

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 896135 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 896135

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D307/46

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.12.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.12.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.06.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

21.12.1988 US 287817

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215-6300, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Parker, Roger Alan, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Sunkara, Sai Prasad, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Retrovirusten vastaisia aryyliloksi-substituoituja furaaniketoneja

Antiretrovirala aryloxidsubstituerade furanketoner

Retrovirusten vastaisia aryylioksi-substituoituja furaaniketoneja

5 Tämä keksintö koskee tiettyjen aryylioksi-substituoitujen furaanialkyyliketonien käyttöä hoidettaessa retrovirusinfektioita HIV-infektiot mukaan lukien.

Huomattava osa tutkimuksesta on tällä hetkellä kohdistunut ihmisissä ja eläimissä esiintyvien virusinfektioiden hoito- ja parannusmenetelmien kehittämiseen.

10 Varsinkin hankittuun immuunikato-oireistoon (AIDS) ja AIDS:n sukuiseen kompleksiin (ARC) sairastuminen lisääntyy ihmisillä hälyttävällä nopeudella. Viiden vuoden elin-aika AIDS:iin sairastuneiden osalta on masentavaa ja AIDS-potilaat, joiden immuunisysteemejä infektio on vakavasti

15 heikentänyt, kärsivät lukuisista opprotunistisista infektioista Kaposi'n sarkooma ja Pneumocystis carinii-keuhkotulehdus mukaan lukien. Mitään hoitokeinoa ei tunneta ja tämänhetkisten hoitokäsittelyjen teho on suurimmaksi osaksi vailla riittävää todistusvoimaa ja niillä on lukuisia

20 ikäviä sivuvaikutuksia. Sairauden pelosta on johtanut tautia sairastuvien tai sairastavaksi epäiltyjen henkilöiden sosiaalisesta seurapiiristä sulkemiseen ja diskriminointiin.

Retrovirukset ovat ribonukleiinihappo (RNA)-virusluokan viruksia, jotka replikoituvat käänteiskopioijaentsyymiä käyttäen muodostaen komplementaanisen DNA (cDNA)-säikeen, josta syntyy kaksoisssäikeinen, provirus-DNA. Tämä provirus-DNA liittyy sitten sattumanvaraisesti isäntäsolun kromosomi-DNA:han. Integroituneen virusgenomi-

25 DNA:n edelleen kopioituminen ja translaatio aiheuttaa viruksen replikoitumisen virus-spesifisen RNA:n ja proteiinien synteessin myötä.

30

Monet tunnetuista retroviruksista ovat kasvaimia synnyttäviä tai kasvaimen aiheuttajia. Kahden ensimmäisen

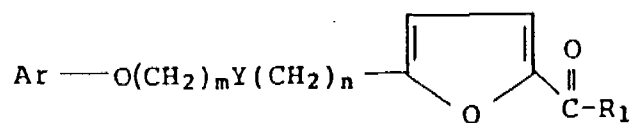
35 löydetyn ihmisen retroviruksen, joista käytetty nimityksiä

ihmisen T-soluleukemiavirus I ja II tai HTLV-I ja II, todettiin todellakin aiheuttavan ihmisillä harvinaisia leukemioita niiden infektoiduttua T-lymfosyyttejä. Kolmannen sellaisen ihmisellä löydetyn viruksen, HTLV-III:n josta nyt käytetään nimitystä HIV, todettiin aiheuttavan solukuoleman niiden infektoiduttua T-lymfosyyttejä ja se on identifioitu hankitun immuunikato-oireiston (AIDS) ja AIDS-sukuisen kompleksin (ARC) aiheuttaviksi.

Aineista, joiden on aikaisemmin osoitettu omaavan HIV:n ja muiden retrovirusten vastaista vaikutusta, ovat sellaiset erilaiset yhdisteet kuten atsidotymidiini, kastanospermiini ja hepariini.

Patentinhakijat ovat nyt keksineet, että tietyt substituoidut furaaniketonit, spesifisemmin furaaniketonit, joissa furaanirenkaan 5-asemassa on substituenttina fenoksi-alkyyli- ja naftyylenyylioksi-alkyyli-ryhmiä sitoutuneena furaanirenkaaseen joko suoraan, eetteri- tai tioeetterisillan välityksellä, tai oksimetyyli- tai tiometyyli-sillan välityksellä, ovat käyttökelpoisia hoidettaessa erilaisia retrovirusinfektioita mukaan luettuna AIDS ja ARC, jotka ovat aiheutuneet HIV- tai muiden retrovirusten tartunnoista.

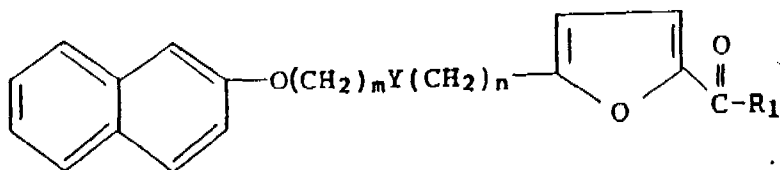
Tämän keksinnön retroviruksen vastaisilla yhdisteillä on yleiskaava I



Kaava I

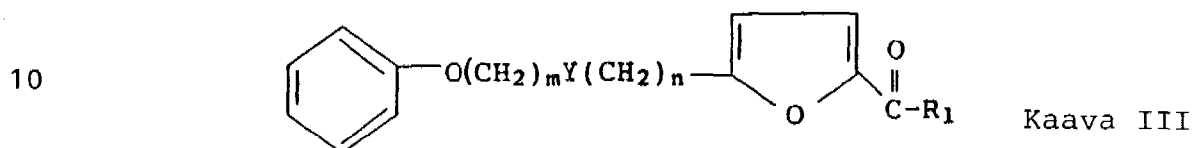
Edellä olevassa yleiskaavassa I Y on sidos, happi tai kaksiarvoinen rikki, n on 0 tai 1, Ar on fenyyli tai naftyylenyyli, m on 4 - 10 ja R₁ on C₁₋₆-alkyyli.

Edellä olevassa yleiskaavassa I Ar:n ollessa naftyylenyyli yhdisteillä on yleiskaava II



5 jossa naftyleeni-substituentti voi olla sitoutunut happi-
atomiin 1- tai 2-asemastaan.

