

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 762352 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762352

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 18.08.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 18.08.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 22.02.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

21.08.1975 GB 7534842

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank London SW1, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Aldridge, David Cecil, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Crawley, Graham Charles, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Strawson, Colin John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Hydroksihapot

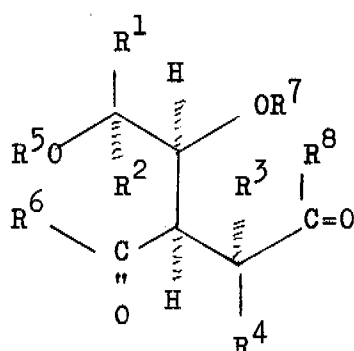
Hydroxysyror

Imperial Chemical Industries Limited.; Imperial Chemical House, Millbank,
Lontoo SW1P 3JF, Englanti

Hydroksihapot - Hydroksyror

Tämä keksintö käsittelee happoja ja erikoisesti se käsittelee hydrok-
sihappoja, joilla on mahahaavoja parantavia ominaisuuksia.

Keksinnön mukaan esitetään kaavan I mukainen hydroksihappo:



jossa toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on vetyatomi, C_{1-10} -alkyyli- tai fenyyli-
radikaali, ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on vetyatomi; toinen R^3 :sta ja R^4 :
stä on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyli- tai fenyyli- radikaali ja toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on
vetyatomi; tai R^3 ja R^4 yhdessä muodostavat metyleeniradikaalin ($=CH_2$); ja

jossa joko R^5 on vetyatomi ja R^6 on hydroksiradikaali tai R^5 ja R^6 yhdessä muodostavat suoran sidoksen; ja joko R^7 on vetyatomi ja R^8 on hydroksiradikaali tai R^7 ja R^8 yhdessä muodostavat suoran sidoksen; edellyttäen että ainakin toinen R^5 :stä ja R^7 :stä on vetyatomi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

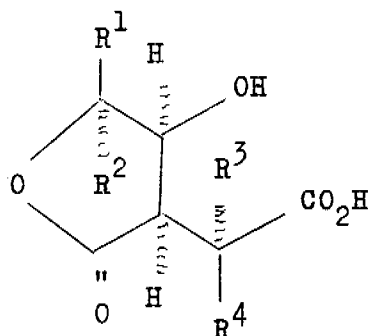
On huomattava, että kaavan I mukaiset hydroksihapot sisältävät vähintään kaksi asymmetristä hiiliatomia, nimittäin sen hiiliatomin, johon kuuluu radikaali $-OR^7$ ja sen, johon kuuluu radikaali $-CO.R^6$. Lisäksi hydroksihapot voivat sisältää edelleen kaksi asymmetristä hiiliatomia riippuen radikaalien R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 luonteesta. Seurauksena kaavan I mukainen hydroksihappo voidaan eristää raseemisina muotoina ja optisesti aktiivisina muotoina. Tämä erittely tähtää kaikkiin kaavan I mukaisten hydroksihappojen raseemisiin tai optisesti aktiivisiin muotoihin, joilla on yllämainitut hyödylliset ominaisuudet; jolloin optisesti aktiivisen muodon saamista liuotamalla tai synteesillä optisesti aktiivisista lähtöaineista ja optisten isomeerien biologisten ominaisuuksien määrittämistä esimerkiksi jäljempänä viitatuilla kokeella pidetään kuuluvana yleisesti tunnettuun tietoon.

On ymmärrettävä, että tämä erittely koskee vain niitä kaavan I mukaisia hydroksihappoja, joilla on esitetty suhteellinen stereokemia niissä hiiliatomeissa, joihin vastaavasti liittyvät radikaalit $-OR^7$ ja $-CO.R^6$. On myös ymmärrettävä, että kaavan I mukaisen hydroksihapon absoluuttinen konfiguraatio saattaa todellisuudessa olla kaavassa I esitetyn peilikuva.

Erikoisen sopiva arvo R^1 :lle tai R^2 :lle sen ollessa C_{1-10} -alkyyli-radikaali on esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-, heksyyli-, oktyyli- tai dekyyliradikaali. Suora C_{1-10} -alkyyli-radikaaliketju on edullinen, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butyli-, n-pentyyli-, n-heksyyli-, n-oktyyli- tai n-dekyyliradikaali.

Erikoisen sopiva arvo R^3 :lle tai R^4 :lle sen ollessa C_{1-6} -alkyyli-radikaali on esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli- tai butyyliradikaali. Suoraketjuinen C_{1-6} -alkyyli-radikaali on edullinen, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli- tai n-butyyliradikaali.

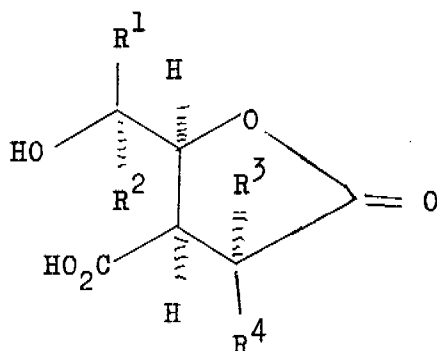
Erityinen ryhmä keksinnön kohteena olevia yhdisteitä muodostuu niistä kaavan I mukaisista hydroksihapoista, joissa R^5 ja R^6 yhdessä muodostavat suoran sidoksen, so. kaavan II mukaiset monolaktonit:



II

jossa R^1 :llä, R^2 :lla, R^3 :lla ja R^4 :llä on yllä esitetyt merkitykset; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä emäsadditiosuoloista.

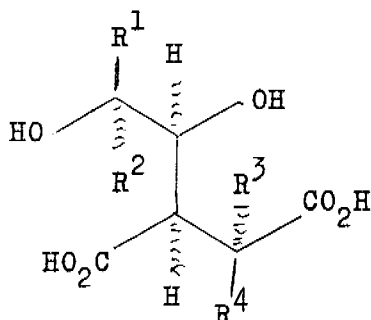
Toinen erityinen ryhmä keksinnön kohteena olevia yhdisteitä muodostuu niistä kaavan I mukaisista hydroksihapoista, joissa R^7 ja R^8 yhdessä muodostavat suoran sidoksen, so. kaavan III mukaiset monolaktonit:



III

jossa R^1 :llä, R^2 :lla, R^3 :lla ja R^4 :llä on yllä esitetyt merkitykset; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä emäsadditiosuoloista.

Kolmas erityinen ryhmä keksinnön kohteena olevia yhdisteitä muodostuu niistä kaavan I mukaisista hydroksihapoista, joissa R^5 ja R^7 ovat molemmat vetyatomeita, so. kaavan IV mukaiset dihapot:



IV

jossa R^1 :llä, R^2 :lla, R^3 :lla ja R^4 :llä on yllä esitetyt merkitykset; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä emäsadditiosuoloista.

Vielä erityinen ryhmä keksinnön kohteena olevia yhdisteitä muodostuu niistä kaavan I mukaisista hydroksihapoista, joissa R^1 on fenyyli- tai n-butyyliradikaali, R^2 on vetyatomi, toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on metyyli- radikaali ja toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vetyatomi, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä emäsadditiosuoloista. Tähän erityiseen ryhmään kuuluvana vielä edullinen keksinnön kohteena oleva yhdisteryhmä muodostuu niistä kaavan II tai III mukaisista yhdisteistä, joissa R^1 :llä, R^2 :lla, R^3 :lla ja R^4 :llä on välittömästi yllä esitetyt merkitykset:

Erittäin sopiva farmaseuttisesti hyväksyttävä emäsadditiosuola on esimerkiksi ammoniumsuola, alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuola, esimerkiksi natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuola, tai alumiinisuo- la, tai orgaanisen emäksen kanssa muodostettu suola, esimerkiksi alifaattisen tai sykloalifaattisen amiinin, esimerkiksi maglumiinin (1-metyyliamino-1-deoksi-D-glusitoli), dietyyliamiinin, trietyyliamiinin tai morfoliinin kans- sa muodostettu suola. Kun kaavan I mukaisessa yhdisteessä sekä R^6 että R^8 ovat hydroksiradikaaleja, emäsadditiosuola voi olla muodostettu vain yhden emäsekvivalentin kanssa vain toisen kahdesta kaavan I mukaisen yhdisteen karboksiryhmästä neutraloimiseksi. Tämän erittelyn puitteissa vetyatomit jotka ovat kiinnittyneet hiiliatomeihin, joihin liittyvät radikaalit $-OR^7$ ja $-CO.R^6$ vastaavasti kaavassa I, yhdessä radikaalien R^2 ja R^3 kanssa kaikissa kaavapiirroksissa, määritellään merkintöjen mukavuuden vuoksi α -konfiguraatioksi. Radikaalit R^1 ja R^4 määritellään tämän seurauksena β -konfiguraatioksi.

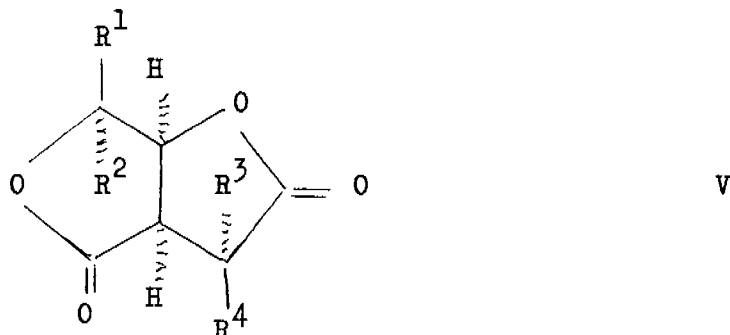
Erityisiä keksinnön mukaisia yhdisteitä on kuvattu esimerkeissä; ja näistä seuraavat ovat erikoisen edullisia:

2-(5 β -n-butyyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 α -metyyli- etikkahappo ja 2-(5 β -fenyyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)- 2 β -metyyli-etikkahappo, (so. ne kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on n-butyyli, R^2 ja R^4 ovat vetyjä ja R^3 on metyyli; ja jossa R^1 on fenyyli, R^2 ja R^3 ovat vetyjä, ja R^4 on metyyli, vastaavasti); ja 3 α -metyyli-5 β -(1 β - hydroksi-n-pentyyli)-2-okso-tetrahydrofuran-4 β -yylikarboksyylihappo ja 3 β - metyyli-5 β -(β -fenyyli)hydroksimetyyli-2-okso-tetrahydrofuran-4 β -yylikarbok- syylihappo, (so. ne kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on n-butyyli, R^2 ja R^4 ovat vetyjä ja R^3 on metyyli; ja jossa R^1 on fenyyli, R^2 ja R^3 ovat vetyjä, ja R^4 on metyyli, vastaavasti); tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät emäsadditiosuolat.

