:ssa etyyliasetaatia. Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia, kaadettiin jäihin, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen liuotin pois ja puhdistamalla flash-kromatografoimalla saatiin öljyä. Öljy liuotettiin eetteriin ja lisättiin kloorivedyn eetteriliuosta, jolloin saatiin 69,1 mg (47,8 %) tuotetta hydrokloridina; sp. 161 - 171°.

Esimerkki 9

25 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α -[(piperidin-1-yyli)asetoksi]-6B,9 α -dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 104 mg 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α ,6B,9 α -trihydroksilabd-14-en-11-onia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania, jossa oli 0,037 ml dime-
 30 tyylianiiliinia, jäähauteessa, lisättiin hitaasti tiputtamalla liuos, jossa oli 0,026 ml bromiasetyylibromidia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin tunnin ajan jäähauteen lämpötilassa, annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, laimennettiin etyyliasetaatilla, kaadettiin
 35 jää/vesi-seokseen, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin

kylmällä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella
 ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla.
 Suodattamalla ja haihduuttamalla liuotin sen jälkeen pois
 saatiin öljyä, joka liuotettiin 1,5 ml:aan dikloorimetaa-
 5 nia ja lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jos-
 sa oli 0,1 g piperidiiniä 1 ml:ssa etyyliasetaattia. Seos-
 ta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos
 laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kyl-
 lästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettö-
 10 mällä natriumsulfaatilla. Suodattamalla ja haihduuttamalla
 sen jälkeen liuotin pois saatiin öljyä. Öljy puhdistettiin
 flash-kromatografoimalla silikageelillä (230 - 400 mesh;
 eluentti: 30-%:inen etyyliasetaatti/heksaani-seos). Haih-
 duuttamalla liuotin pois saatiin öljyä, jota käsiteltiin
 15 kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa, jolloin saatiin
 34,8 mg (23,9 %) tuotetta hydrokloridina, sp. 160 - 184°.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{45}NO_8HCl$:

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

20 Saatu: 60,29 % C 7,93 % H 2,25 % N.

Esimerkki 10

7B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α -(isopropyyliminoasetok-
 si)-6B,9 α -dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,0301 g 7B-ase-
 25 toksi-8,13-epoksi-1 α ,6B,9 α -trihydroksilabd-14-en-11-onia
 sekoitetussa liuoksessa, jossa oli 3 ml kuivaa dikloori-
 metaania ja 0,106 ml dimetyylianiiliinia 0°:ssa, typen suo-
 jaamana, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 0,075 ml
 bromiasetyyliibromidia 3 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania.
 30 Seosta sekoitettiin tunnin ajan 0°:ssa, kaadettiin jääve-
 teen, pestiin jääkylmällä kyllästetyllä natriumvetykarbo-
 naattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä
 natriumsulfaatilla. Suodattamalla ja haihduuttamalla sen
 jälkeen liuotin pois saatiin öljyä. Öljy liuotettiin 3
 35 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja lisättiin tiputtamalla

sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,300 g isopropyylimiami-
 nia 3 ml:ssa etyyliasetaattia. Seosta sekoitettiin 2,5
 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadettiin jääveteen, uutet-
 tiin etyyliasetaatilla, pestiin kyllästetyllä natriumklo-
 5 ridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaa-
 tilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen liuotin
 pois saatiin öljyä, joka flash-kromatografoitiin 20 g:lla
 silikageeliä (230 - 400 mesh; eluentti: 70-%:inen etyyli-
 asetaatti/heksaani-seos, 0,1 % ammoniumhydroksidia). Haih-
 10 duttamalla kuiviin sopivat fraktiot saatiin öljyä. Käsit-
 telemällä öljyä kloorivedyn eetteriliuoksella saatiin
 0,245 g (61,3 %) tuotetta hydrokloridina; sp. 154 - 174°.
 Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{43}NO_7HCl$:

15 59,38 % C 8,12 % H 2,57 % N

Saatu: 58,62 % C 8,05 % H 2,74 % N.