Edellä olevassa yleiskaavassa I Ar:n ollessa fenyy-
li, yhdisteillä on yleiskaava III



15 Suoraketjuisen, tyydytetyn hiiliketjun, joka yh-
distää eetterin ja Y:n, pituus voi olla 4 - 8 -hiiliato-
mia. Edullisia ovat yhdisteet, joissa ketjun pituus on
6 - 8 metyleeniyksikköä. 6 metyleeniyksikön mittaisen ket-
junpituuden ollessa edullisin.

20 Kuvaavia esimerkkejä suora- tai haaraketjuisista,
1 - 6 -hiiliatomisista alempialkyyli-ryhmistä, joista R₁
voi esittää, ovat metyleeni, etyyli, n-propyyli, isopro-
pyyli, n-butyli, tert-butyli, neopentyyli ja n-heksyyli.

25 Yleiskaavan II mukaiset naftyleenyylioksi-substitu-
oidut yhdisteet ovat tämän keksinnön edullinen sovellu-
tusmuoto. Yleiskaavan I mukaisista yhdisteistä edullisia
ovat ne, joissa Y on happi. Myöskin yleiskaavan I mukai-
set yhdisteet, joissa R₁ on suoraketjuinen alkyyli, ovat
edullisia haavaketjuisiin alkyylijohdannaisiin nähden.
Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa R₁ on metyyli.
Edullisia ovat myöskin yleiskaavan I mukaiset yhdisteet,
30 joissa m on 6 - 8, arvon 6 ollessa edullisin. Toinen tä-
män keksinnön edullinen sovellutusmuoto on retrovirus-
infektion hoitamiseen tarkoitettu farmaseuttinen koostu-
mus, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä ja farma-
seuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Toinen tämän keksinnön edullinen sovellutusmuoto on yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö retroviruksen vastaisina aineina. Edullisesti käytetään yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on suoraketjuinen alkyyli-
 5 liryhmä R_1 :n ollessa edullisemmin metyyli. Vielä yksi edullinen sovellutusmuoto on yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa Ar on naftyleeni, käyttö retroviruksen vastaisina aineina. Edullinen sovellutusmuoto on myös yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö, jossa Y on happi
 10 tai rikki Y :n ollessa edullisesti happi.

Kuvaavia esimerkkejä yleiskaavan I mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat:
 metyyli-5- $\underline{6}$ -(2-naftylenyylioksi)heksyylioksi $\underline{7}$ -2-furyyliketoni,
 15 etyyli-5- $\underline{8}$ -(1-naftylenyylioksi)oktyylioksi $\underline{7}$ -1-furyyliketoni,
 n -propyyli-5- $\underline{7}$ -(1-naftylenyylioksi)heptyylitio $\underline{7}$ -2-furyyliketoni,
 metyyli-5- $\underline{6}$ -(2-naftylenyylioksi)heksyyli)oksimetyyli $\underline{7}$ -
 20 2-furyyliketoni,
 isopropyyli-5- $\underline{4}$ -(2-naftylenyylioksi)butyyli)tiometyyli $\underline{7}$ -2-furyyliketoni,
 metyyli- $\underline{5}$ -(2-naftylenyylioksi)pentyyli $\underline{7}$ -2-furyyliketoni,
 metyyli-5-(6-fenoksiheksyylioksi)-2-furyyliketoni,
 25 etyyli-5-(10-fenoksidekyylioksi)-2-furyyliketoni,
 n -propyyli-5-(8-fenoksioktyylitio)-2-furyyliketoni,
 metyyli-5-(9-fenoksinonyylioksimetyyli)-2-furyyliketoni,
 isopropyyli-5-(7-fenoksiheptyylitiotiometyyli)-2-furyyliketoni,
 30 metyyli-5-(6-fenoksiheksyyli)2-furyyliketoni.

Tämän keksinnön furaaniketoni-johdannaisien kyky toimia retrovirusten vastaisina aineina voidaan osoittaa niiden kykyä ehkäistä hiiren leukemiaviruksen, kasvaimia synnyttävän retroviruksen, kasvua ja replikoitumista,
 35 määritettynä in vitro ZC-plakkimäärityksen avulla. Tämä

koe suoritettiin Rowe'n ym:n menetelmän mukaisesti (Virology, 1970, 42, 1136-39), kuten ovat aikaisemmin selostaneet L. Hsu, ym. (J. Virological Methods, 1980, 1, 167-77), ja T.L. Bowlin ja M.R. Proffitt (J. Interferon Res., 1983, 3(1), 19-31). Hiiren SC-1 -soluja (fibroblastejä) (10^5) siemennettiin 6-kuoppaisten yhdistelmälevyillä (Costar #3506) kuhunkin kuoppaan 4 ml:ssa Minimum Essential Medium (MEM) väliainetta, jossa oli 10 % vasikan sikiön seerumia (FCS). 18 tunnin inkuboinnin jälkeen (37°C), lisättiin Moloney-hiilileukemiavirusta (MoLV) edeltä käsin määritettyä tiitteriä vastaten siten, että saatiin optimaalinen (s.o.laskettavissa oleva) lukumäärä virusplakkeja. Metyyli-5-/6-(2-naftylenyylioksi)heksyylioksi-7-2-furyyliketonia lisättiin erilaisina konsentraatioina 2 tuntia ennen viruksen lisäämistä. Kolmen päivän kulu-
luttua elatusaine poistettiin, SC-1-solun yksisolukerrokset altistettiin UV-säteilylle (1800 ergiä) ja kuhunkin kuoppaan siemennettiin rotan XC-soluja (10^6) 4 ml:ssa MEM:ää. Kolmen päivän inkuboinnin jälkeen nämä solut kiinnitettiin etyylialkoholilla (95 %) ja värjättiin 0,3-%:sella kristallivioletilla. Plakit laskettiin sitten pientä suuren-
nusta käyttäen. IC_{50} , s.o. konsentraatio, joka ehkäisi 50 %:sesti virusplakin kasvua, oli pienempi kuin $1 \mu\text{m}/\text{ml}$, mikä osoittaa tämän keksinnön koeyhdisteen poikkeuksellista viruksen vastaista aktiivisuutta.