Keksinnön mukaiset hydroksihapot voidaan valmistaa sinänsä kemialli- sesti analogisten yhdisteiden valmistusmenetelminä tunnetuilla menetelmillä. Tällaisia menetelmiä on lueteltu esimerkkeinä jäljessä, jossa R^1 :llä, R^2 :lla,

R^3 :lla, R^4 :llä, R^5 :llä, R^6 :lla, R^7 :llä ja R^8 :lla on yllä määritellyt merkitykset, ellei toisin ole ilmoitettu:

a) Kaavan V mukaisen dilaktonin hydrolysointi emäksisissä olosuhteissa.



Hydrolyysissä saatu tarkka tuote, so. kaavan II tai III mukainen monolaktoni tai kaavan IV mukainen dihapo, kuten yllä on määritetty, riippuu käytetyistä emäksisistä olosuhteista. Yleensä tietyistä lähtöainedilaktoneista saadaan kaavan II tai III, kuten yllä on määritetty, mukainen monolaktoni lievemmissä emäksisissä olosuhteissa, kuin mitä tarvitaan vastaavan kaavan IV mukaisen dihapon saamiseksi. Siten esimerkiksi, kun kaavan V mukainen dilaktoni, jossa R^1 on n-butyyli, R^2 ja R^4 ovat vetyjä ja R^3 on metyyli, so. tunnettu yhdiste dihydrokanadensolidi, hydrolysoidaan ylimäärällä 3N natriumhydroksidiliuosta 20-25°C:ssa 3 tunnin ajan saadaan vastaava kaavan IV mukainen dihapo, kun taas hydrolyysi pH:ssa 9,10 1 tunnin ajan tuottaa vastaavat kaavojen II ja III mukaiset monolaktonit, vastaavasti.

Reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi 0-60°C:ssa, mutta yleensä se suoritetaan edullisesti esimerkiksi 0-30°C:ssa.

Reaktio suoritetaan edullisesti polaarisisessa orgaanisessa liuottimeksa, esimerkiksi etanolin vesiliuos, metanoli, asetonitriili tai asetoni.

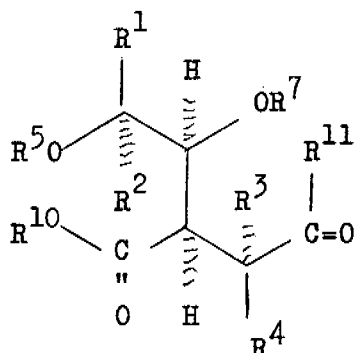
Emäksiset olosuhteet saadaan mukavasti aikaan esimerkiksi epäorgaanisen emäksen avulla, esimerkiksi alkalimetallihydroksidi, esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidi. pH 9-10 on edullinen, kun halutaan kaavan II tai III mukaista monolaktonia.

Yllä mainittu dilaktonilähtöaine, dihydrokanadensolidi, on tunnettu yhdiste ja se voidaan saada käymisen avulla organismista *Penicillium canadense* (McCorkindale et al, Tetrahedron Letters, 1968, 727). Samansukuisen tunnetun dilaktonilähtöaineen, kanadensolidin, so. kaavan V mukainen yhdiste, jossa R^1 on n-butyyli, R^2 on vety, ja R^3 ja R^4 yhdessä muodostavat metyleeniradikaalin, kuvaa myös McCorkindale et al.

Jäljellä olevat kaavan V mukaiset lähtöaineet ovat myös tunnettuja ja ne on kuvattu valmistusmenetelmineen julkaisussa Offenlegungsschrift

n:o 2543150.

b) Karboksyylihapon suojaryhmän poistaminen kaavan VI mukaisesta yhdisteestä:



VI

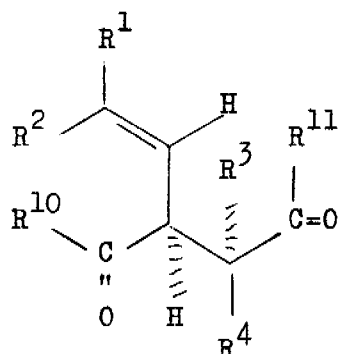
jossa R^{10} on karboksyylihapon suojaryhmä ja R^5 on vety, tai R^5 ja R^{10} yhdessä muodostavat suoran sidoksen; ja R^{11} on karboksyylihapon suojaryhmä ja R^7 on vety; tai R^7 ja R^{11} yhdessä muodostavat suoran sidoksen; edellyttäen että vähintään toinen R^5 :stä ja R^7 :stä on vety.

Erikoisen sopiva arvo R^{10} :lle tai R^{11} :lle sen ollessa karboksyylihapon suojaryhmä on esimerkiksi C_{1-4} -alkoksiradikaali, esimerkiksi metoksi-, etoksi- tai butoksiradikaali; fenoksi tai bentsyylioksiradikaali, jossa on vapaa- valintaisesti 1-3 substituenttia, jotka on valittu halogeeniatomeista, esimerkiksi kloori- tai bromiatomit, metyyli-, metoksi- ja nitroradikaalit; tai fenasyylioksi-radikaali.

Tietyt reaktio-olosuhteet määrätyn karboksyylihapon suojaryhmän poistamiseksi riippuvat luonnollisesti ryhmän tarkasta kemiallisesta rakenteesta. Siten, kun C_{1-4} -alkoksi-, fenoksi- ja substituoitu fenoksi- ja fenasyylioksiradikaalit poistetaan edullisesti emäksisissä olosuhteissa, poistetaan bentsyylioksi- ja substituoitu bentsyylioksiradikaalit edullisesti pelkistäväissä olosuhteissa. Erikoisen sopivia emäksisiä olosuhteita muodostavat esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidien vesiliuokset pH:ssa 9-10°C:ssa, vapaavalintaisesti yhdessä polaarisen orgaanisen liuottimen kanssa, esimerkiksi metanoli, etanoli tai asetonitriili. Kun halutaan kaavan II tai III mukaista monolaktonia, on käytettyjen emäksisten olosuhteiden oltava välttämättä mahdollisimman lievät rajoittaakseen laktonirenkaan hydrolyysiä ja erikoisen labiili karboksyylihapon suojaryhmä on edullinen, esimerkiksi fenoksi- tai substituoitu fenoksiradikaali, tai fenasyylioksiradikaali.

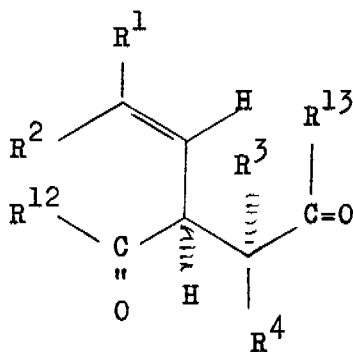
Erikoisen sopivia pelkistäviä olosuhteita muodostavat esimerkiksi hydraus normaali-ilmanpaineessa tai lähellä sitä, palladium- tai platina- katalysaattorin läsnäollessa 0-30°C:ssa, vapaavalintaisesti orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi etanolissa.

Kaavan VI mukaiset lähtöaineet voidaan tehdä sinänsä tunnetuilla kemiallisesti analogisten yhdisteiden synteesimenetelmillä. Siten, esimerkiksi kun sekä R^5 että R^7 ovat vetyjä, ne voidaan tehdä hydroksyloimalla hapottaen kaavan VII mukaisen yhdisteen kaksoissidos:



VII

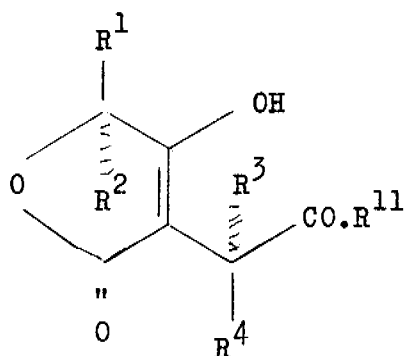
jossa R^{10} ja R^{11} tarkoittavat samaa kuin yllä, käyttäen menetelmää, joka on yleisesti kuvattu julkaisussa Offenlegungsschrift n:o 2543150. Samalla tavalla voidaan käyttää hapettavaa kaksoissidoksen hydroksylointia esimerkiksi kaavan VIII mukaisessa yhdisteessä:



VIII

jossa toinen R^{12} ja R^{13} on hydroksiradikaali ja toinen R^{12} ja R^{13} on karboksyyliuojaryhmä kuten yllä on määritetty, jota seuraa dihydroksituotteen happokatalysoitu renkaanmuodostusreaktio, jäljellä olevien kaavan VI mukaisen lähtöaineiden saamiseksi.

Erikoisen mukava kaavan VI mukainen lähtöaine, jossa R^7 on vety, ja R^5 ja R^{10} yhdessä muodostavat suoran sidoksen ja R^{11} on karboksyylihapon uojaryhmä, kuten yllä on määritetty, muu kuin bentsyylioksi- tai substituoitu bentsyylioksiradikaali, saadaan pelkistämällä vastaava kaavan IX mukainen tetronihappo:



IX

jossa R^{11} :llä on välittömästi yllä annettu merkitys.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan VI mukaiset lähtöaineet, koska ne ovat estereitä, saada esimerkiksi tavallisella tavalla esteröimällä kaavan I mukainen hydroksihappo, joka on saatu jollain menetelmästä (a), (c), (d) tai (e) edellä. Esteröinti suoritetaan edullisesti lievissä olosuhteissa, niin että samanaikainen laktonisoituminen ehkäistyy. Siten esimerkiksi kaavan I mukaisen hapon natriumsuola voidaan saattaa reagoimaan vastaavan karboksyylihapon suojaryhmän kloori-, bromi- tai jodijohdannaisen kanssa, esimerkiksi jodimetaanin, bentsyylibromidin tai substituoitun bentsyylibromidin kanssa.

c) Kaavan I mukaisen hydroksihapon valmistamiseksi, jossa molemmat R^5 ja R^7 ovat vetyjä, so. kaavan IV mukaisen dihapon valmistamiseksi, kaavan I mukaisen hydroksihapon, jossa vain toinen R^5 :stä ja R^7 :stä on vety, hydrolysointi, so. kaavan II tai III hydrolysointi emäksisissä olosuhteissa.

