

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 896134 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 896134

(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 287762

(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

Antiretroviraalisia furaaniketoneja

Antiretroviral furaniketoner

Antiretroviraalisia furaaniketoneja

Tämä keksintö liittyy tiettyjen substituoitujen furaanialkyyliketonien käyttöön retrovirusten aiheuttamien
5 infektioiden hoidossa HIV-infektiot mukaanlukien.

Tällä hetkellä on käynnissä paljon tutkimustyötä ihmisten ja eläinten virusinfektioiden hoidon ja parannus-
tapojen kehittämiseksi. Nimenomaan immuunikadon (AIDS) ja
10 immuunikadon esiasteen (ARC) esiintymistiheys ihmisillä on kasvanut hälyttävällä vauhdilla. AIDS:iin sairastuneiden noin viiden vuoden elinikä taudin puhkeamisen jälkeen on masennusta herättävä ja AIDS-potilaat sairastuvat lukui-
siin tartuntatauteihin, jotka esiintyvät vastustuskyvyn alennuttua, kuten Kaposin sarkoomaan ja *Pneumocystis car-*
15 *ninii* -eliön aiheuttamaan keuhkokuumeeseen. Tiedossa ei ole yhtään parannuskeinoa eikä nykyisten hoitomenetelmien tehokkuudesta ole riittävästi todisteita ja näillä mene-
telmillä on myös monia haitallisia sivuvaikutuksia. Sai-
rauden pelko on johtanut siihen, että tautiin sairastuneita tai niitä, joiden epäillään sairastuneen, syrjitään tai
20 heidät suljetaan kokonaan yhteiskunnan ulkopuolelle.

Retrovirukset kuuluvat ribonukleiinihappo(RNA)vi-
ruksiin, jotka kahdentuvat käänteisen transkriptaasient-
syymin avulla muodostaen yksijuosteisen komplementaarisen
25 DNA:n (cDNA), josta muodostuu kaksijuosteinen provirus-
DNA:n. Tämä provirus-DNA liittyy sitten satunnaisesti isäntäsolun kromosomaaliseen DNA:han. Integroituneen vi-
ruksen perimän DNA:n transkriptio ja translaatio johtavat viruksen lisääntymiseen virukselle ominaisen RNA:n ja val-
30 kuaisaineiden synteesin avulla.

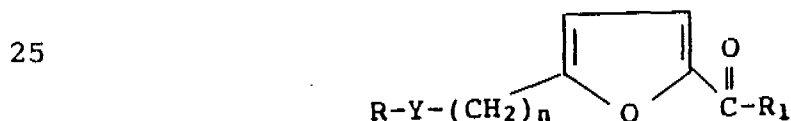
Monet tunnetuista retroviruksista ovat kasvaimia aiheuttavia. Kahden ensimmäisen ihmisestä löydetyn ret-
roviruksen, joita nimitetään ihmisen T-soluleukemiavirus
I:ksi ja II:ksi, eli HTLV-I ja -II, havaittiin aiheuttavan
35 ihmisillä harvinaisia leukemioita T-lymfosyytteihin koh-

distuneen infektion seurauksena. Kolmannen löydetyn edellistenkaltaisen viruksen, HTLV-III:n, josta nykyään käytetään nimeä HIV, havaittiin aiheuttavan solukuolemaa T-lymfosyytteihin kohdistuneen infektion seurauksena, ja se on
 5 tunnistettu immuunikadon (AIDS) ja immuunikadon esiasteen (ARC) aiheuttajaksi.