Tämän keksinnön furaaniketoni-johdannaisia voidaan käyttää lukuisten sairauksien ja tilojen hoitamiseen, joiden tiedetään olevan retrovirusten aiheuttamia, mukaan lukien sairaudet ja yleistilat, jotka ovat hiiren leukemia-
viruksen, kissan leukemiaviruksen, lintujen sarkoomaviruksen, ihmisen immuunikatoviruksen (HIV), HTLV-I:n, ja HTLV-II:n aiheuttamia. Tämän alan kokemusta omaavat ovat ilman muuta selvillä olosuhteista, jotka vaativat tetroviruksen vastaista hoitoa. Patentinhakijat katsovat tämän keksinnön mukaisten furaaniketoni-johdannaisten käytöllä

ihmisten HIV-infektioiden hoitamiseen olevan erittäin tärkeä merkitys. Termin "potilas" tässä käytettynä katsotaan tarkoittavan nisäkkäitä kuten kädellisiä, mukaan lukien ihmiset, lampaat, hevoset, nautakarja, siat, koirat, kissat, rotat, hiiret, ja linnut.

Annettavan kaavan I mukaisen furaaniketoni-johdannaisen määrää voidaan vaihdella avarissa rajoissa käytettävän tietyn annosyksikön, hoitoajan, hoidettavan potilaan iän ja sukupuolen, hoidettavan sairauden luonteen ja laajuuden ja valitun tietyn furaaniketoni-johdannaisen mukaisesti. Lisäksi furaaniketoni-johdannaisia voidaan käyttää muiden aineiden yhteydessä, joiden tiedetään olevan käyttökelpoisia hoidettaessa retrovirus-sairauksia, ja aineiden yhteydessä, joiden tiedetään olevan käyttökelpoisia oireistojen ja komplikaatioiden hoitamiseen, jotka ovat yhteydessä retrovirusten aiheuttamiin sairauksiin ja yleistiloihin. Annettavan retroviruksen vastaisesti tehoavan kaavan I mukaisen furaaniketoni-johdannaisen määrä on yleensä rajoissa noin 15 - 500 mg/kg. Yksikköannos voi sisältää 25 - 500 mg furaaniketoni-johdannaista ja voidaan ottaa yhden tai useamman kerran päivää kohden. Furaaniketoni-johdannainen voidaan antaa farmaseuttisen kantajan kanssa käyttämällä tavanomaisia annosyksikkömuotoja joko suun kautta tai parenteraalisesti.

Ensisijainen antotie on anto suun kautta. Suun kautta antoa varten furaaniketoni-johdannainen voidaan formuloida kiinteiksi tai nestemäisiksi valmisteiksi, kuten kapsuleiksi, pillereiksi, tableteiksi, lääkenapeiksi, pastilleiksi, sulatteiksi, jauheiksi, liuoksiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi. Kiinteät yksikköannosmuodot voivat olla kapsuleita, jotka voivat olla tavallista tai pehmeäkuorista gelatiini-tyyppiä, jotka sisältävät esimerkiksi pinta-aktiivisia aineita, voiteluaineita ja inerttejä täyteaineita, kuten laktoosia, ruokosokeria, kalsiumfosfaattia ja maissitärkkelystä. Toisessa sovellutusmuodossa

tämän keksinnön yhdisteet voidaan tabletoida tavallisten tablettipohjien kuten laktoosin, ruokosokerin ja maissitärkkelyksen, kanssa yhdistelmänä sideaineiden, kuten akaasian, maissitärkkelyksen tai gelatiinin kanssa, ha-
 5 joittavien aineiden, jotka on tarkoitettu helpottamaan tabletin murtumista ja liukenemistaannon jälkeen, kuten perunatarkkelyksen, algiinihapon, maissitärkkelyksen ja guar-kumin kanssa, voiteluaineiden, jotka on tarkoi-
 10 tettu parantamaan tablettirakeiden virtausta ja estämään tablettimateriaalin tarttuminen tablettimuottien ja -meis-
 tien pintoihin, esimerkiksi talkin, steariinihapon tai magnesium-, kalsium- tai sinkkistearaatin kanssa, väriai-
 neiden kanssa, värjäävien aineiden kanssa ja makuaineiden kanssa, jotka on tarkoitettu parantamaan tablettien es-
 15 teettisiä laatuominaisuuksia ja tekemään ne miellyttä-
 vimiksi potilaalle. Sopivia suun kautta annettavissa nestemäisissä annosmuodoissa käytettäviä täyteaineita ovat laimentimet, kuten vesi ja alkoholit, esimerkiksi etanoli, bentsyylialkoholi ja polyetyleenialkoholit, joko
 20 lisäämällä tai lisäämättä farmaseuttisesti hyväksyttävää pinta-aktiivista ainetta, suspendointiainetta tai amulgoi-
 vaa ainetta.

Tämän keksinnön furaaniketoni-johdannaisia voi-
 daan antaa myös parenteraalisesti, se on, ihonalaisesti,
 25 laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai vatsaontelon-
 sisäisesti, injektoitavina yhdisteen annoksina fysiologi-
 sesti hyväksyttävässä laimentimessa farmaseuttisen kanta-
 jan kanssa, joka voi olla steriiliä nestettä tai nestei-
 den seos, kuten vettä, suolaliuosta, rypälesokerin vesi-
 30 liuosta ja samantyyppisiä sokeriliuoksia, alkoholia ku-
 ten etanolia, isopropanolia tai heksadekyylialkoholia,
 glykoleja kuten propyleeniglykolia tai polyetyleeniglyko-
 lia, glyseroliketaaleja kuten 2,2-dimetyyli-1,3-diokso-
 laani-4-metanolia, eettereitä kuten poly(etyleeniglyko-
 35 lia) 400, öljyä, rasvahappoa, rasvahappoesteriä tai

asetyloitua rasvahappo-glyseridiä, lisäämällä tai lisäämättä farmaseuttisesti hyväksyttävää pinta-aktiivista ainetta, kuten saippuaa tai pesuainetta, suspendointiainetta, kuten pektiiniä, karbomeereja, metyyliiselluloosaa,

5 hydroksipropyylimetyyliiselluloosaa tai karboksimeetyleiselluloosaa, tai emulgaattoria ja muita farmaseuttisia apuaineita. Kuvaavia esimerkkejä öljyistä, joita voidaan käyttää tämän keksinnön patenteraalisissa seosmuodoissa ovat

10 paloöljystä saatavat öljyt, eläinöljyt, kasvisöljyt ja synteettistä alkuperää olevat öljyt, esimerkiksi maapähkinäöljy, soijapapuöljy, seesamiöljy, puuvillasiemenöljy, maissiöljy, oliiviöljy, vaseliini ja mineraaliöljy. Sopivia rasvahappoja ovat oleiinihappo, steariinihappo ja isosteariinihappo. Sopivia rasvahappoestereitä ovat esimerkiksi