Tämä menettely suoritetaan varsinaisesti samanlaisissa emäksisissä olosuhteissa ja vapaavalintaisesti samojen liuotinten läsnäollessa ja samassa lämpötilassa kuin menetelmässä (a) on kuvattu edellä. On huomattava, että kaavojen II tai III mukaiset tarpeelliset lähtöaineet ovat tässä kuvattujen menetelmien (a), (b), (d) ja (e) tuotteita.

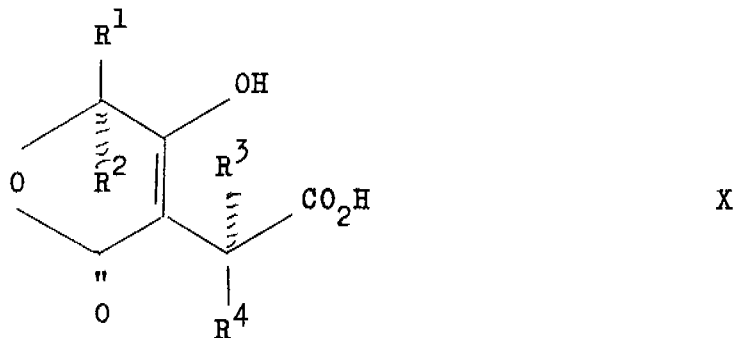
d) Kaavan I mukaisen hydroksihapon valmistamiseksi, jossa vain toinen R^5 :stä ja R^7 :stä on vety, so. kaavan II tai III mukainen monolaktoni, kaavan I mukaisen hydroksihapon, jossa kumpikin R^5 ja R^7 ovat vetyjä, renkaanmuodostusreaktio happamissa olosuhteissa.

Reaktio suoritetaan edullisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi asetoni, ja mukavasti esimerkiksi lämpötilassa, 20–80°C; esim. kiehumislämpötilassa. Happamat olosuhteet voidaan saada lisäämällä katalyyttinen määrä happoa, esimerkiksi mineraalihappoa, esimerkiksi kloorivetyhappoa. Vaihtoehtoisesti, ja tämä on edullista, happamat olosuhteet voidaan saada hydroksihapolähtöaineen luontaisesti happamuudesta.

On huomattava, että lähtödihapon renkaan muodostus voi myös aikaan-

saada vastaavan dilaktonin. Reaktio olisi siksi lopetettava, kun halutun kaavan II tai III mukaisen yhdisteen saanto on hyväksyttävä.

e) Kaavan I mukaisen hydroksihapon valmistamiseksi, jossa R^5 ja R^6 yhdessä muodostavat suoran sidoksen, so. kaavan II mukainen monolaktoni, kaavan X mukaisen tetronihapon pelkistäminen:



Pelkistäminen suoritetaan mukavasti esimerkiksi vedyllä normaali-ilmanpaineessa tai sen lähellä sopivan katalysaattorin läsnäollessa, esimerkiksi rodiumalumiinilla $0-30^{\circ}\text{C}$:ssa, vapaavalintaisesti orgaanisessa liuotimessa, esimerkiksi etanolissa.

Kaavan X mukainen lähtöaine voidaan saada hydrolysoimalla vastaava metyyli- tai etyyliesteri, joka itse on saavu alalla tunnettujen synteettisten menetelmien mukaan.

Jälkeenpäin, kun yllä määritellyn mukaista farmaseuttisesti hyväksyttävää emäsadditiosuolaa halutaan, saatetaan kaavan I mukainen hydroksihappo reagoimaan sopivan emäksen kanssa tavallisia menetelmiä käyttäen.

Käten yllä on todettu, on kaavan I mukaisilla yhdisteillä mahahaa-voja parantavia ominaisuuksia. Näitä ominaisuuksia voidaan esittää antamalla suun kautta tai ihonalaisesti kokeiltavaa yhdistettä rotille, joille on aiheutettu pohjukaissuolen haavoja saattamalla etikkahappoa pohjukaissuoleen. Teho arvioidaan koon tai pohjukaissuolen haavojen esiintymistiheyden oleellisen pienenemisen perusteella verrattuna käsittelemättömään vertailuryhmään. Tässä kokeessa kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tehoa 25 mg/kg tai vähemmän päivittäisinä annoksina. Koe suoritetaan 21 päivän aikajaksoina, eikä tässä ajassa huomattu mitään merkkejä avoimesta myrkyllisyydestä millään kaavan I mukaisella yhdisteellä tehokkaalla annostasolla.

Käytettäessä kaavan I mukaista yhdistettä tuottamaan mahahaavaa parantavaa tehoa lämmänverisissä eläimissä se annetaan päivittäisinä annoksina suun kautta tai ihonalaisesti 50 mg/kg tai vähemmän, edullisesti 0,25-5 mg/kg, toistaen tarvittaessa 4-5 tunnin väliajoin. Ihmisellä tämä on ekvi-

valentti 125-250 mg annoksen kanssa neljä kertaa päivässä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä käytetään farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai sideainetta. Tällaisia farmaseuttisia valmisteita esitetään keksinnön lisäpiirteinä.

Erikoisen sopiva valmiste voi olla sopivassa muodossa suun kautta annettavaksi, esimerkiksi tabletin, kapselin, vesisuspension, öljyliuoksen tai -suspension, emulsion, dispergoitavan jauheen, jyvasten, siirapin tai eliksiirin muodossa; tai parenteraalisesti annettavaksi esimerkiksi steriilin ruiskutettavan vesiliuoksen tai -suspension, tai öljyliuoksen tai -suspension muodossa; tai peräsuolen kautta annettavaksi suppositoriona.

Valmisteet voidaan saada käyttämällä tavallisia täyteaineita ja yleisesti tunnettuja tapoja, paitsi että edullisesti vältetään kuumentamista paljon yli 25°C lämpötilassa. Sopiva annosyksikkö suun kautta tai ihonalaisesti annettavaksi sisältää 5-200 mg kaavan I mukaista yhdistettä tai ekvivalentin määrän sen farmaseuttisesti hyväksyttävää emäsadditiosuolaa.

Tabletit voivat olla joko pinnoitettuja tunnetuilla tavoilla sellaisella ainekalvolla, jonka tiedetään lisäävän niiden pysyvyyttä tai mukailevan niiden hajoamista ja imeytymistä mahalaukussa ja suolistossa. Sellaisia aineita ovat esimerkiksi hydroksipropyylimetyyliselluloosa ja hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti.

Kun valmiste on vesiliuoksena, on haluttavaa, että vesiliuosvalmisteen pH olisi alueella 6-8 ja edullisesti 7,0-7,5.

Kaavan I mukaisen yhdisteen lisäksi farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää yhtä tai useampia aineita, joiden tiedetään olevan hyviä maha-haavan käsittelyyn ja soveltuvia kaavan I mukaisen yhdisteen yhteyteen. Siten esimerkiksi farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää yhtä tai useampia seuraavista aineista kaavan I mukaisen yhdisteen lisäksi: happoa torjuvaa ainetta esimerkiksi magnesiumtrisilikaattia, vaahdonestoainetta esimerkiksi simetikonia, mahalaukun eritystä inhiboivaa ainetta esimerkiksi kimetidiiniä tai prostaglandiini johdannaisista, varsinkin E-sarjaan kuuluvaa.

Kaavan I mukainen yhdiste voi myös olla farmaseuttisessa valmisteessa yhdistettynä tulehdusta torjuvaan aineeseen, esimerkiksi aspiriiniin, indometasiiniin tai naprokseeniin, koska on hyvin tunnettua, että tulehduksia ehkäisevät aineet aiheuttavat ärsytystä ja haavoja sivuvaikutuksena mahalaukussa ja suolistossa.

Keksintöä kuvaavat, mutta eivät rajoita, seuraavat esimerkit, joissa:

i) - Kaikki haihdutukset, mikäli toisin ei ole ilmoitettu, on suoritettu pyöröhaihduttimessa alennetussa paineessa lämpötilassa $\leq 20^{\circ}\text{C}$;

- ii) - Petrolieetteriä (kp. 60-80°C) kutsutaan nimellä "petroli";
- iii) - NMR-spektritiedot määritettiin 100 MJz:llä käyttäen tetrametyylisililaania sisäisenä vertailuna ja monimutkaisille vuorovaikutuksille käytetään tavallisia lyhenteitä, esimerkiksi:

m: multipletti, d: dubletti, t: tripletti, q: kvartetti.

- iv) - TCAI tarkoittaa triklooriasetyyli-isosyanaattia.

Esimerkki 1

Optisesti aktiivista dihydrokanadensolidia, 6 β -butyyli-3 α -metyyli-3 α ,3 α ,6 α -tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dionia, (5,0 g) liuotettiin metanoliin (100 ml) 20-25°C:ssa ja vettä (25 ml) lisättiin. Liuoksen pH säädettiin 9:ään ja pidettiin siinä pH:ssa 1 tunnin ajan lisäämällä tipoittain 0,2 N natriumhydroksidin vesiliuosta. Sitten pH säädettiin 7:ään N-kloorivetyhapon vesiliuoksella ja liuos haihdutettiin kuiviin 20-25°C:ssa alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 0,1 M sitruunahapon vesiliuos/0,2 M dinatriumvetyfosfaatin vesiliuos-puskuriin (500 ml) pH:ssa 4 ja liuos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (250 ml kullakin kerralla). Yhdistetyt uutteet kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin 20-25°C:ssa alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin asetoniin (10 ml) ja petrolia lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jolloin saatiin kiteinen sakka 3 α -metyyli-5 β -(1 β -hydroksi-n-pentyyli)-2-okso-tetrahydrofuran-4 β -yylikarboksylihappoa, $[\alpha]_D^{28}$ -116° (c, 2,7, MeOH), sp. 112-114°C. Tämä yhdiste puhdistettiin edelleen laboratorion lämpötilassa saostamalla asetoni/petroli-seoksesta yllä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin ainetta, jonka R_f -arvo oli 0,44 (silikageelilevyillä 0,2 mm, kehitettynä kloroformi:metanoli:etikkahapposeoksella, 90:5:5).