HIV:ta ja muita retrovirsuksia vastaan kohdistuvaa vaikutusta on aikaisemmin havaittu olevan muun muassa sellaisilla toisistaan eroavilla aineilla kuten atsidotymiinillä, kastanospermiinillä ja hepariinilla.
 10

Tämän patentin hakijat ovat havainneet, että monien retrovirusten aiheuttamien infektioiden hoidossa, mukaanlukien HIV-infektiosta tai muusta retrovirusinfektiosta aiheutuvan AIDS:n ja ARC:n hoito, voidaan käyttää hyväksi
 15 tiettyjä substituoituja furaaniketoneja, tarkemmin sanottuna sellaisia furaaniketoneja, joilla substituenttina furaanirenkaan asemassa 5 on pitkäketjuinen alkyyli- tai alkenyyli-ryhmä, joka on liittynyt furaanirenkaaseen joko suoraan, eetteri- tai tioeetterisillan välityksellä, tai
 20 oksimetyyli- tai tiometyylisillan välityksellä.

Tämän keksinnön mukaiset retrovirsuksia vastaan kohdistuneet yhdisteet ovat yleisen kaavan I mukaisia



Kaava 1

Yllä olevassa yleisessä kaavassa I Y on sidos, O tai S; n on 0 tai 1; R on suoraketjuinen tai haaroittunut
 30 C₈₋₂₀ alkyyli- tai suoraketjuinen tai haaroittunut C₈₋₂₀ alkenyyli- tai suoraketjuinen, jolla on 1-4 kaksoissidosta; ja R₁ on C₁₋₆ alkyyli-ryhmä.

Yllä olevassa yleisessä kaavassa I substituentti R
 35 voi olla suoraketjuinen tai haaroittunut ja tyydyttynyt

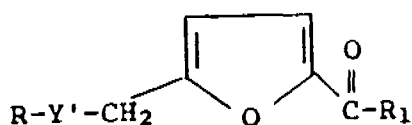
hiilivetyketju, jolla on 8 - 20 hiiliatomia, jolloin ryhmää R voi edustaa kaavan C_qH_{2q+1} mukaista alkyyliketjua, missä q on välillä 8 - 20 oleva kokonaisluku; tai R on suoraketjuinen tai haaroitunut ja tyydyttymätön hiilivetyketju, jossa on 8 - 20 hiiliatomia ja 1 - 4 kaksoissidosta, jolloin ryhmä R voidaan esittää kaavan $C_qH_{2(q-z)+1}$ mukaisesti, missä q on välillä 8-20 oleva kokonaisluku ja z on välillä 1 - 4 oleva kokonaisluku, joka vastaa ketjussa olevien kaksoissidosten määrää.

Valaisevia esimerkkejä suoraketjuisista tai haaroituneista ja tyydyttyneistä hiilivetyketjuista ovat esimerkiksi dekyyli-, undekyyli-, dodekyyli-, tridekyyli-, tetradekyyli-, 3,7-dimetyylioktyyli-, 2,4-dietyyliheksadekyyli-, 3-metyylioktadekyyli-, 1,7,10-trimetyyliundekyyli-, pentadekyyli-, heksadekyyli-, eikosyyli-, heptadekyyli-, 3-propyylinonyyli- ja oktyyliryhmät.

Valaisevia esimerkkejä suoraketjuisista tai haaroituneista tyydyttymättömistä hiilivetyketjuista, joissa on 1 - 4 kaksoissidosta ovat esimerkiksi 10-undekenyyli-ryhmä; 9,12-oktadekadienyyli-ryhmä; 3,7,11-trimetyyli-2,6,10-pentadekatrienyyli-ryhmä; 3,7-dimetyyli-2,6-oktadienyyli-ryhmä; 5,9-dimetyyli-2,4,8-dekatrienyyli-ryhmä; 4,6-dimetyyliokta-3-enyyli-ryhmä; 1,2,5,9-tetrametyyli-2,4,8-dekatrienyyli-ryhmä; 1-etenyyli-2,4,6-dekatrienyyli-ryhmä ja 2-heksadekenyyli-ryhmät.

Valaisevia esimerkkejä suoraketjuisista tai haaroituneista alemmista alkyyli-ryhmistä, joissa on 1 - 6 hiiliatomia ja joita R_1 voi edustaa ovat metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyli-, tert-butyyli-, neopentyyli- ja n-heksyyli-ryhmät.