15 etyylioleaatti ja isopropyylimyristaatti. Sopivia saippuonia ovat rasvahappojen alkalimetalli-, ammonium- ja trietanoliamiinisuolat ja sopivia pesuaineita ovat kationiset detergentit, esimerkiksi dimetyyliidialkyyliammoniumhalogenidit, alkyylipyridiniumhalogenidit ja alkyylamiiniasetaatit; anioniset detergentit, esimerkiksi alkyyli-, aryyli- ja olefiinisulfonaatit, alkyyli-, olefiini-, eetteri- ja monoglyseridi-sulfaattit, ja sulfosukki-

20 naatit; ionittomat detergentit, esimerkiksi rasvahappoamiinioksidit, rasvahappoalkanoliamidit ja polyoksietyleenipropyleeni-sekapolymeerit; ja amfoteeriset detergentit, esimerkiksi alkyyli- -aminopropionaatit ja 2-alkyyli-imidatsoliini-kvaternaariset ammoniumsuolat, samoin kuin seokset. Tämän keksinnön parenteraaliset koostumukset sisältävät tyypillisesti noin 0,5 - 25 paino-% kaavan I mu-

30 kaista furaaniketoni-johdannaista liuoksessa. Edullisesti voidaan käyttää myös antiseptisia aineita ja puskureita. Jotta saataisiin minimoitua tai eliminoutua ärsytys injektio-

35 kohdassa, sellaiset yhdistelmät voivat sisältää ioniton- ta pinta-aktiivista ainetta, jonka hydrofiili-lipofiilitasapaino (HLB) on välillä noin 12 - 17, Pinta-aktiivisen

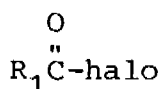
aineen määrä sellaisissa seosmuodoissa on välillä noin 5 - 15 paino-%. Pinta-aktiivinen aine voi olla yksi ainoa aineosa, jonka HLB on edellä mainittu, tai se voi olla kahden tai useamman komponentin seos, jonka HLB on haluttu. Esimerkkejä parenteraalisissa seosmuodoissa käytettävistä pinta-aktiivisista aineista ovat polyetyleenisorbitaanirasvahappoesterit, esimerkiksi sorbitaanimonooleaatit ja suurimolekyyllipainoiset etyleenioksidin adduktit hydrofobisen emäksen kanssa, jotka on muodostettu kondensoimalla propyleenioksidia propyleeniglykolin kanssa.

Yleiskaavan I mukaisia ketoniyhdisteitä voidaan valmistaa käsittelemällä yhtä ekvivalenttia vastaavia karboksyylihappo-johdannaisia kahden ekvivalentin kanssa alkyylilitiumia, jossa alkyyliryhmä vastaa haluttua R_1 -substituenttia, kuten ovat yleisesti selostaneet Fieser and Fieser, Reagents for Organic Synthesis, J. Wiley and Sons, Inc., New York, s. 688 (1967). Tämä reaktio suoritetaan sopivasti sellaisissa liuottimissa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa, p-dioksaanissa, dimetoksietaanissa tai dietyleeniglykoli-dimetyylieetterissä, lämpötiloissa, jotka ovat välillä -10°C - liuottimen palautusjäähdetyslämpötila, $1/2$ - 10 tunnin kuluessa.

Yleiskaavan I mukaisia ketoniyhdisteitä voidaan valmistaa myös antamalla alkyylimagnesiumbromidin, jonka alkyyliryhmä vastaa haluttua R_1 -substituenttia, reagoida sopivasti $5\text{-ArO}(\text{CH}_2)_m\text{Y}(\text{CH}_2)_n$ -substituoidun 2-furaanikarboxyylihappo-johdannaisen imidatsolidi-johdannaisen kanssa, jossa vastineilla Ar, Y, m ja n on yleiskaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset. Tämä reaktio suoritetaan liuottimessa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa tai asetonitriilissä. Reaktioseos jäädytetään aluksi -10°C :seen, minkä jälkeen lämpötila kohotetaan noin 25°C :een - liuottimen palautusjäähdetyslämpötilaan, ja reaktioaika vaihtelee noin $1/2$ tunnista 10 tuntiin. Imidatsoli-johdannaista saadaan käsit-

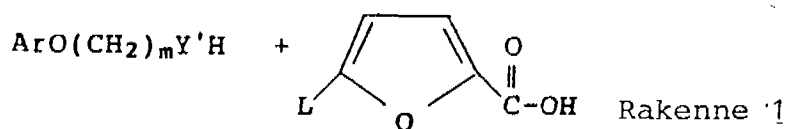
telemällä sopivasti $5\text{-ArO}(\text{CH}_2)_m(\text{CH}_2)_n$ -substituoitua 2-furaanikarboksyylihappo-johdannaista N,N' -karbonyylidiimidatsolin kanssa tai käsittelemällä $5\text{-Ar}(\text{CH}_2)_m(\text{CH}_2)_n$ -substituoitua 2-furaanikarboksyylihappokloridia, jota on
 5 saatu käsittelemällä substituoitua karboksyylihappoa tionyylikloridin kanssa, kahden ekvivalentin kanssa imidatsolia, kuten on yleisesti selostanut H.A. Staab, Angew. Chem. Internat. Edit. 1, 351 (1962).

Yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmis-
 10 taa myös suorittamalla sopivasti $\text{ArO}(\text{CH}_2)_m\text{Y}(\text{CH}_2)_n$ -substituoitun furaanin, jossa vastineilla Ar , Y , m ja n on yleiskaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset, Friedel-Crafts-asylointi asyylihalogenidin kanssa, jonka kaava
 15 on



jossa halo on halogeeni, ensisijaisesti kloori tai bromi ja R_1 llä on edellä määritelty merkitys. Tämä reaktio suoritetaan happokatalyytin, esimerkiksi, booritrifluoridieteraatin, tina (III)kloridin, sinkkikloridin, jodivetyhapon tai ortofosforihapon läsnä ollessa, ja mahdollisesti liuottimen, esimerkiksi metyleenikloridin, nitrometaanin tai bentseenin läsnä ollessa. Sopivat lämpötilat tätä reaktiota varten voivat vaihdella -20°C :sta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan ja reaktioaika vaihtelee noin
 20 1/2 tunnista 10 tuntiin.