Esimerkki 2

Optisesti aktiivista dihydrokanadensolidia (2,0 g) suspendoitiin 3N natriumhydroksidin vesiliuokseen (20 ml) ja sekoitettiin 20-25°C:ssa 3 tunnin ajan. Saadun liuoksen pH säädettiin 3,5:een väkevällä kloorivetyhapon vesiliuoksella ja 0,1 M sitruunahapon vesiliuosta (20 ml) lisättiin. Liuos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (50 ml kullakin kerralla), ja yhdistetyt uutteet kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin 20-25°C:ssa alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin asetoniin (50 ml) ja petrolia lisättiin sekoittaen, jolloin saatiin puhdas kiteinen sakka 2 α -metyyli-3 β -karboksi-4 β ,5 β -dihydroksinonaanihappoa $[\alpha]_D^{28}$ +180 (c, 3.07, MeOH), sp. 132-133°C. Ohutkalvokromatografia R_f -0,13 (käyttäen silikageelilevyjä 0,2 mm, eluentti kuten esimerkissä 1).

Esimerkki 3

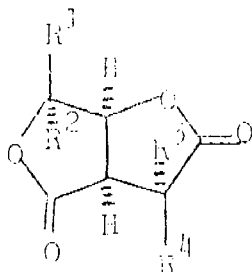
(+)-6 β -n-butyryli-3,3a β ,a α -tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dionia (413 mg) liuotettiin 8 tilavuus-% asetonitriiliä vedessä sisältävään liuokseen (200 ml). Näin saadun liuoksen pH säädettiin 10:een 25°C:ssa lisäämällä 0,1 N natriumhydroksidin vesiliuosta. Liuosta tarkistettiin pH 10:ssä ja 25°C:ssa 10 minuutin ajan edelleen lisäämällä 0,1 N natriumhydroksidien vesiliuosta käyttäen pH-mittaria liuoksen pH:n mittaamiseen.

Sitten liuos tehtiin happamaksi 0,1 N kloorivetyhapon vesiliuoksella pH:n 6 ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin pH 4 puskuriliuokseen (30 ml) (valmistettu 0,1 M sitruunahapon vesiliuoksesta (12,29 tilavuusosaa)), ja liuos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Saatu öljy kiinteytyi jauhettaessa kloroformin kanssa, jolloin saatiin valkeaa kiinteä aine, joka kiteytettiin uudelleen kylmästä etyyliasetaatista ja petrolin seoksesta. Täten saatiin (+)-(5 β -n-butyryli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)etikkahappo, sp. 138-140°C, jolla oli seuraava luonteenomainen NMR-spektri:

Merkki	d ₆ -asetoni				d ₆ -asetoni + TCAI		
	δ	tyyppi	protoni n:o	kytkentä vakio (Hz)	δ	tyyppi	kytkentä vakio (Hz)
5 β -butyyli	0.9-1.8	m	9		0.9-1.8	m	
5 α -H	4.50	m	1		4.75	dt	$J_1=3, J_2=7$
4 α -H	4.5	m	1		5.80	dd	$J_1=3, J_2=5$
3 α -H	3.2	dt	1	$J_1=5, J_2=7.5$	3.55	dt	$J_1=5, J_2=8$
3-CH ₂ CO ₂ H	2.65	d	2	$J=6.5$	2.80	q	1st protoni: $J_1=5, J_2=17$ 2nd protoni: $J_1=7.5, J_2=17$

Esimerkit 4-9

Suorittamalla esimerkissä 3 kuvatunlainen hydrolyysi, mutta käyttäen vastaavia kaavan V mukaisia 3,3aα,6,6aα-tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dionijohdannaisia:



V

saaviin seuraavat kaavan I mukaiset hapot:

Esim.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	s.p. °C.	Huomautus
4	H	n-dekyyli	H	H	Suorasidos		H	OH	104-106	A
5	Ph	H	H	Me	Suorasidos		H	OH	167-170	B
6	Ph	H	H	Me	H	OH	Suorasidos		196-198	C
7	n-butyyl	H	H	Me	Suorasidos		H	OH	164-167	D
8	n-butyyl	H	=CH ₂		Suorasidos		H	OH	118-121	E
9	H	n-Pr	H	Me	Suorasidos		H	OH	108-110	F

Huomautuksia:

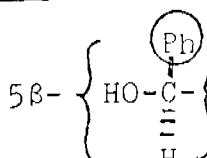
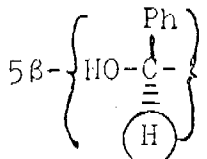
Seuraavat huomautukset viittaavat esimerkin 3 menetelmän eroavaisuuksiin.

A: Tämä hydrolyysi suoritettiin (+)-6 α -n-dekyyli-3,3 α ,6,6 α -tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dionille 40 tilavuus-% asetonia vedessä sisältävässä liuoksessa 2 tunnin ajan 25°C:ssa ja pH:ssa 11. Hydrolysoitu aine puhdistettiin levykromatograafisesti (PLC) piihapolla (2 mm paksu; hydrolysaattia lisättiin vauhdilla 150 mg 20 x 20 cm levyä kohti) käyttäen kloroformin, metanolin ja etikkahapon seosta (90:5:5 tilavuussuhteet). Juova, jonka R_f -arvo oli 0,4-0,6; uutettiin kylmällä etyyliasetaatilla. Uutteet haihdutettiin ja puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen kylmästä etyyliasetaatista ja petrolin seoksesta jolloin saatiin (+)-2-(5 α -n-dekyyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-etikkahappoa (esimerkki 4).

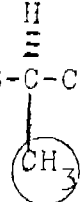
B: Tämä hydrolyysi suoritettiin (+)-6 β -fenyyli-3 β -metyyli-3,3 α ,6,6 α -tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dionille liuoksessa, joka sisälsi 10 tilavuus-% asetonitriiliä vedessä 25°C:ssa 40 minuutin ajan. Hydrolyysistä uuttamalla saatu raakatuote jauhettiin asetonin ja etyylieteterin seoksella kuten esimerkissä 3 ja tällöin saatu kiinteä aine kiteytettiin sitten kylmästä asetonista, jolloin saatiin (+)-2-(5 β -fenyyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 β -metyylietikkahappoa (esimerkki 5), jolla oli seuraava luonteenomainen NMR-spektri:

Merkki	d_6 -asetoni				d_6 -asetoni + TCAI		
	δ	tyyppi	protoni n:o	kytkentä vakio (H_z)	δ	tyyppi	kytkentä vakio (H_z)
5 β -fenyyli	7.33	m	5		7.33	m	
5 α -H	5.52	d	1	$J=3$	5.87	d	$J=3$
 3 β -C-CO ₂ H CH ₃	2.78	dq	1	$J_1=10$ $J_2=7$	3.40	dq	$J_1=10$ $J_2=7$
 3 β -C-CO ₂ H CH ₃	1.23	d	3	$J=7$	1.37	d	$J=7$
4 α -H	4.65	dd	1	$J_1=3$ $J_2=4.5$	5.52	dd	$J_1=3$ $J_2=4.5$
3 α -H	3.22	dd	1	$J_1=4.5$ $J_2=7$	3.92	dd	$J_1=4.5$ $J_2=7$

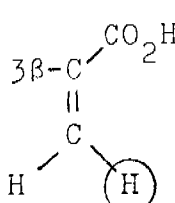
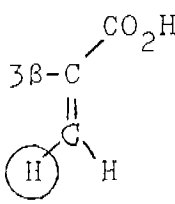
C: Asetoni- ja etyyliasetaattisuodos, joka oli saatu jauhamalla esi-
merkin 5 (huomautus B) hydrolyysin raakatuotteesta, väkevöitiin ja puhdis-
tettiin PLC:llä käyttäen huomautuksen A menettelyä. Juova, jonka R_f -arvo
oli 0,35, uutettiin kylmällä etyyliasetaatilla ja puhdistettiin (kun uut-
teet oli haihdutettu) jauhamalla eetterin kanssa, jolloin saatiin (+)-3 β -me-
tyyli-5 β -(β -fenyyl)hydroksimetyyli-2-okso-tetrahydrofuran-4 β -yylikarbok-
syylihappoa (esimerkki 6), jolla oli seuraava luonteenomainen NMR-spektri:

Merkki	d_6 -asetoni				d_6 -asetoni + TCAI		
	δ	tyyp- pi	proto- ni n:o	kytkentä vakio (H_z)	δ	tyyp- pi	kytkentä vakio (H_z)
5 β - 	7.40	m	5		7.40	m	
5 β - 	5.12	d	1	$J=9.0$	6.30	d	$J=9.0$
3 α -H	3.17	dq	1	$J_1=8,$ $J_2=7$	3.30	dq	$J_1=8$ $J_2=7$
3 β -CH ₃	1.10	d	3	$J=7$	1.15	d	$J=7$
5 α -H	4.70	dd	1	$J_1=9,$ $J_2=4.5$	5.10	dd	$J_1=9,$ $J_2=4.5$
4 α -H	2.90	dd	1	$J_1=4.5,$ $J_2=8$	3.07	dd	$J_1=4.5$ $J_2=8$

D: Tämä hydrolyysi suoritettiin pH:ssa 9 optisesti aktiiviselle 6 β -n-butyyl-3 β -metyyli-3,3 α ,6,6 α -tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dionille 60 tilavuus-% metanolia vedessä sisältävässä liuoksessa 45 minuutin ajan 20°C:ssa. Uutettu hydrolysoitu aine puhdistettiin PLC-kromatografisesti piihapolla (0,5 mm paksu; hydrolysaattia lisättiin vauhdilla 100 mg 20 x 20 cm levyä kohti) käyttäen kloroformin, asetonin ja 98 % muurahais-hapon seosta (95:4:1 tilavuussuhde). Juova, jonka R_f -arvo oli 0,1, uutettiin kylmällä etyyliasetaatilla. Uutteet haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kiteyttämällä kuten esimerkissä 3, jolloin saatiin 2-(5 β -n-butyyl-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 β -metyylietikkahappoa, (esimerkki 7), $[\alpha]_D^{28} +52^\circ$ (c, 1,1, metanoli), jolla oli seuraava luonteenomai-nen NMR-spektri:

Merkki	d_6 -asetoni				d_6 -asetoni + TCAI		
	δ	tyyp-pi	proto-ni n:o	kytkentä vakio (H_z)	δ	tyyp-pi	kytkentä vakio (H_z)
5 β -n-butyyl- li	0.9- 1.74	m	9		0.9- 1.74	m	
5 α -H	4.36	dt	1	$J_1=3$ $J_2=7$	4.73	dt	$J_1=3$ $J_2=7$
 3 β -C-CO ₂ H CH ₃	2.76	dq	1	$J_1=6.5$ $J_2=10$	2.76	dq	$J_1=6.5$ $J_2=10$
 3 β -C-CO ₂ H CH ₃	1.28	d	3	$J=7$	1.28	d	$J=7$
4 α -H	4.50	dd	1	$J_1=3$ $J_2=4.5$	5.85	dd	$J_1=3$ $J_2=4.5$
3 α -H	3.04	dd	1	$J_1=4.5$ $J_2=10$	3.55	dd	$J_1=4.5$ $J_2=10$

E: Tämä hydrolyysi suoritettiin pH 10:ssä optisesti aktiiviselle 6 β -n-butyyl-3-metyleeni-3,3 α ,6,6 α -tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dionille (kanadensolidi) 5 tilavuus-% asetonitriiliä sisältävässä vesiliuoksessa 2 $^{\circ}$ C:ssä 1 tunnin ajan. Uutettu hydrolysoitu aine puhdistettiin PLC-kromatografisesti piihapolla (0,5 mm paksu; hydrolysaattia lisättiin vauhdilla 200 mg 20 x 40 cm levyä kohti) huomautuksessa D määritellyllä liuotinseoksella. Juova, jonka R_f -arvo oli 0,5, uutettiin kylmällä etyyliasetaatilla, uutteen haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kiteyttämällä kylmästä eetterin ja petrolin seoksesta, jolloin saatiin 2-(5 β -n-butyyl-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2-metyleenietikkahappoa (esimerkki 8), jolla oli seuraava luonteenomainen NMR-spektri:

Merkki	d_6 -asetoni				d_6 -asetoni + TCAI		
	δ	tyyppi	protoni n:o	kytkentä vakio (H_z)	δ	tyyppi	kytkentä vakio (H_z)
5 β -n-butyyl- li	0.90- 1.90	m	9		0.90- 1.90	m	
5 α -H	4.45	m	1		4.75	dd	$J_1=3.0$ $J_2=7.0$
	5.99	d	1	$J=0.5$	5.95	d	$J=0.5$
	6.53	d	1	$J=0.5$	6.50	d	$J=0.5$
4 α -H	4.45	m	1		5.67	dd	$J_1=4.5$ $J_2=3.0$
3 α -H	3.97	dt	1	$J_1=4.5$ $J_2=0.5$	4.30	dt	$J_1=4.5$ $J_2=0.5$

F: Tämä hydrolyysi suoritettiin pH:ssa 10 (+)-6 α -n-propyyli-3 β -metyyli-3,3 α ,6,6 α -tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dionilla 4 tilavuus-% asetonitriiliä sisältävässä vesiliuoksessa 15 minuutin ajan 25°C:ssa. Uuteitu, hydrolysoitu aine puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen kylmästä etyyliasettaain ja petroleetterin seoksesta, jolloin saatiin (+)-2-(5 α -n-propyyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 β -metyylietikkahappoa (esimerkki 9), jolla oli seuraava luonteenomainen NMR-spektri:

Merkki	d ₆ -asetoni				d ₆ -asetoni + TCAI		
	δ	tyyppi	protoni n:o	kytkentä vakio (H _Z)	δ	tyyppi	kytkentä vakio (H _Z)
5 α -n-propyyli	0.90-1.75	m	7		0.90-1.75	m	
5 β -H	4.33	m	1		4.75	t	J=7
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ 3\beta\text{-C-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.80	dq	1	J ₁ =7 J ₂ =10	2.95	dq	J ₁ =7 J ₂ =10
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ 3\beta\text{-C-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1.30	d	3	J=7	1.40	d	J=7
4 α -H	4.4	m	1		5.55	d	J=5
3 α -H	3.02	dd	1	J ₁ =10 J ₂ =5	3.65	dd	J ₁ =10 J ₂ =5

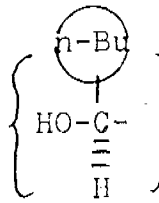
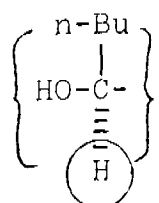
Esimerkki 10

(+)-3 β -karboksi-4 β ,5 β -dihydroksi-2 α -metyylinonaanihappoa (100 mg) asetonissa (10 ml) sisältävää liuosta kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 4 tunnin ajan ja liuotin haihdutettiin 50°C:ssa. Jäännös liuotettiin puskurin vesiliuokseen (10 ml) pH:ssa 6, puskurin sisältäessä 0,1 M sitruunahappoa ja 0,2 M di-natriumvetyfosfaattia. Kun oli uutettu eetterillä, vesifaasi säädettiin pH:hon 4 0,1 M sitruunahapon vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 10 ml). Etyyliasetatiuutteet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Kiinteä jäännös puhdistettiin sitten korkeapainenestekromatografisesti (HPLC) käyttäen "u-Bondapak" (kauppanimi) C18, 30 cm x 18 mm pylväs (hankkija Waters Associates Inc. Maple Street, Milford, Massachusetts, USA.) eluenttina etikkahapon, asetonitriilin ja veden seos (2:18:20 tilavuussuhde), ja virtausnopeutena 1 ml/min. Fraktioita (1 ml) kerättiin sitten. Fraktiot 14 ja 15 yhdistettiin ja haihdutettiin. Saatu kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen kylmästä asetonin ja petrolin seoksesta, jolloin saatiin (+)-2-(5 β -n-butyyl-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 α -metyylietikkahappoa, sp. 114-116°C, $[\alpha]_D^{28} +77$ (c, 2,5; metanoli), jolla oli seuraava luonteenomainen NMR-spektri:

Merkki	d ₆ -asetoni				d ₆ -asetoni + TCAI		
	δ	tyyppi	protoni n:o	kytkentä vakio (H _Z)	δ	tyyppi	kytkentä vakio (H _Z)
5 β -n-butyyl	0.89- 1.72	m	9		0.90- 1.72	m	
5 α -H	4.31	dt	1	J ₁ =3 J ₂ =7	4.6	dt	J ₁ =3 J ₂ =7
 3 β -C-CO ₂ H	1.46	d	3	J=6.5	1.46	d	J=6.5
 3 β -C-CO ₂ H	2.86	m	1		2.86	dq	J ₁ =6.5 J ₂ =10
4 α -H	4.49	dd	1	J ₁ =3 J ₂ =4.5	5.75	dd	J ₁ =3 J ₂ =4.5
3 α -H	2.86	m	1		3.2	dd	J ₁ =4.5 J ₂ =10

Esimerkki 11

Haihduttamalla yhdistetyt fraktiot 11-13 esimerkin 10 HPLC:stä saatiin kiinteä aine, josta eristettiin (+)-3 α -metyyli-5 β -(1 β -hydroksi-n-pentyyli)-2-okсотetrahydrofuran-4 β -yylikarboksyylihappo kiteyttämällä asetonin ja petrolin kylmästä seoksesta. Tämä aine oli identtinen esimerkissä 1 saadun kanssa ja sillä oli arvot $[\alpha]_D^{24} -113^\circ$ (c, 2,7, MeOH) ja seuraava luonteenomainen NMR-spektri:

Merkki	d_6 -asetoni				d_6 -asetoni + TCAI		
	δ	tyyppi	protoni n:o	kytkentä vakio (H_z)	δ	tyyppi	kytkentä vakio (H_z)
5β - 	0.90-1.80	m	9		0.90-1.80	m	
5β - 	3.98	dt	1-1	$J_1=7$ $J_2=2$	5.22	dt	$J_1=7$ $J_2=2$
3 β -H	3.20	m	1		3.20	dq	$J_1=7$ $J_2=10$
3 α -CH ₃	1.20	d	3	$J=7$	1.20	d	$J=7$
5 α -H	4.60	dd	1	$J_1=2$ $J_2=8.5$	4.87	dd	$J_1=2$ $J_2=8.5$
4 α -H	3.22	m	1		3.48	dd	$J_1=8.5$ $J_2=10$

Esimerkki 12

Käyttämällä esimerkissä 3 kuvatuslaista menettelyä tuotti optisesti aktiivisen dihydrokanadensolidin (6β -n-butyylim- 3α -metylim- $3,3\alpha,6,6\alpha$ -tetrahydrofuro[3,4-b]furan-2,4-dioni)hydrolyysi pH:ssa 9-10 metanolin ja veden seoksessa (4:1 tilavuussuhde) 20°C :ssa 1 tunnin ajan HPLC:llä puhdistettuna (esimerkissä 10 kuvatulla tavalla):

a) (-)- 3α -metylim- 5β -(1β -hydroksi-n-pentylim)-2-okso-tetrahydrofuran- 4β -ylikarboksylihappoa, identtinen esimerkissä 11 saadun kanssa; ja

b) (+)-2-(5β -n-butyylim- 4β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran- 3β -ylim)- 2α -metylimietikkahappoa, identtinen esimerkissä 10 saadun kanssa.

Esimerkki 13

(+)-2-(5β -n-butyylim- 4β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran- 3β -ylim)- 2α -metylimietikkahapon sekoitettua liuosta (10 mM) minimimäärässä asetonia 25°C :ssa käsiteltiin tipoittain 10 mM:lla 0,1 M natriumhydroksidin vesiliuosta. Asetoni haihdutettiin ja vesiliuosjäätös uutettiin ensin etyliasetaatilla ja haihdutettiin se sitten itse kuiviin. Siten saatiin natrium (+)-2-(5β -n-butyylim- 4β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran- 3β -ylim)- 2α -metylimiasetaattia valkeana jauheena, sp. 279°C .