Uudet furfuryylieetterit ja tioeetterit, jotka ovat yleisen kaavan II



mukaisia, missä Y' on happi tai kahdenarvoinen rikki, edustavat tämän keksinnön kattamia etusijalla olevia yhdisteitä. Yleisen kaavan II mukaisista yhdisteistä ovat enemmän etusijalla ne, joissa Y' on kahdenarvoinen rikki.

5 Myös ne yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on suoraketjuinen alkyyliryhmä, asetetaan haaraketjuisten alkyylijohdannaisien edelle. Yhdisteet, joissa R_1 on metyyliryhmä, ovat erityisesti etusijalla. Yhdisteet, joissa R on haaroittunut, asetetaan sellaisten yhdisteiden

10 edelle, joissa R on suoraketjuinen hiilivetyryhmä. Yhdisteet, joissa R on tyydyttymätön, asetetaan sellaisten yhdisteiden edelle, joissa R on tyydyttynyt, ja yhdisteet, joissa R :llä on yksi kaksoissidos ovat kaikkein eniten etusijalla. Myös yhdisteet, joissa R :llä on 13 - 18 hiiliatomia ovat etusijalla.

15

Toinen tämän keksinnön kattama etusijalla oleva alue on sellainen retrovirusinfektion hoitoon tarkoitettu farmaseuttinen valmiste, joka käsittää kaavan II mukaisen yhdisteen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-ai-

20 neen.

Vielä yksi tämän keksinnön kattama etusijalla oleva alue on yleisen kaavan I mukaisten aineiden käyttö retroviroksia vastaan kohdistettuina aineina. Etusijalla on sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö, joissa R_1

25 on suoraketjuinen alkyyliryhmä ja enemmän etusijalla ovat yhdisteet , joissa R_1 on metyyliryhmä. Vielä yksi keksinnön kattama etusijalla oleva alue on sellaisten yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö retroviroksia vastaan kohdistettuina aineina, joissa R on 13 - 18 hiiliatomin kokoinen. Sellaisten yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö, joissa Y on happi tai rikki ja n on 1, on vielä yksi keksinnön etusijalla oleva alue, jossa enemmän etusijalla ovat sellaiset yhdisteet, joissa Y on rikki.

30 Sellaisten yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö retroviroksia vastaan kohdistettuina aineina, jois-

35

sa R on tyydyttymätön, 1 - 4 kaksoissidosta omaava hiilivetyketju, on etusijalla sellaisten yhdisteiden käyttöön verrattuna, joissa R on tyydyttynyt hiilivetyryhmä, ja kaikkein eniten etusijalla ovat yhdisteet, joissa on yksi kaksoissidos. Sellaisten yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö retroviruksia vastaan kohdistettuina aineina, joissa R on haaroittunut hiilivetyketju, on etusijalla sellaisten yhdisteiden käyttöön verrattuna, joissa R on suoraketjuinen hiilivetyryhmä.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on metyyli-ryhmä, Y on kahdenarvoinen rikki tai happi, n on 0 ja R on suoraketjuinen tai haaroittunut ja tyydyttynyt, 10 - 20 hiiliatomia sisältävä hiilivetyketju, tai suoraketjuinen tai haaroittunut ja tyydyttymätön, 10 - 20 hiiliatomia ja 1 - 4 kaksoissidosta sisältävä hiilivetyketju, on kuvattu hypolipidemisten aineiden valmistuksen väliaineina US-patenttihakemuksissa 4 032 647 ja 4 000 164.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on C_{1-6} alkyyli-ryhmä, Y on sidos, kahdenarvoinen rikki tai happi, n on 0 ja R on suoraketjuinen tai haaroittunut, 6 - 20 hiiliatomia sisältävä hiilivetyketju tai suoraketjuinen tai haaroittunut, tyydyttymätön, 10 - 20 hiiliatomia ja 1 - 4 kaksoissidosta sisältävä hiilivetyketju, tai suoraketjuinen tai haaroittunut, tyydyttymätön, 6 - 9 hiiliatomia ja 1 - 2 kaksoissidosta sisältävä hiilivetyketju, on kuvattu nuhaa aiheuttavia viruksia vastaan kohdistuvina aineina BE-patenttihakemuksessa 862 066.