Esimerkki 11

7B-asetoksi-8,13-epoksi-1a-(t-butyylimino)asetok-
 si-6B,9a-dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

20 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 106 mg 7B-asetok-
 si-8,13-epoksi-1a,6B,9a-trihydroksilabd-14-en-11-onia ja
 0,036 ml dimetyylianiiliinia 1 ml:ssa kuivaa dikloorimetaa-
 nia jäähauteessa, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli
 0,025 ml bromiasetyylibromidia 1 ml:ssa kuivaa dikloori-
 25 metaania. Seosta sekoitettiin tunnin ajan jäähauteen läm-
 pötilassa. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen läm-
 pötilaan, laimennettiin etyyliasetaatilla, kaadettiin
 jää/vesi-seokseen, uutettiin etyyliasetaatilla, pestin
 kylmällä kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja
 30 vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla.
 Suodattamisen ja sitä seuranneen liuottimen kuiviin haih-
 duttamisen jälkeen saatiin öljyä. Öljy liuotettiin 1
 ml:aan dikloorimetaania ja lisättiin tiputtamalla liuok-
 seen, jossa oli 1,105 g t-butyylimiamiinia 1 ml:ssa etyyli-
 35 asetaattia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15

tuntia, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kyllästetyillä natriumkloridiliuoksilla ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodattamisen ja seuranneen liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin öljyä. Öljy
 5 puhdistettiin flash-kromatografoimalla (230 - 400 mesh'in silikageelillä; eluentti: 30-%:inen etyyliasetaatti/hek-
 saaniseos). Haihduttamalla kuiviin sopivat fraktiot saatiin öljyä, jota käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa, jolloin saatiin 69,9 mg (49,3 %) tuotetta hydro-
 10 kloridina, sp. 165 - 179°.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{45}NO_8HCl$:

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

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

15

Esimerkki 12

7β-asetoksi-8,13-epoksi-1α-[2-(etyyliamino)propionyylioksi]-6β,9α-dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi

20

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,0 g 7β-asetoksi-8,13-epoksi-1α,6β,9α-trihydroksilabd-14-en-11-onia 10 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 0,35 ml N,N-dimetyyllianiliinia. Seokseen lisättiin hitaasti käsiruiskulla liuos, jossa oli 0,30 ml (0,618 g) bromipropionyylibromidia 10 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jäähdytettiin jäähauteessa,
 25 kaadettiin jää/vesi/natriumvetykarbonaatti-seokseen ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi. Öljy liuotettiin 10 ml:aan dikloorimetaania ja lisättiin käsiruiskun avulla sekoitettuun liuokseen, jossa oli ylimäärin monoetyyliamiinia 10 ml:ssa etyyliasetaattia jäähauteessa. Liuoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 3 tuntia.

30

35

Liuos kaadettiin jää/vesi/etyyliasetatti-seokseen ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin kahdesti vedellä sekä kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella,

- kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodattamisen ja seuranneen kuiviin haihduttamisen jälkeen saatiin öljyä. Öljy liuotettiin tilavuudeltaan minimimäärään 2-%:ista metanoli/dikloorimetaani-seosta ja flash-kromatografoitiin 150 g:lla silikageeliä (230 - 400 mesh). Kolonni eluoitiin seuraavasti: 1 x 400 ml:lla 2-%:ista metanoli/dikloorimetaaniseosta; 1 x 200 ml:lla 2-%:ista metanoli/dikloorimetaaniseosta; 3 x 100 ml:lla 4-%:ista metanoli/dikloorimetaani-seosta ja 10 x 50 ml:lla 4-%:ista metanoli/dikloorimetaani-seosta. Yhtä diastereomeeria oli kahdessa ensimmäisessä 4-%:sessa metanoli/dikloorimetaani-fraktiossa. Diastereomeerien seosta oli kolmannessa 4-prosenttisessä metanoli/dikloorimetaani-fraktiossa. Toista diastereomeeria oli fraktioissa 4 - 6. Diastereomeerit eristettiin. Sitten diastereomeerit yhdistettiin ja konsentroititiin öljyksi, liuotettiin kuivaan eetteriin ja saostettiin kloorivedyn eetteriliuoksella, jolloin saatiin 0,354 g (26,6 %) tuotetta; sp. 160 - 174°.
- Analyysi:
- Laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{43}NO_8 \cdot HCl$:
- 59,38 % C 8,12 % H 2,57 % N
- Saatu: 59,00 % C 7,94 % H 2,39 % N.
- Esimerkki 13
- 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α -[2-(morfolin-4-yyli)propionyylioksi]-6B,9 α -dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydrokloridi
- Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,3 g 7B-asetoksi-8,13-epoksi-1 α ,6B,9 α -trihydroksilabd-14-en-11-onia 3 ml:ssa dikloorimetaania typen suojaamana, lisättiin 0,106 ml dimetyylianiiliinia. Liuos jäähdytettiin 0°:seen ja tiiputtamalla lisättiin liuos, jossa oli 0,090 ml 2-bromipropionyylibromidia 3 ml:ssa dikloorimetaania. Liuosta sekoitettiin tunnin ajan 0°:ssa, kaadettiin jää/natriumvetykarbonaatti/etyyliasetatti-seokseen ja seos uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin vedellä, kuivat-

tiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Suo-
dattamalla ja haihduuttamalla sen jälkeen liuotin pois saa-
tiin öljyä. Öljy liuotettiin 3 ml:aan dikloorimetaania ja
lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,3 g morfo-
liinia 3 ml:ssa etyyliasetaattia.

Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia,
kaadettiin vesi/jää/etyyliasettaatti-seokseen ja seos
uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin kah-
desti vedellä, ja kerran natriumkloridiliuoksella. Liuos
kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin
ja konsentroitiin öljyksi. Öljy liuotettiin tilavuudeltaan
minimimäärään 40-%:ista etyyliasetaatti/heksaani-seosta ja
flash-kromatografoitiin 150 g:lla silikageeliä (eluentti:
10 x 50 ml 40-%:ista etyyliasetaatti/heksaani-seosta).
Yksittäiset fraktiot haihduutettiin kuiviin ja kaksi dias-
tereoisomeeriä eristettiin. Sitten kumpaakin diastereo-
isomeeria sisältävät fraktiot yhdistettiin ja liuotin
haihduutettiin pois. Saatu öljy liuotettiin eetteriin ja
saostettiin kloorivedyn eetteriliuoksella, jolloin saa-
tiin, kuivaamisen jälkeen 0,121 g (28 %) tuotetta; sp.
160 - 170 °C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{45}NO_9 \cdot HCl$:

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

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

Esimerkki 14

7β-asetoksi-8,13-epoksi-1α-(4-metyylipiperatsin-1-
yyli)asetoksi-6β,9α-dihydroksilabd-14-en-11-oni-hydroklo-
ridi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 300 ml 7β-asetok-
si-8,13-epoksi-1α,6β,9α-trihydroksilabd-14-en-11-onia 3
ml:ssa dikloorimetaania, jossa oli 0,106 ml dimetyyliani-
liinia 0°:ssa, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli
0,075 ml (0,175 g) bromiasetyylibromidia 3 ml:ssa dikloo-
rimetaania. Seosta sekoitettiin tunnin ajan 0°:ssa, kaadet-

tiin jää/kyllästetty natriumvetykarbonaattiliuos/etyyli-
 asetaattiseokseen, ja seos uutettiin etyyliasetaatilla.
 Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natrium-
 sulfaatilla ja suodatettiin. Suodattamalla ja haihdutta-
 5 malla sen jälkeen liuotin pois saatiin öljyä. Öljy liuo-
 tettiin dikloorimetaaniin ja lisättiin liuokseen, jossa
 oli 0,3 g N-metyylipiperatsiinia 3 ml:ssa etyyliasetaat-
 tia. Seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa,
 kaadettiin jää/vesi/etyyliasetaat-seokseen ja kerrokset
 10 erotettiin. Uutteet pestiin vedellä, kyllästetyllä nat-
 riumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natrium-
 sulfaatilla. Suodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen
 liuotin pois saatiin öljyä. Öljy liuotettiin tilavuudel-
 taan minimimäärään seosta, jossa oli 7 % metanolia, di-
 15 kloorimetaania ja 0,1 % ammoniumhydroksidia, ja flash-kro-
 matografoitiin silikageelillä (230 - 400 mesh; eluentti:
 7 % metanoli/dikloorimetaani/0,1 % ammoniumhydroksidiseos
 ja sen jälkeen 10 % metanoli/dikloorimetaani/0,1 % ammo-
 niumhydroksidiseos. Haihduttamalla liuotin pois sopivista
 20 fraktioista saatiin öljyä, joka liuotettiin 5-%:iseen
 etyyliasetaatti/eetteriseokseen ja saostettiin kloorive-
 dyn eetteriliuoksella, jolloin saatiin 0,242 g (56,3 %)