Samalla tavalla saatiin (-)- 3α -metylim- 5β -(1β -hydroksi-n-pentylim)-2-okso-tetrahydrofuran- 4β -ylikarboksylihapon natriumsuola, sp. 269°C .

Esimerkki 14

(+)-2-(5β -n-butyylim- 4β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran- 3β -ylim)- 2α -metylimietikkahappoa (0,5 g) minimimäärässä asetonia sisältävää liuosta sekoitettiin 20 - 25°C :ssa dietyyliamiiniylimäärän kanssa (1 ml). Liuos haihdutettiin välittömästi kuiviin, jolloin saatiin kiteistä dietyyliamiini (+)-2-(5β -n-butyylim- 4β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran- 3β -ylim)- 2α -metylimiasetaattia, sp. 97 - 100°C (eetteristä uudelleen kiteytettynä).

Samalla tavalla saatiin (-)- 3α -metylim- 5β -(1β -hydroksi-n-pentylim)-2-okso-tetrahydrofuran- 4β -ylikarboksylihapon dietyyliamiinisuola kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 110 - 116°C (uudelleen kiteytettynä etyliasetaatista).

Esimerkki 15

Bentsyylim-2-(5β -n-butyylim- 4β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran- 3β -ylim)- 2α -metylimiasetaatin (50 mg) liuos metanolissa (25 ml) sekoitettiin palladium-hiilen kanssa (30 paino-%). Seosta hydrattiin sitten 20 - 25°C :ssa, kunnes yksi mooliekvivalentti vetyä oli kulunut. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin, kiteytettynä kylmästä asetonista ja petrolista, 2-(5β -n-butyylim- 4β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran- 3β -ylim)- 2α -metylimietikkahappoa, sp. 114 - 116°C .

Lähtöbentsyyliesteri saatiin seuraavasti:

Natrium 2-(5 β -n-butylyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 α -metyyliasetaatin (1 mM) liuos dimetyyliformamidissa (10 ml; kuivattu natriumalumiinisilikaatilla) sekoitettiin bentsyylibromidin kanssa (1 mM) 20-25°C:ssa. 15 minuutin kuluttua seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin veden (25 ml) ja eetterin (25 ml) kesken. Eetterin haihdutus ja jäännöksen uudelleen kiteytys eetterin ja petrolin seoksesta antoi bentsyyli 2-(5 β -n-butylyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 α -metyyliasetaatia, sp. 65°C.

Esimerkki 16

Esimerkissä 13 kuvatuslainen hydrolyysi suoritettiin (+)-2-(5 β -n-butylyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 α -metyylietikkahapolle pH:ssa 9-10 liuoksessa, joka sisälsi 5 tilavuus-% asetonitriiliä vedessä 20-25°C:ssa 3 tunnin ajan. Sitten liuoksen pH säädettiin 3,5:een väkevällä kloorivetyhapolla. Sitten seos uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt utteet kuivattiin (Na₂SO₄), ja haihdutettiin, jolloin saatiin (+)-3 β -karboksi-4 β ,5 β -dihydroksi-2 α -metyylinonaanihappoa, sp. 132-133°C (kiteytetty kylmästä asetonin ja petrolin seoksesta).

Esimerkki 17

(+)-2-(5 β -n-butylyli-4 β -hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3 β -yyli)-2 α -metyylietikkahapon (200 paino-osaa) ja mikrokiteisen selluloosan (800 paino-osaa) seos seulottiin 30 mesh verkon läpi. Sitten lisättiin magnesiumstearaattia (60 mesh hiukkaskoko) (10 paino-osaa) ja perusteellisen sekoittamisen jälkeen saatu massa puristettiin tableteiksi. Näin saatiin tabletteja, joista kukin painoi 1,0 g ja sisälsi 200 mg aktiivista aineosaa, jotka voidaan antaa suun kautta ihmiselle terapeuttisissa tarkoituksissa.

Esimerkki 18

Esimerkissä 17 kuvatuslaisella tavalla saatiin tabletteja, jotka painoivat 1,0 g ja sisälsivät (-)-3 α -metyyli-5 β -(1 β -hydroksi-n-pentyyli)-2-okso-tetrahydrofuran-4 β -yylikarboksyylihappoa, jotka olivat sopivia annettavaksi ihmiselle terapeuttisissa tarkoituksissa.

Esimerkki 19

Esimerkin 17 tai esimerkin 18 menettelyllä saadut tabletit pinnoitettiin kalvolla tavallisilla tavoilla suihkuttaen seoksella, joka oli valmistettu lisäämällä titaanidioksididispersio glyserolissa hydroksipropyylimetyyliselluloosan liuokseen metanolin (30 tilavuusosaa) ja metyleenikloridin (70 tilavuusosaa) seoksessa, jolloin saatiin lopulliseksi väkevyydeksi:

hydroksipropyylimetyyliselluloosa	2 %	paino/tilavuus
glyseroli	0,4 %	"-
titaanidioksidi	0,6 %	"-

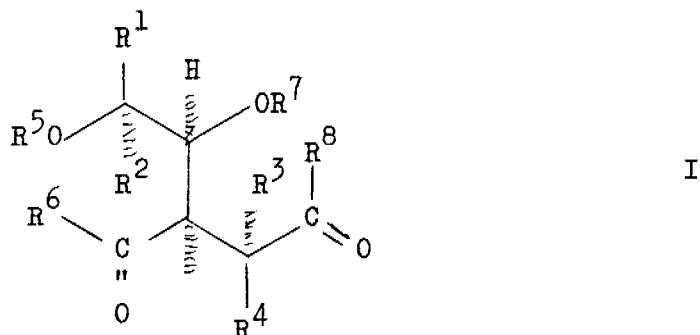
Täten saatiin kalvopinnoitteisia tabletteja, jotka sisälsivät 200 mg aktivista aineosaa, jotka ovat sopivia annettavaksi ihmiselle suun kautta terapeuttisissa tarkoituksissa.

Esimerkki 20

Esimerkissä 19 kuvattu menettely toistettiin täyttäen esimerkeissä 17 tai 18 saatuja tabletteja, paitsi, että hydroksipropyylimetyyliselluloosa kovattiin hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatilla (5 % paino/tilavuus) suihkutusliuoksessa, täten saatiin tabletteja, jotka ovat suolistoliukoises-
ti pinnoitettuja, ja jotka sisältävät 200 mg aktiivista aineosaa ja ovat sopivia suun kautta annettavaksi ihmiselle terapeuttisissa tarkoituksissa.

Patenttivaatimukset:

1. Hydroksihappo, t u n n e t t u siitä, että se on kaavan I mukainen:



jossa toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on vety, C_{1-10} -alkyyli- tai fenyyiliradikaali, ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on vety; toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety tai C_{1-6} -alkyyiliradikaali ja toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety; tai R^3 ja R^4 yhdessä muodostavat metyleeni ($=CH_2$) radikaalin; ja jossa joko R^5 on vety ja R^6 on hydroksiradikaali, tai R^5 ja R^6 yhdessä muodostavat suoran sidoksen; ja joko R^7 on vety ja R^8 on hydroksiradikaali, tai R^7 ja R^8 yhdessä muodostavat suoran sidoksen; edellyttäen että ainakin toinen R^5 :stä ja R^7 :stä on vety; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä emäsadditiosuola.

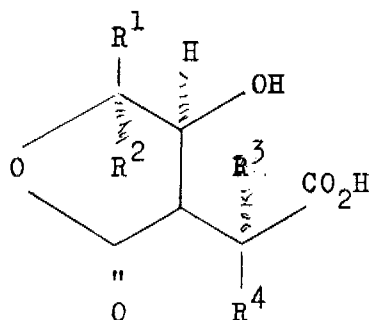
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on vety, suoraketjuinen O_{1-10} -alkyyiliradikaali tai fenyyiliradikaali, ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on vety.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety tai suoraketjuinen C_{1-6} -alkyyiliradikaali, ja toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety; tai R^3 ja R^4 yhdessä muodostavat metyleeniradikaalin.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on vety, tai metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-, heksyyli-, oktyyli-, dekyyli- tai fenyyiliradikaali, ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on vety; ja että toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety tai metyyli-, etyyli-, propyyli- tai butyyiliradikaali ja toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety; tai R^3 ja R^4 yhdessä muodostavat metyleeniradikaalin.

5. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^5 ja R^6 yhdessä muodostavat suoran sidoksen, so.

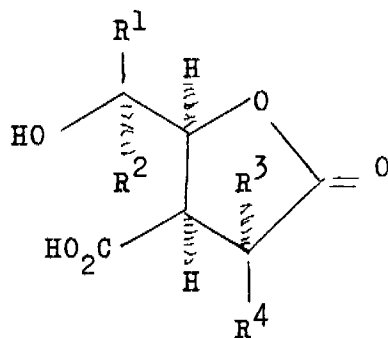
kaavan II mukainen monolaktoni:



II

jossa R¹:llä, R²:lla, R³:lla ja R⁴:llä on yllä missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 annetut merkitykset.

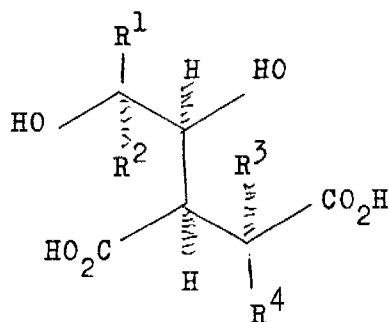
6. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-4 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että R⁷ ja R⁸ yhdessä muodostavat suoran sidoksen, so. kaavan III mukainen monolaktoni:



III

jossa R¹:llä, R²:lla, R³:lla ja R⁴:llä on missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 annetut merkitykset.

7. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-4 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että R⁵ ja R⁷ ovat kumpikin vetyjä, so. kaavan IV mukainen di-happo:



IV

jossa R¹:llä, R²:lla, R³:lla ja R⁴:llä on missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 annetut merkitykset.

8. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-7 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R¹ on n-butyyli- tai fenyyiliradikaali, R² on vety,
toinen R³:sta ja R⁴:stä on metyyiliradikaali ja toinen R³:sta ja R⁴:stä on
vety.