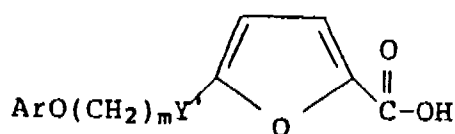
Tällöin käytettyä $\text{ArO}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ ja $\text{ArO}(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ substituoitua furaanikarboksyylihappojohdannaista voidaan valmistaa aromaattisen nukleofiilisen substituoinnin avulla
 30 kuten on yleisesti selostanut J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, McGraw-Hill, s. 500 (1968), alla hahmoitetulla tavalla:



5

1) emäs
2) happo

10



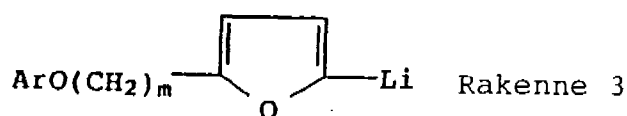
Rakenne 2

Edellä esitetyssä yleisessä reaktiossa Ar:llä ja m:llä on yleiskaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset, Y' merkitsee happea tai kaksivalenssista rikkiä, ja L merkitsee poistuvaa ryhmää, kuten nitroa, fluoria, klooria, bromia tai jodia, edullisen poistuvan ryhmän ollessa kloori.

Edellä esitetty reaktio voidaan suorittaa liuottimen kanssa tai ilman sitä. Reaktioon soveltuvia liuottimia ovat bentseeni, ksyleeni, tolueeni, klooratut hiilivetyliuottimet kuten klooribentseeni, eetterit kuten bis(2-metoksietyyli)eetteri, 1,1-dimetoksietaani tai anisoli, heksametyyylifosforihapoketriamidi (HMPA), dimetyyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, 1-metyyli-2-pyrrolidoni tai pyridiini. Edullisia liuottimia ovat ksyleeni, tolueeni ja dimetyyliasetamidi. Reaktioon voidaan mahdollisesti lisätä kuparimetallia tai -suolaa, kuten kupari(I)-kloridia. Reaktioon soveltuvia emäksiä ovat natrium- tai kaliummetalli, natriumhydridi, kaliumamidi, kalium-tert-butylaatti tai muut vahvat emäkset kuten kaliumkarbonaatti, kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi ja natriumkarbonaatti. Reaktiolämpötila vaihtelee noin 25 °C:sta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan ja reaktioaika vaihtelee noin tunnista noin 7 päivään. Reaktion tapahduttua täydellisesti, karboksylaattisuolajohdannaista käsitellään epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa, jolloin saadaan rakenteen 2 mukaisia yhdisteitä.

Furaanikarboksyylihapo-johdannaisia, joita esittävät rakenteen 1 mukaiset yhdisteet, voidaan valmistaa usein menetelmin, kuten ovat selostaneet julkaisussa The Furans A.P. Dunlop ja F.N. Peters, Reinhold Publishing Corp., s. 80-169 (1953).

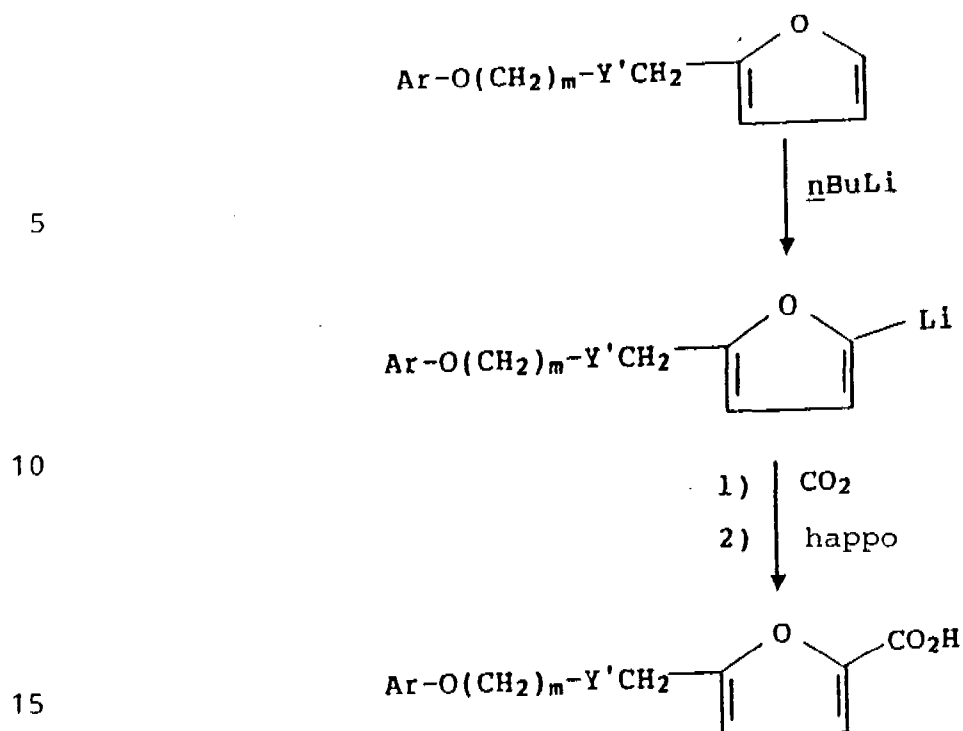
Tässä käytettyjä 5-ArO(CH₂)_mY(CH₂)_n-substituoituja furaanikarboksyylihapo-johdannaisia, joissa Y on sidos ja n on 0, voidaan valmistaa käsittelemällä yhdistettä, jonka rakenne on



jossa Ar:llä ja m:llä on yleiskaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset, kuivajään kanssa, minkä jälkeen seuraa veden lisääminen alalla tunnetuin menetelmin. Rakenteen 3 mukaisia yhdisteitä saadaan muodostamalla sopivasti substituoidun furaanin metalliyhdiste butyyllitiumin kanssa.