tuotetta; sp. 189 - 196° hajoten.

Analyysi:

25 Laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{46}N_2O_8 \cdot HCl$:

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

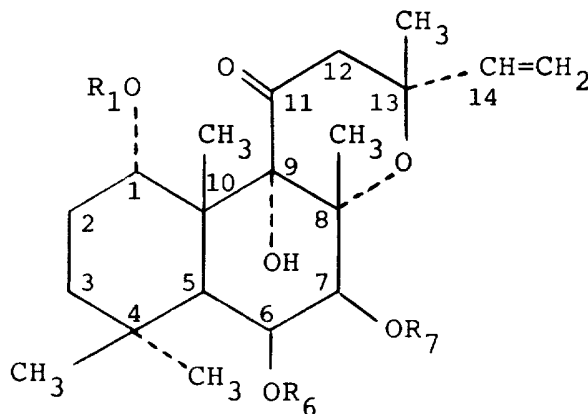
Saatu: 59,12 % C 8,02 % H 4,77 % N.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten amino-
 asyylibaandaanijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava
 on

5

10



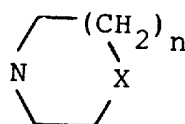
I

15

jossa

R_1 on $R_2R_3NCH_2CO$, jossa R_2 on vety tai alempi alkyyli; R_3 on
 alempi alkyyli tai R_2 ja R_3 yhdessä typpiätoimin kanssa,
 johon ne ovat sitoutuneina, muodostavat ryhmän, jonka kaa-
 va on

20



25

jossa X on O, S, CH_2 tai $CHOH$ ja n on 0 tai 1;

R_6 on vety;

R_7 on vety tai ryhmä, jonka kaava on R_8CO , jossa R_8 on
 alempi alkyyli;

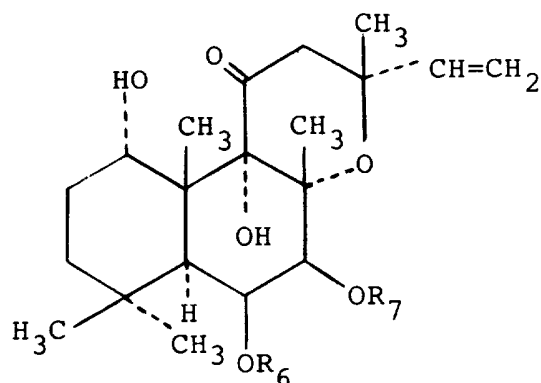
30

niiden optisten ja geometrinen isomeerien tai nii-
 den farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
 valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

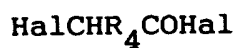
a) yhdiste, jonka kaava on

35

5

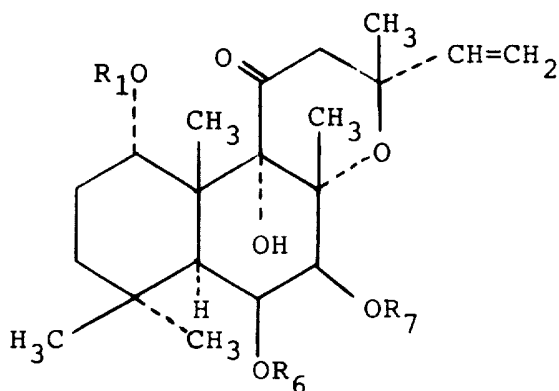


10 jossa R_6 ja R_7 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



15 jossa R_4 merkitsee samaa kuin edellä ja Hal on bromi tai kloori, tertiäärisen amiinin läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