9. Kaavan II mukainen patenttivaatimuksessa 5 esitetty tai kaavan III mukainen patenttivaatimuksessa 6 esitetty yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on n-butyyl- tai fenyyli- radikaali, R^2 on vety, toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on metyyli- radikaali ja toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä emäsadditiosuola.

10. 3 α -metyyli-5 β -(1 β -hydroksi-n-pentyyli)-2-okso-tetrahydrofuran-4 β -yylikarboksyylihappo, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä emäsadditiosuola.

11. 2-(5β-n-butyli-4β-hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3β-yyli)-2α-metyyli-etikkahappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä emäsadditiosuola.

12. 3β-metyyli-5β-(β-fenyli)hydroksimetyyli-2-okso-tetrahydrofuran-4β-yylikarboksylihappo, 2-(5β-fenyli-4β-hydroksi-2-okso-tetrahydrofuran-3β-yyli)-2β-metyyli-etikkahappo, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä emäsadditiosuola.

13. Minkä tahansa edeltävistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että se on raseemisessa muodossa.

14. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-12 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on optisesti aktiivinen muoto, jolla on mahahaavaa
parantavia ominaisuuksia.

15. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste, t u m m e t t u siitä, että se on vasemmalle kiertävä muoto.

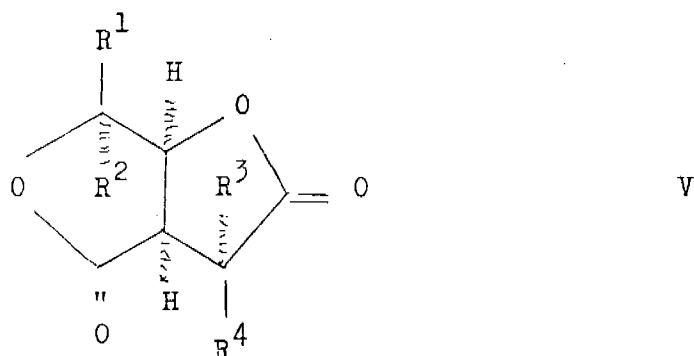
16. Patenttivaatimuksen 11 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on oikealle kiertävä muoto.

17. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on ammonium-, alkalimetalli-, maa-alkali-
metalli-, alumiini- tai orgaanisen emäksen kanssa muodostetun suolansa
muodossa.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on natriumsuolansa muodossa.

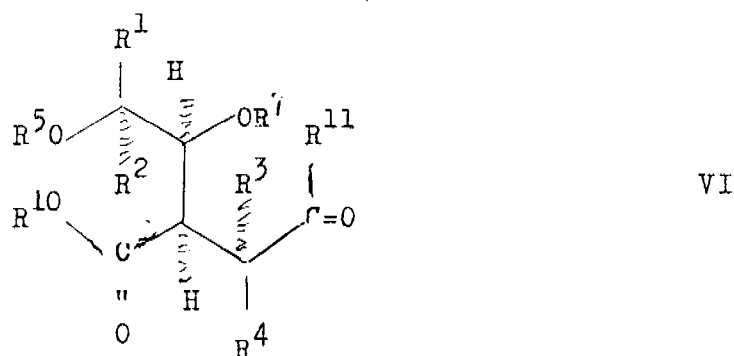
19. Menetelmä kaavan I mukaisen hydroksihapon, jossa R^1 :llä, R^2 :lla, R^3 :lla, R^4 :llä, R^5 :llä, R^6 :lla, R^7 :llä ja R^8 :lla on missä tahansa patenttivaatimuksista 1-4, tai 8 tai 9 annettu merkitys, valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että

a) kaavan V mukainen dilaktoni hydrolysoidaan:



emäksisissä olosuhteissa,

b) kaavan VI mukaisesta yhdisteestä poistetaan karboksyylihapon suojaryhmä:

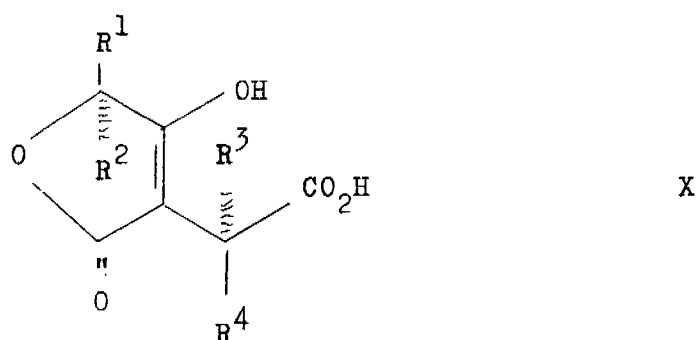


jossa R^{10} on karboksyylihapon suojaryhmä ja R^5 on vety, tai R^5 ja R^{10} yhdessä muodostavat suoran sidoksen; ja R^{11} on karboksyylihapon suojaryhmä ja R^7 on vety, tai R^7 ja R^{11} yhdessä muodostavat suoran sidoksen; edellyttäen, että vähintään toinen R^5 :stä ja R^7 :stä on vety;

c) kaavan I mukaisen hydroksihapon, jossa kumpikin R^5 ja R^7 ovat vetyjä, so. kaavan IV mukainen dihapo, valmistamiseksi hydrolysoidaan kaavan I mukainen hydroksihappo, jossa vain toinen R^5 :stä ja R^7 :stä on vety, so. kaavan II tai III mukainen monolaktoni, emäksisissä olosuhteissa;

d) kaavan I mukaisen hydroksihapon valmistamiseksi, jossa vain toinen R^5 :stä ja R^7 :stä on vety, so. kaavan II tai III mukainen monokaltoni, saatetaan kaavan I mukainen hydroksihappo, jossa molemmat R^5 ja R^7 ovat vetyjä, so. kaavan IV mukainen yhdiste, renkaan muotoon happamissa olosuhteissa;

e) kaavan I mukaisen hydroksihapon valmistamiseksi, jossa R^5 ja R^6 yhdessä muodostavat suoran sidoksen, so. kaavan II mukainen monolaktoni, pelkistetään kaavan X mukainen tetronihappo:



minkä jälkeen haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttävää emäsadditiosuolaa saatetaan kaavan I mukainen hydroksihiappo reagoimaan sopivan emäksen kanssa tavallisia menetelmiä käyttäen.

20. Patenttivaatimuksen 19 (b)-osan mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karboksyylihapon suojaryhmä on C₁₋₄-alkoksiradikaali-, fenasyylioksi- tai fenoksiradikaali, jossa vapaavalintaisesti on 1-3 substituenttia, jotka on valittu halogeeniatomeista ja metyyli-, metoksi- ja nitroradikaaleista; ja jossa suojaryhmän poisto tapahtuu emäksisissä olosuhteissa.

21. Patenttivaatimuksen 19 (b)-osan mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karboksyylihapon suojaryhmä on bentsyylioksiradikaali, jossa vapaavalintaisesti on 1-3 substituenttia, jotka on valittu halogeeniatomeista ja metyyli-, metoksi- ja nitroradikaaleista; ja jossa suojaryhmän poisto tapahtuu pelkistävässä olosuhteissa.

22. Farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena aineosana missä tahansa patenttivaatimuksista 1-18 esitettyä yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää emäsadditiosuolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai sideaineen kanssa.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se lisäksi sisältää yhtä tai useampia aineita, jotka on valittu happoa torjuvasta aineesta, vaahdonestoaineesta, mahalaukun eritystä inhiboivasta aineesta tai prostaglandiinijohdannaisesta.

24. Patenttivaatimuksen 22 mukainen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää lisäksi tulehduksia torjuvaa ainetta.

25. Minkä tahansa patenttivaatimusten 22-24 mukainen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se on tabletin muodossa.

26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen tabletti, t u n n e t t u siitä, että se on pinnoitettu hydroksipropyylimetyyliselluloosa- tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattikalvolla.

27. Menetelmä suoliston tai vatsalaukun haavojen käsittelyä lämm-

minverisillä eläimillä, t u n n e t t u siitä, että eläimelle annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 22 mukaista valmistetta.

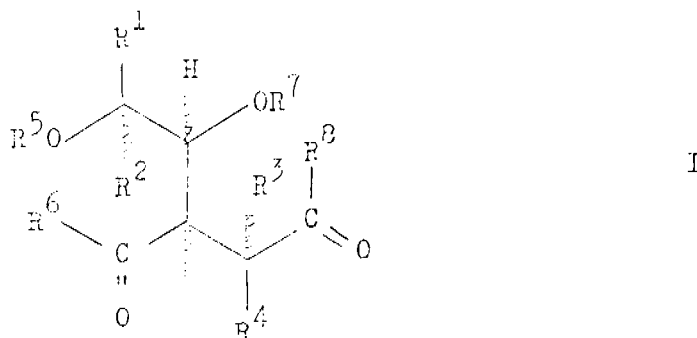
28. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-4, 6-8 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on oleellisesti esimerkissä 1 tai 2 kuvatun kaltainen.

29. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-9 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on oleellisesti missä tahansa esimerkeistä 3-16 kuvatun kaltainen.

30. Minkä tahansa patenttivaatimusten 22-26 mukainen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se on oleellisesti missä tahansa esimerkeistä 17-20 kuvatun kaltainen.

Patentkrav:

1. Hydroxysyra med formeln:



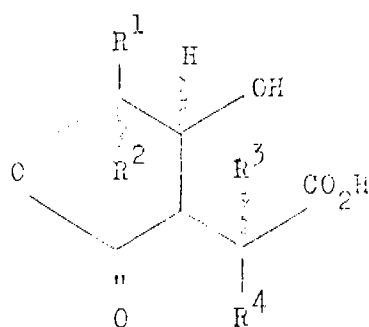
vari någondera av R^1 och R^2 är väte, en C_{1-10} -alkyl- eller fenylradikal, och den andra av R^1 och R^2 är väte; någondera av R^3 och R^4 är väte eller en C_{1-6} -alkylradikal och den andra av R^3 och R^4 är väte; eller R^3 och R^4 bildar tillsammans metylen (CH_2) radikalerna; och vari antingen R^5 är väte och R^6 är en hydroxiradikal, eller R^5 och R^6 bildar tillsammans en direkt bindning; och antingen R^7 är väte och R^8 är en hydroxiradikal, eller R^7 och R^8 bildar tillsammans en direkt bindning; med villkor att åtminstone någondera av R^5 och R^7 är väte; eller ett farmaceutiskt godtagbart basadditions-salt därav.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att någondera av R^1 och R^2 är väte, en rakkedjad C_{1-10} -alkylradikal eller en fenylradikal, och den andra av R^1 och R^2 är väte.