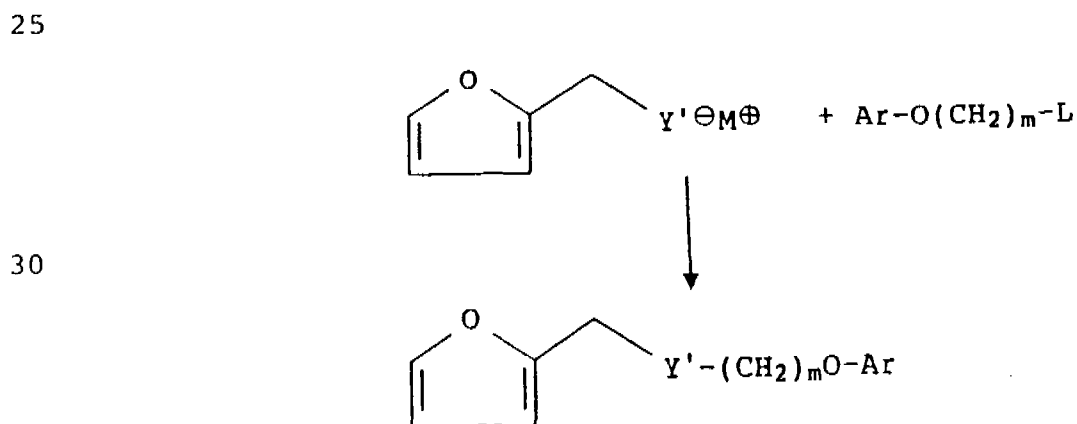
ArO(CH₂)_mY-substituoituja furaanijohdannaisia, joissa Y on sidos, voidaan saada saattamalla 2-litiofuraani, jota on valmistettu käsittelemällä furaania butyyllitiumin kanssa, reagoimaan ArO(CH₂)_m-halidin kanssa, jossa Ar:llä ja m:llä on yleiskaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset, alalla yleisesti tunnetuin menetelmin. Tässä käytetyt ArO(CH₂)_m-halidit ovat kaupallisesti saatavia tai niitä voidaan valmistaa hyvin tunnetuin menetelmin.

Samalla tavalla, tässä käytettyjä ArO(CH₂)_m-Y'CH₂-substituoituja furaanikarboksyylihapo-johdannaisia voidaan valmistaa muodostamalla metalliyhdiste ja lisäämällä sen jälkeen hiilidioksidi (karboksylointi) alla kuvatulla tavalla.



20

$\text{ArO(CH}_2\text{)}_m\text{OCH}_2\text{-}$ ja $\text{ArO(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ substituoituja furaa-
neja voidaan saada antamalla furfuryylialkoholin tai fur-
furyylimerkaptaanin reagoida Williamson'in eetterisyntee-
sin mukaisesti (J. March, "Advanced Organic Chemistry -
Reactions, Mechanisms and Structure", McGraw-Hill Book
Company, New York, 1968, s. 316). Reaktio on kuvattu seu-
raavassa reaktiokaavassa:

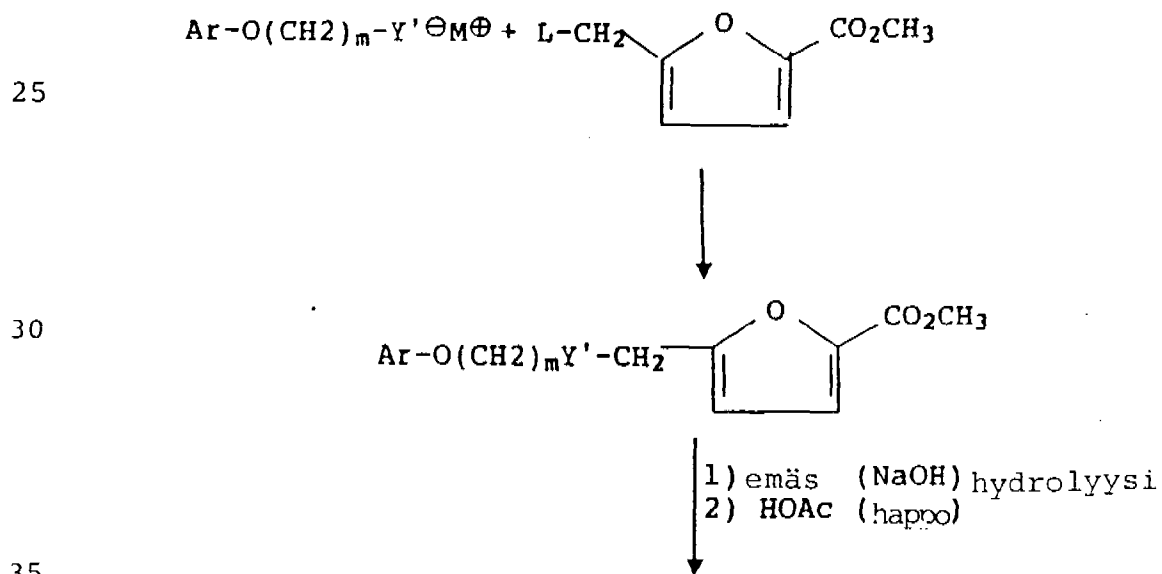


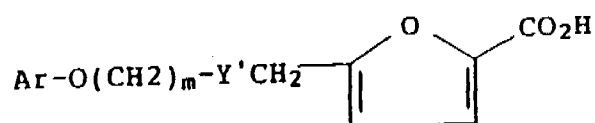
Edellä esitetyssä reaktiokaavassa L merkitsee halogeeniatomia, kuten klooria, bromia tai jodia, tai sulfonaattiesteriä, kuten metaanisulfonaattia tai p-tolueenisulfonaattia; $M^{\oplus}$ merkitsee metallisuolaa, kuten litiumia, natriumia, kaliumia, hopeaa tai elohopeaa, ja Ar:llä, m:llä ja Y':llä on edellä määritellyt merkitykset.

Furfuryylialkoksidisuola, jota on muodostettu taroituksenmukaisesti in situ lisäämällä emästä, kuten natriummetylaattia, kaliumkarbonaattia, natriumhydridiä tai kaliumhydroksidia, vastaavan alkoholin tai merkaptaanin joukkoon, saatetaan reagoimaan halutun aryylialkyylietterin kanssa, jossa on poistuva ryhmä pääte-hiiliatomissa. Poistuva ryhmä korvataan, minkä seurauksena muodostuu hiili-happi- tai hiili-rikki-eetterisidos.

Reaktiosarjassa käytettävät L-substituoidut aryylialkyylietterit ovat yleensä saatavissa kaupallisesti tai hyvin tunnetuin, tavanomaisin synteettisin menetelmin.