Valaisevia esimerkkejä kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat:

metyyli-5-(3,7,11-trimetyylidodekyylioksi)-2-furyyliketoni,
metyyli-5-(9-oktadekenyyli)-oksi-2-furyyliketoni,
metyyli-5-tetradekyyli-2-furyyliketoni,
metyyli-5-(2-metyylitetradekyylioksi)-2-furyyliketoni,
metyyli-5-tetradekyyli-2-furyyliketoni,

- metyyli-5-tetradekyylioksimetyyli-2-furyyliketoni,
 metyyli-5-tetradekyyli-2-furyyliketoni,
 metyyli-5-dekyylioksi-2-furyyliketoni,
 metyyli-5-heksadekyylioksi-2-furyyliketoni,
 5 metyyli-5-dodekyylioksi-2-furyyliketoni,
 metyyli-5-dodekyyli-2-furyyliketoni,
 metyyli-5-pentadekyylioksi-2-furyyliketoni,
 tert-butyyli-5-tetradekyylioksi-2-furyyliketoni,
 heksyyli-5-tetradekyylioksi-2-furyyliketoni,
 10 metyyli-5-oktadekyylioksi-2-furyyliketoni,
 etyyli-2-(5-dodekyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 propyyli-2-(5-dekyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 isopropyyli-2-(5-undekyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 butyyli-2-(5-tridekyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 15 tert-butyyli-2-(5-oktadekyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 propyyli-2-(5-oktyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 etyyli-2-(5-tridekyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 etyyli-2-(5-dodekyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 etyyli-5-tetradekyylioksi-2-furyyliketoni,
 20 isopropyyli-2-(5-oktyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 isopropyyli-2-(5-heksadekyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 metyyli-5-(3,7-dimetyyli-2-furyyliketoni)ketoni,
 metyyli-5-(9,12-oktadekadienyli-2-furyyliketoni)ketoni, ja
 etyyli-5-(4,6-dimetyyli-3-enyyli-2-furyyliketoni)ketoni.
 25 Tämän keksinnön furaaniketonijohdannaisien kyky
 toimia retroviruksia vastaan kohdistuvina aineina voidaan
 osoittaa niiden kyvyllä ehkäistä erään onkogeenisen ret-
 roviruksen, hiirien ja rottien leukemiaviruksen, kasvua ja
 kahdentumista määritettynä *in vitro* XC plakkikokeella.
 30 Tämä koe suoritettiin julkaisussa Rowe et al. (Virology,
 1970, 42, 1136 - 39) kuvatun menetelmän mukaisesti aikai-
 semmin julkaisuissa L. Hsu, et al. (J. Virological
Methods, 1980, 1, 167 - 77) ja T.L. Bowlin ja M.R. Proffitt
 (J. Interferon Res., 1983, 3(1), 19 - 31) kuvatuilla ta-
 35 voilla. Kuhunkin 6-kaivoisen levyn (Costar 3506) kaivoon