20

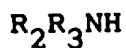


25

jossa R_1 on $\text{HalCHR}_4\text{COHal}$, jossa R_4 ja Hal merkitsevät samaa kuin edellä; ja

30

b) vaiheen a) tuote saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



35

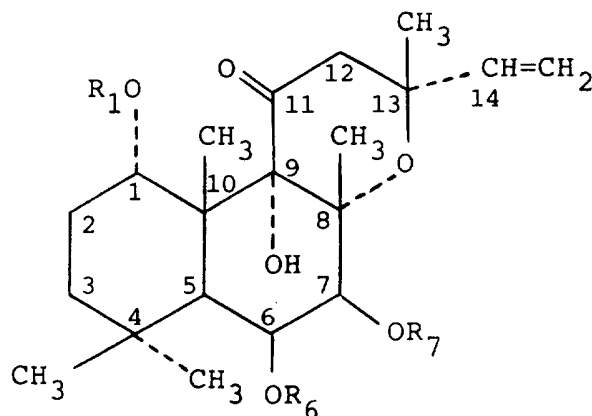
jossa R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara aminoacyllabdanderivat med formeln

5

10



I

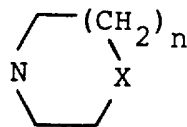
vari

15

R_1 betecknar $R_2R_3NCH_2CO$ vari R_2 betecknar väte eller lägre alkyl;

R_3 betecknar lägre alkyl, eller R_2 och R_3 bildar tillsammans med kväveatomen till vilken de är bundna en grupp med formeln

20



25

vari X betecknar O , S , CH_2 eller $CHOH$ och n är 0 eller 1 ;
 R_6 betecknar väte;

R_7 betecknar väte eller en grupp med formeln R_8CO , vari R_8 betecknar lägre alkyl;

30

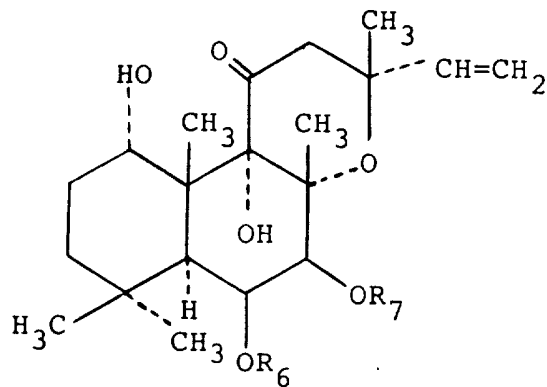
de optiska och geometriska isomererna av dessa eller de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna av dessa, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln

35

28

5



10

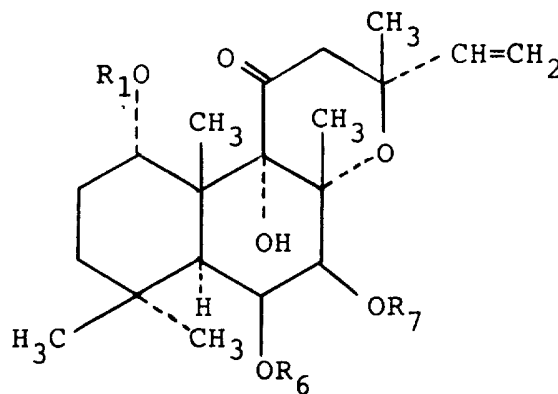
vari R_6 och R_7 betecknar samma som ovan, bringas att reagera med en förening med formeln



15

vari R_4 betecknar samma som ovan och Hal betecknar brom eller klor, i närvaro av en tertiär amin, varvid en förening med formeln

20

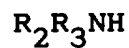


25

erhålles, vari R_1 betecknar $\text{HalCHR}_4\text{COHal}$, vari R_4 och Hal betecknar samma som ovan, och

b) produkten från steg a) bringas att reagera med en förening med formeln

30



vari R_2 och R_3 betecknar samma som ovan.