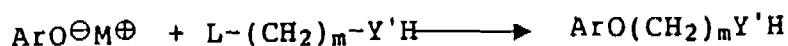
Tässä käytettyä $ArO(CH_2)_m Y'CH_2$ -substituoitua furaanikarboksyylimahpo-johdannaista voidaan myös valmistaa 5-metyylimfuraanikarboksyylimahpon esteristä Williamson'in eetterisynteesin mukaisesti kuten on esitetty alla olevassa reaktiokaaviossa:





5 Alkoksidisuola, jota on muodostettu tarkoituk-
senmukaisesti in situ lisäämällä emästä, kuten natrium-
metylaattia, kaliumkarbonaattia, natriumhydridiä tai ka-
liumhydroksidia, aryylioksoalkyylialkoholin tai merkaptaa-
nin joukkoon, jolla on haluttu $\text{ArO}(\text{CH}_2)_m$ -runko, saatetaan
10 reagoimaan 5-metyylifuraani-karboksyylihappoesterin kans-
sa, jossa on poistuva ryhmä metyyli-hiiliatomissa. Poistu-
va ryhmä korvataan, minkä seurauksena muodostuu hiili-
happi- tai hiili-rikki-eetterisidos, ja muodostunut 5-ArO-
(CH_2)_mY'(CH_2)_n-substituoitu 2-furaanikarboksyylihappoes-
15 teri hydrolysoidaan halutuksi hapoksi alalla hyvin tunne-
tuin menetelmin.

Reaktiosarjassa käytetyt substituoidut furaanikar-
boksyylihappoesterit ovat yleensä kaupallisesti tai hy-
vin tunnetuin, tavanomaisin synteettisin menetelmin saa-
20 tavissa olevia. Aryylioksoalkoholeja ja -merkaptaneja
voidaan valmistaa hyvin tunnetuin, tavanomaisin synteetti-
sin menetelmin, esimerkiksi fenoksidi- tai naftoksidi-
suolan ja alkanolin, jossa on substituenttina poistuva
ryhmä pääte-hiiliatomissa, välisen Williamson-reaktion
25 avulla, kuten seuraavassa reaktiokaavassa on kuvattu:



Edellä olevassa reaktiokaavassa L merkitsee halo-
30 geeniatomia, kuten klooria, bromia tai jodia, tai sulfo-
naattiesteriä, kuten metaanisulfonaattia tai p-tolueeni-
sulfonaattia; M^+ merkitsee metalli-ionia kuten litiumia,
natriumia, kaliumia, hopeaa tai elohopeaa; ja Ar ja n
ovat kaavan I yhteydessä määritellyjä. Lähtöaineet nafto-
35 lit ja fenoli, jotka ovat naftoksidi- ja fenoksidisuolo-

jen edeltäviä yhdisteitä, ovat kaupallisesti saatavia. ω -substituoidut lineaariset alkoholit ja merkaptaanit, III, joita on käytetty reaktiokaavassa, ovat myöskin yleensä saatavissa kaupallisesti tai hyvin tunnetuin, tavanomaisin synteettisin menetelmin. Esimerkiksi α, ω -dioli voidaan muuttaa ω -halogeenialkoholiksi käyttämällä trifenyylifosfiinia ja hiilitetrahaloidia.

Williamson-reaktio voidaan suorittaa liuottimien kanssa tai ilman niitä. Sopivia liuottimia reaktiossa ovat alemmat alkoholit, kuten etanoli ja isopropanoli, ketonit, kuten asetoni ja butanoni, tai amidit, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyyliasetamidi. Muita sopivia liuottimia ovat dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja tolueeni.

Reaktiolämpötila voi vaihdella noin 0 °C:sta liuotimen palautusjäähdytyslämpötilaan, ja reaktioaika voi vaihdella noin 0,5 tunnista 80 tuntiin.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti uuttamalla tuote orgaaniseen liuottimeen, kuten eetteriin, dikloorimetaaniin, kloroformiin, tolueeniin tai näiden kaltaiseen liuottimeen, pesemällä suolaliuoksella, kuivaamalla natrium- tai magnesiumsulfaatilla ja haihduttamalla liuotin pois. Puhdistus suoritetaan yleensä tislamalla tai kiteyttämällä sopivasta liuottimesta.

25 Esimerkki 1

Metyyli-5-/6-(2-naftalenyylioksi)heksyylioksi-2-furyyliketoni

Seosta, jossa oli 50,0 g (0,348 moolia) 2-naftolia, 18,8 g (0,348 moolia) natriummetylaattia, 2,0 g natriumjodidia ja 800 ml dimetyyliasetamidia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan, lisättiin 47,5 g (0,348 moolia) 6-klooriheksanolia. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen kaksi tuntia, annettiin jäähtyä ja kaadettiin 3 litraan vettä ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetterikerros haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kiinteätä

jäännöstä, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 13,3 g 6-(2-naftalenyylioksi)heksanolia, sp. = 64 - 65 °C.

Seosta, jossa oli 12,2 g (0,05 moolia) 6-(2-naftalenyylioksi)heksanolia, 4,8 g (0,10 moolia) 50 %:sta natriumhydridin öljyseosta ja 200 ml tolueania, sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan, lisättiin 50 ml heksametyylifosforihapoketriamidia (HMPA) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 2 1/2 tuntia. Lisättiin 7,3 g (0,05 moolia) 5-kloori-2-furaanikarboksyylihappoa ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä kuusitoista tuntia, annettiin sitten jäähtyä ja laimennettiin vedellä. Seos tehtiin happameksi lisäämällä jääetikkahappoa ja uutettiin dietyyli-eeterillä. Eetterikerros pestiin vedellä ja suodatettiin. Haihduttamalla seos noin 100 ml:n tilavuuteen saatiin 8,6 g (43 %) nahanruskeata kiinteätä 5-6-(2-naftalenyylioksi)heksyylioksi-7-2-furaanikarboksyylihappoa, sp. 127 - 129 °C.

Seosta, jossa oli 5,0 g (0,0125 moolia) 5-6-(2-naftalenyylioksi)heksyylioksi-7-2-furaanikarboksyylihappoa ja 100 ml kuivaa eetteriä, sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Sekoittamalla lisättiin tipoittain 20 minuutin aikana metyyllilitiumia (18 ml 1,55-molaarista liuosta, 0,028 moolia). Seos oli sekoittamatta 30 minuutin ajana, sitten lisättiin 30 ml tetrahydrofuraania ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä. Lisättiin 10 ml heksametyylifosforihapoketriamidia (HMPA) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta (200 ml) ja kerrokset erotettiin. Eetterikerros pestiin vedellä ja suodatettiin aluminiumoksidin läpi ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 4,6 g vaaleanruskeata kiinteätä ainetta. Kiteyttämällä uudelleen asetonitriilistä ja sitten etanolista saatiin 1,1 g vaalean nahanruskeata kiinteätä ainetta, metyyli-5-6-(2-naftalenyylioksi)heksyylioksi-7-2-furyyliketonia, sp. = 94 - 100 °C.