vietiin kasvamaan hiiren SC-1 soluja (fibroblasteja) (10_5)
 4 ml:ssa Minimal Essential Medium (MEM) -ravintoliuosta,
 jossa oli 10 % syntymättömän vasikan seerumia (FCS). 18
 tunnin inkubointijakson jälkeen lisättiin Moloneyn hiiren
 5 ja rotan leukemiavirusta (MoLV) etukäteen määritetyn tiit-
 terin vahvuisena optimaalisen (eli laskettavan) virusplak-
 kimäärän aikaansaamiseksi. Yhdisteitä lisättiin 2 tuntia
 ennen viruksen lisäämistä. Kolmen päivän kuluttua viljelmän
 elatusaine poistettiin, yksisolukerroksiset SC-1 solut
 10 altistettiin UV-säteilylle (1800 ergiä) ja kuhunkin kai-
 voon vietiin kasvamaan rotan XC-soluja (10^6) 4 ml:ssa MEM.
 Kolmen päivän lisäinkuboinnin (37 °C) jälkeen solut kiin-
 nitettiin etyylialkoholilla (95 %) ja värjättiin 0,3 %
 kristallivioletilla. Tämän jälkeen plakit laskettiin
 15 pientä suurennosta käyttäen. Tämän keksinnön eri yhdis-
 teiden viruksia vastaan kohdistuvat ominaisuudet on viety
 taulukkoon 1 IC_{50} :n mukaisina, eli kyseinen pitoisuus saa
 aikaan 50 % kasvun ehkäisyn virusplakeissa.

TAULUKKO 1

KAAVAN I MUKAISTEN ERI FURAANIKETONIYHDISTEIDEN EHKÄISEVÄ

5 PITOISUUS HIIRIEN JA ROTTIEN LEUKEMIAVIRUSTA VASTAAN

			IC ₅₀	
	YHDISTE	RY(CH ₂) _n	R ₁ (g/ml)	
10				
	metyyli-5-(3,7,11-tri- metyylidodekyylioksi)- 2-furyyliketoni	3,7,11-trimetyyli- dodekyylioksi	CH ₃	<1
15				
	metyyli-5-(9-oktadeke- nyyli)-oksi-2-furyyli- ketoni	n-(9-oktadekenyyli)- oksi	CH ₃	<1
20				
	metyyli-5-tetradekyy- litiometyyli-2-furyy- liketoni	n-tetradekyyliome- tyyli	CH ₃	1
25				
	metyyli-5-tetradekyyli- oksi-2-furyyliketoni	n-tetradekyylioksi	CH ₃	4
	metyyli-5-(2-metyylitet- radekyylioksi)-2-furyyli- ketoni	2-metyylitetradekyy- lioksi	CH ₃	1-5
30				
	metyyli-5-tetradekyyli- 2-furyyliketoni,	n-tetradekyyli	CH ₃	1-10
35				
	metyyli-5-tetradekyyli- oksimetyyli-2-furyyli- ketoni	n-tetradekyylioksi- metyyli	CH ₃	1-10
	metyyli-5-tetradekyyli- tio-2-furyyliketoni	n-tetradekyyli- tio	CH ₃	1-10
40				
	metyyli-5-dekyylioksi- 2-furyyliketoni	n-dekyylioksi	CH ₃	1-10
45				
	metyyli 5-dodekyylioksi- 2-furyyliketoni	n-dodekyylioksi	CH ₃	1-10
	metyyli-5-heksadekyy- lioksi-2-furyyliketoni	n-hexadekyylioksi	CH ₃	1-10
50				
	metyyli-5-dodekyyli-2- furyyliketoni	n-dodekyyli	CH ₃	5-10

	metyyli-5-pentadekyyli- oksi-2-furyyliketoni	n-pentadekyylioksi	CH ₃	5-10
5	tert-butyyli-5-tetradekyylioksi-2-furyyliketoni	n-tetradekyylioksi	t-C ₄ H ₉	5-10
	heksyyli-5-tetradekyyli- oksi-2-furyyliketoni	n-tetradekyylioksi	n-C ₆ H ₁₃	5-10
10	metyyli-5-oktadekyylioksi-2-furyyliketoni	n-oktadekyylioksi	CH ₃	>10