3. Förening enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att någondera av R^3 och R^4 är väte eller en rakkedjad C_{1-6} -alkylradikal, och den andra av R^3 och R^4 är väte; eller R^3 och R^4 bildar tillsammans metylenradikalen.

4. Förening enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a d därav, att någondera av R^1 och R^2 är väte, eller en metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, pentyl-, hexyl-, oktyl- decyl- eller fenylradikal, och den andra av R^1 och R^2 är väte; och att någondera av R^3 och R^4 är väte eller en metyl-, etyl-, propyl- eller butylradikal och den andra av R^3 och R^4 är väte; eller R^3 och R^4 bildar tillsammans metylenradikalen.

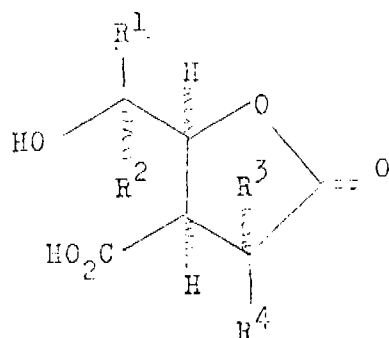
5. Förening enligt något av patentkraven 1-4, vari R^5 och R^6 tillsammans bildar en direkt bindning, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är en mono-lakton med formeln:



II

vari R^1 , R^2 , R^3 och R^4 har de i något av patentkraven 1-4 angivna betydelserna.

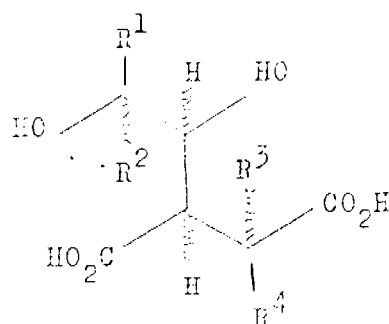
6. Förening enligt något av patentkraven 1-4, vari R^7 och R^8 bildar tillsammans en direkt bindning, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är en monolakton med formeln:



III

vari R^1 , R^2 , R^3 och R^4 har de i något av patentkraven 1-4 angivna betydelserna.

7. Förening enligt något av patentkraven 1-4, vari R^5 och R^7 vardera är väte, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är en di-syra med formeln:



IV

vari R^1 , R^2 , R^3 och R^4 har de i något av patentkraven 1-4 angivna betydelserna.

8. Förening enligt något av patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 är en n-butyl- eller fenylradikal, R^2 är väte, någondera av R^3 och R^4 är en metylradikal, och den andra av R^3 och R^4 är väte.

9. Förening med formel II enligt patentkravet 5 eller förening med formel III enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 är en n-butyl- eller fenylradikal, R^2 är väte, någondera av R^3 och R^4 är en metylradikal, och den andra av R^3 och R^4 är väte; eller ett farmaceutiskt godtagbart basadditionssalt därav.

10. 3α -metyl- 5β -(1β -hydroxi-n-pentyl)-2-oxo-tetrahydrofuran- 4β -ylkarbonsyra, eller ett farmaceutiskt godtagbart basadditionssalt därav.

11. 2-(5β -n-butyl- 4β -hydroxi-2-oxo-tetrahydrofuran- 3β -yl)- 2α -metylättiksyra, eller ett farmaceutiskt godtagbart basadditionssalt därav.

12. 3β -metyl- 5β -(β -fenyl)hydroximetyl)-2-oxo-tetrahydrofuran- 4β -ylkarbonsyra, 2-(5β -fenyl- 4β -hydroxi-2-oxo-tetrahydrofuran- 3β -yl)- 2β -metylättiksyra, eller ett farmaceutiskt godtagbart basadditionssalt därav.

13. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i racemisk form.

14. Förening enligt något av patentkraven 1-12, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i en optisk aktiv form med magsårhelande egenskaper.

15. Vänstervridande form av föreningen enligt patentkravet 10.

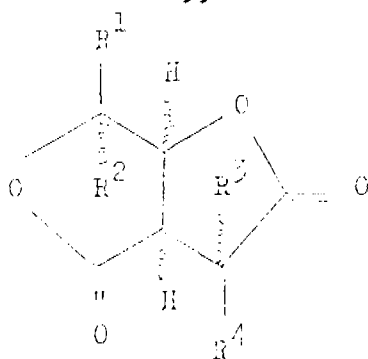
16. Högervridande form av föreningen enligt patentkravet 11.

17. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av dess ammoniumsalt, alkalimetall- eller alkaliskt jordmetallsalt, aluminiumsalt eller dess salt med en organisk bas.

18. Förening enligt patentkravet 17, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av dess natriumsalt.

19. Förfarande för framställning av hydroxisyra med formeln I, vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 och R^8 har de i något av patentkraven 1-4, 8 eller 9 angivna betydelserna, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar:

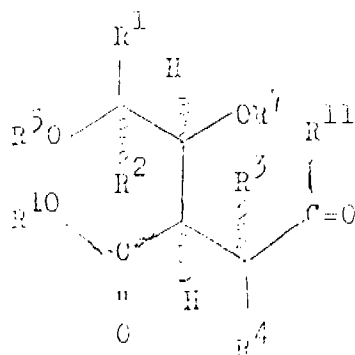
a) hydrolyserande av en dilakton med formeln:



V

under basiska förhållanden;

b) avlägsnande av en karbonsyraskyddande trupp från en förening med formeln:



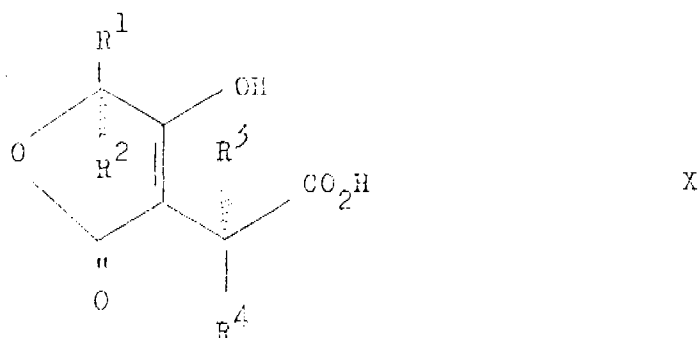
VI

vari R^{10} är en karbonsyraskyddande grupp och R^5 är väte, eller R^5 och R^{10} tillsammans bildar en direkt bindning; och R^{11} är en karbonsyraskyddande grupp och R^7 är väte, eller R^7 och R^{11} bildar tillsammans en direkt bindning, med villkor att åtminstone någon av R^5 och R^7 är väte;

c) för framställning av en hydroxysyra med formeln I, vari vardera R^5 och R^7 är väte, dvs. en disyra med formeln IV hydrolyserande av en hydroxysyra med formeln I, vari endast den ena av R^5 och R^7 är väte, dvs. en monolakton med formeln II eller III, under basiska förhållanden;

d) för framställning av en hydroxysyra med formeln I, vari endast den ena av R^5 och R^7 är väte, dvs. en monolakton med formeln II eller III, cykliserande av en hydroxysyra med formeln I, vari vardera R^5 och R^7 är väte, dvs. en förening med formeln IV, under sura förhållanden;

e) för framställning av en hydroxysyra med formeln I, vari R^5 och R^6 tillsammans bildar en direkt bindning, dvs. en monolakton med formeln II, reducerande av en tetronisk syra med formeln:



varefter, då ett farmaceutiskt godtagbart basadditionssalt erfordras, en hydroxysyra med formeln I reageras med en lämplig bas under användande av konventionella metoder.

20. Förfarande enligt punkt (b) av patentkravet 19, k ä n n e t e c k n a t därav, att den karbonsyraskyddande gruppen är en C_{1-4} -alkoxiradikal, fenacyloxi, eller en fenoxiradikal valfritt bärande 1-3 substituenten valda bland halogenatomer och metyl-, metoxi- och nitroradikaler; och att avlägsnandet av den skyddande gruppen utföres under basiska förhållanden.

21. Förfarande enligt punkt (b) av patentkravet 19, k ä n n e t e c k n a t därav, att karbonsyraskyddande gruppen är en bensyloxiradikal valfritt bärande 1-3 substituenten valda bland halogenatomer och metyl-, metoxi- och nitroradikaler; och att avlägsnandet av den skyddande gruppen utföres under reduktiva förhållanden.

22. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den som aktiv ingrediens omfattar en förening enligt något av patentkraven 1-18 eller ett farmaceutiskt godtagbart basadditionssalt därav, tillsammand med ett farmaceutiskt godtagbart utstpädningsmedel eller dito bärare.

23. Komposition enligt patentkravet 22, k ä n n e t e c k n a d därav, att den ytterligare innehåller ett eller flera medel vald bland sådana med magsaftneutraliserande verkan, ett antiskumningsmedel, en inhibitor av gastrisk sekretion eller ett prostaglandinderivat.

24. Komposition enligt patentkravet 22, k ä n n e t e c k n a d därav, att den ytterligare innehåller ett anti-inflammatoriskt medel.

25. Komposition enligt något av patentkraven 22-24, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av en tablett.

26. Tablett enligt patentkravet 25, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är överdragen med en film av hydroxipropylmetylcellulosa eller hydroxipropylmetylcellulosaftalat.

27. Förfarande för behandlande av duodenal eller gastrisk ulcer hos varmblodiga djur, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar administrerande åt djuret en effektiv mängd av en komposition enligt patentkravet 22.

28. Förening enligt något av patentkraven 1-4, 6-8, k ä n n e t e c k n a d därav, att den väsentligen är såsom beskrivits i exempel 1 eller 2.

29. Förening enligt något av patentkraven 1-9, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att den väsentligen är såsom beskrivits i något av exemplen
3-16.

30. Komposition enligt något av patentkraven 22-26, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att den väsentligen är såsom beskrivits i något av exemplen
17-20.