Esimerkki 2Metyyli-5-(6-fenoksiheksyylioksi)-2-furyyliketoni

Kun esimerkin 1 menetelmässä 2-naftoli korvattiin fenolilla, saatiin metyyli-5-(6-fenoksiheksyylioksi)-2-furyyliketonia, sp. = 80 - 82 °C.

Esimerkki 3Metyyli-5-(10-fenoksidekyylioksi)-2-furyyliketoni

Kun esimerkin 1 menetelmässä 2-naftoli korvattiin fenolilla ja 6-klooriheksanoli korvattiin 1-klooridekanolilla, saatiin metyyli-5-(10-fenoksidekyylioksi)-2-furyyliketonia, sp. = 74 - 77 °C.

Esimerkki 4Liuos

Metyyli-5- <u>6</u> -(2-naftalenylioksi)heksyyli-	
oksi <u>7</u> -2-furyyli <u>7</u> ketoni	0,85 g
Alkoholi	78,9 ml
Isopropyylimyristaatti	5,0 g
Polyetyleeniglykoli 400 (Av. M.W. 400)	10,0 g
Puhdistettu vesi, riittävästi ad.	100 ml

Yhdistä alkoholi, isopropyylimyristaatti ja polyetyleeniglykoli 400 ja liuosta lääkeaine siihen. Lisää riittävästi puhdistettua vettä siten, että tilavuudeksi tulee 100 ml.

Esimerkki 5Tabletti

Metyyli-5- <u>6</u> -(2-naftalenylioksi)heksyylioksi <u>7</u> -	
2-furyyli <u>7</u> ketoni	75 g
Laktoosi	1,216 kg
Maissitärkkelys	0,3 kg

Sekoita aktiivinen aineosa, laktoosi ja maissitärkkelys homogeeniseksi seokseksi. Granuloi 10 %:n kanssa tärkkelyspastaa. Kuivaa, kunnes kosteuspitoisuus on noin 2,5 %. Seulo nro 12 mesh'in seulan läpi. Lisää ja sekoita seuraavat aineet:

magnesiumia 0,015 kg

maissitärkkelystä riittävästi määräksi 1,725 kg

Purista sopivalla tablettikoneella painoon
0,115 g/tabletti.

5

Esimerkki 6

Pehmeä gelatiinikapseli

Metyyli-5-(6-fenoksiheksyylioksi)-2-furyyli-
ketoni 0,25 kg

Polysorbaatti 80 (polyoksietyleni

10 (20) sorbitaanimono-oleaatti 0,25 kg

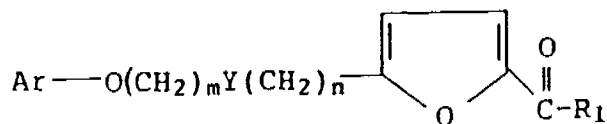
Maissiöljyä riittävästi määräksi 25,0 kg

Sekoita ja täytä 50,000:ksi pehmeäksi gelatiini-
kapseliksi.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

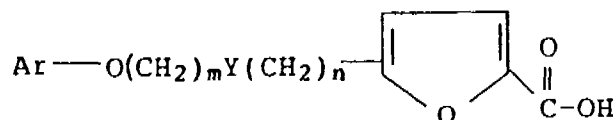
5



jossa Y on sidos, happi tai kaksiarvoinen rikki;
 10 Ar on fenyyli tai naftyleeni; n on 0 tai 1; m on kokonais-
 luku 4 - 10; ja R₁ on C₁₋₆-alkyyli, t u n n e t t u s i i -
 tä, että

a. yksi ekvivalentti karboksyylihappojohdannais-
 ta, jonka kaava on

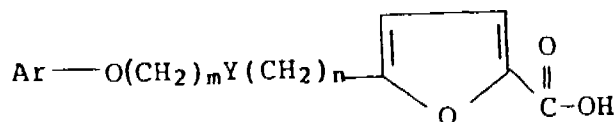
15



jossa Y, Ar, m ja n ovat kuten edellä on määritetty,
 20 käsitellään kahdella ekvivalentilla alkyyllilitiumia,
 jossa alkyyyliryhmä vastaa haluttua R₁-substituenttia,
 liuottimessa, joka on eetteri, tetrahydrofuraani, p-diok-
 saani, dimetoksietaani tai dietyleeniglykolidimetyylieet-
 teri, lämpötilan ollessa -10 °C:n ja liuottimen palautus-
 25 jäädytyslämpötilan välillä; tai

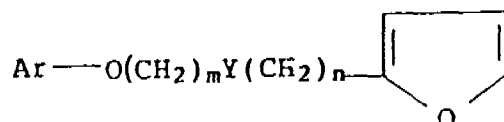
b. yhdistetään kaavan R₁MgBr mukainen alkyyylimag-
 nesiumbromidi ja 2-furaanikarboksyylihapon imidatsolidi-
 johdannainen, jonka kaava on

30

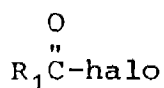


jossa Y, Ar, m ja n ovat kuten edellä on määritelty liuottimessa, joka on eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetoksietaani tai asetonitriili, ja seosta lämmitetään lämpötilan ollessa 25 °C:n ja liuottimen pautausjäähdytyslämpötilan välillä; tai

c. $\text{ArO}(\text{CH}_2)_m\text{Y}(\text{CH}_2)_n$ -substituoitu furaani, jonka kaava on



jossa Ar, m, n ja Y ovat kuten edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan asyylihalogenidin kanssa, jonka kaava on



jossa halo on kloori tai bromi ja R_1 :llä on edellä määritelty merkitys, happokatalyytin läsnä ollessa, joka on booritrifluoridietteraatti, tina(III)kloridi, sinkkikloridi, jodivetyhappo tai ortofosforihappo.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa Ar on 1- tai 2-naftylenyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa Y on happi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa m on kokonaisluku 5 - 7.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa m on 6.

6. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on metyyli-5-(6-(2-naftylenyylioksi)-heksyylioksi)-2-furyyliketoni.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on metyyli-5-(6-fenoksiheksyylioksi)-2-furyyliketoni.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on metyyli-5-(10-fenoksidekyylioksi)-2-furyyliketoni.