15 Näiden yhdisteiden, metyyli-5-tetradekyylioksi-2-furyyli-
ketonin ja metyyli-5-tetradekyyli-2-furyyliketoni-
retroviruksia vastaan kohdistuvien ominaisuuksien
varmentamiseksi arvioitiin niiden HI-virusta vastaan koh-
distuvat ominaisuudet. T-soluja (JM-soluja) esikäsitel-
tiin yli yön HIV-1:n HIV1GB8 -kannalla, jonka jälkeen tes-
tattavia yhdisteitä lisättiin 15 ja 30 Åg/ml pitoisina.
20 Neljän päivän kuluttua soluviljelmästä määritettiin moni-
tumaisten solujen ja p24 antigeenin määrä, mikä myös mit-
taa virusten lisääntymistä. Tulokset on esitetty taulu-
kossa 2.

TAULUKKO 2

FURAANIKETONIEN HI-VIRUKSIA VASTAAN KOHDISTUVA VAIKUTUS

Käsittely	Synkyti- mien määrä	esto%	P24 antigeeni pg x 10 ³ /ml
5			
käsittelemätön	29	--	801
metyyli-5-tetradekyy- litiometyyli-2-furyy- liketoni, 30 g/ml	0	100	N.D.
10			
metyyli-5-tetradekyy- litiometyyli-2-furyy- liketoni, 15 g/ml	3	90	152
metyyli-5-tetradekyyli- oksi-2-furyyliketoni, 30 g/ml	0	100	N.D.
15			
metyyli-5-tetradekyyli- oksi-2-furyyliketoni, 15 g/ml	19	34	450

20

Tämän keksinnön mukaisia furaaniketonijohdannaisia voidaan käyttää useiden retroviruksista aiheutuvien sairauksien ja tilojen hoidossa, mukaanlukien hiirien ja rottien leukemiavirus, kissaeläinten leukemiavirus, lintujen sarkoomavirus, ihmisten immuunipuutostautivirus (HIV), HTLV-I, ja HTLV-II. Retrovirushoitoa vaativista tapauksista ovat selvillä ne, joilla on tältä alalta kokemusta. Patentin hakijoiden mielestä tämän keksinnön furaaniketonijohdannaisten käyttö ihmisten HIV -infektioiden hoidossa on erittäin tärkeää. Potilaalla tarkoitetaan tässä yhteydessä nisäkkäitä, kuten kädellisiä ihmiset, lampaat, hevoset, nautakarja, siat, koirat, kissat, rotat, hiiret ja linnut mukaanlukien.

35 Kaavan I mukaisen furaaniketonin annosteltava määrä voi vaihdella suuresti riippuen käytettävästä annostusyk-

siköstä, hoitojaksosta, potilaan iästä ja sukupuolesta, hoidettavan sairauden luonteesta ja laajuudesta sekä valitusta tietystä furaaniketonijohdannaisesta. Lisäksi furaaniketonijohdannaisia voidaan käyttää retrovirusperäisten sairauksien hoidossa yhdessä muiden sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään olevan hyödyllisiä retrovirusperäisten sairauksien hoidossa ja sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään olevan hyödyllisiä retrovirusten aiheuttamien oireiden sekä sairauksiin ja tiloihin liittyvien komplikaatioiden hoidossa. Retrovirsia vastaan tehokas määrä kaavan I mukaista furaanijohdannaista vaihtelee yleensä välillä 15 mg/kg - 500 mg/kg. Annostusyksikkö voi sisältää 25 - 500 mg furaaniketonijohdannaista ja se voidaan antaa kerran tai useammin päivässä. Furaaniketonijohdannaista voidaan antaa yhdessä farmauseuttisen kantaja-aineen kanssa käyttäen tavanomaisia annostusmuotoja, joko suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti.

Etusijalla oleva annostelutie on annostelu suun kautta. Suun kautta tapahtuvaa annostelua varten furaaniketonijohdannainen voidaan muodostaa joko kiinteiksi tai nestemäisiksi valmisteiksi, kuten kapseleiksi, pillereiksi, tableteiksi, suussa liukeneviksi tableteiksi, pastilleiksi, sulatteiksi, jauheiksi, liuoksiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi. Kiinteät annostusyksikkömuodot voivat olla kapseleita, jotka ovat tavallisia kova- tai pehmeäkuorisia gelatiinityyppejä kapseleita ja sisältävät esimerkiksi pinta-aktiivisia aineita, liukasteita ja tehottomia täyteaineita, kuten laktoosia, sakkaroosia, kalsiumfosfaattia ja maissitärkkelystä. Tämä keksintö kattaa lisäksi toisen tavan, jossa yhdisteet voidaan muodostaa tableteiksi tavanomaisten tabletin perusaineiden, kuten laktoosin sakkaroosin ja maissitärkkelyksen kanssa, joita käytetään yhdessä sitoja-aineiden, kuten akasiakumin, maissitärkkelyksen tai gelatiinin kanssa, sellaisten ha-

joamista edistävien aineiden kanssa, joiden tarkoituksena on edistää nautitun tabletin murenemistä ja liukenemistä, kuten perunatärkkelyksen, algiinihapon, maissitärkkelyksen ja guarkumin kanssa, sellaisten voiteluaineiden kanssa, joiden tarkoitus on helpottaa tabletin rakeisten ainesosien kulkua ja ehkäistä tablettimateriaalin tarttumista tablettimuottien ja -puristinten pintoihin, kuten esimerkiksi talkin, steariinihapon, tai magnesium- kalsium tai sinkkistearaatin kanssa, sekä sellaisten väriaineiden, värjäysaineiden ja makua antavien aineiden kanssa, jotka on tarkoitettu parantamaan tablettien esteettisiä ominaisuuksia ja tekemään ne miellyttävämmäksi potilaalle. Suun kautta annettavassa nestemäisessä annostelumuotodossa käytettäväksi sopivia täyteaineita ovat liuottimet, kuten vesi ja alkoholit, esimerkiksi etanoli, bentsyylialkoholi ja polyetyleenialkoholit, joita käytetään yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien pinta-aktiivisten aineiden, suspentointiaineiden emulgoivien aineiden kanssa tai ilman näitä.

Tämän keksinnön mukaisia furaaniketonijohdannaisia voidaan antaa myös ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, eli ihonalaisesti, suonensisäisesti, lihaksensisäisesti tai vatsakalvon läpi, fysiologisesti hyväksyttävään liuottimeen tehtyinä ruiskeina annettavina annoksina sellaisen farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa, joka voi olla steriili neste tai nesteiden seos, jonka muodostaa aineet kuten vesi, suolaliuos, hedelmäsokerin tai vastaavien sokerien vesiliuos, alkoholi, kuten etanoli, isopropanoli tai heksadekyylialkoholi, glykoli, kuten propyleeniglykoli tai polyetyleeniglykoli, glyseroliketaali, kuten 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaani-4-metanoli, eetteri, kuten poly(etyleeniglykoli) 400, öljy, rasvahappo, rasvahappoesteri tai glyseridi, tai asetyloitu rasvahappoglyseridi, siten että seoksessa ei ole tai siihen on lisätty farmaseuttisesti hyväksyttävää pinta-aktiivista ainetta, kuten saippuaa tai

detergenttiä, sakeuttavaa ainetta, kuten pektiiniä, karbo-
 meerejä, metyyliiselluloosaa, hydroksipropyylimetyyliisellu-
 loosaa tai karboksimeetyyliiselluloosaa, tai emulgoivaa ai-
 netta ja muita farmaseuttisia tehosteaineita. Valaisevia
 5 esimerkkejä niistä öljyistä, joita voidaan käyttää tämän
 keksinnön yhdisteiden ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti
 annettavissa seoksissa ovat eläinrasvoihin, kasviöljyihin
 ja synteettisesti valmistettuihin öljyihin lukeutuvat öljy-
 t, esimerkiksi maapähkinä-, soija-, seesami-, pellavan-
 10 siemen-, maissi- ja oliiviöljy sekä vaseliini ja mineraaliöljy.
 Sopivia rasvahappoja ovat muun muassa öljyhappo, steariinihappo
 ja isosteariinihappo. Sopivia rasvahappojen estereitä ovat
 esimerkiksi etyylioleaatti ja isopropyylimyristaatti. Sopivia
 15 saippuoita ovat muun muassa rasvapohjaiset alkalimetalli-, ammonium-
 ja trietanolia-miinisulfaatit ja sopivia detergenttejä muun muassa kationiset
 detergentit, esimerkiksi dimetyyldialkyyliammoniumhalogenidit,
 alkyylipyridiniumhalogenidit, ja alkyyliaminiasetaatit; anioniset
 20 detergentit, kuten alkyyli-, aryyli- ja olefiinisulfaattit,
 alkyyli-, olefiini-, eetteri- ja monoglyseridisulfaattit ja
 sulfosukkinaattit; ei-ioniset detergentit, esimerkiksi rasvojen
 amiinioksidit, rasvahappojen alkanoliamidit ja polyoksietyleenipolypropyleenikopoly-
 25 meerit; ja amfoteeriset detergentit, esimerkiksi alkyyli- β -aminopropionaattit
 ja 2-alkyyli-imidatsoliinin kvaternääriset ammoniumsulfaatit
 sekä niiden seokset. Tämän keksinnön mukaisten valmisteiden
 ruuansulatuskanavan ulkopuolitse annettavat seokset sisältävät
 30 tyypillisesti noin 0,5 - 25 paino-% kaavan 1 mukaista furaaniketonijohdannais-
 ta liuoksen muodossa. Säilöntäaineita ja puskurointiaineita
 voidaan myös käyttää hyväksi. Pistokohdan ärtymisen vähentämiseksi
 tai estämiseksi kyseessä olevat seokset voivat sisältää ei-ionista
 35 pinta-aktiivista ainetta, jonka hydrofiili-lipofiilitasapaino (HLB)
 on noin 12 - 17. Pinta-aktiivisen aineen määrä kyseisissä seoksissa
 voi olla

noin 5 - 15 paino-%. Pinta-aktiivinen aine voi olla yksittäinen yllä olevan HLB:n omaava aine, tai kahden tai useamman halutun HLB:n omaavan aineen seos. Valaisevia esimerkkejä ruuansulatuskanavan ulkopuolitse annettavissa seoksissa käytettävistä pinta-aktiivisista aineista ovat polyetyleenisorbitaanin rasvahappoesterit, esimerkiksi sorbitaani-mono-oleaatti ja propyleenioksidin ja propyleeniglykolin kondensoitumisesta syntyneen hydrofobisen perusrungon ja etyleenioksidin muodostama suurimolekyylipainoinen addukti.

Kaavan 1 mukaisia ketoniyhdisteitä voidaan valmistaa käsittelemällä yksi ekvivalentti vastaavaa karboksyylihappojohdannaista kahdella ekvivalentilla alkyylilitiunia, missä alkyyliryhmä vastaa haluttua R_1 substituenttia, kuten on yleisesti kuvattu teoksessa Fieser ja Fieser, Reagents for Organic Synthesis, J. Wiley and Sons, Inc., New York, s. 688 (1967). Tämä reaktio voidaan sopivasti suorittaa sellaisissa liuottimissa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa, p-dioksaanissa, dimetoksietaanissa tai dietyleeniglykolidimetyylieetterissä noin 1/2 - 10 tunnin ajan lämpötilassa, joka on noin -10 °C:sta liuottimen refluksointilämpötilaan.

Yleisen kaavan 1 mukaisia ketoniyhdisteitä voidaan valmistaa antamalla sellaisen alkyylimagnesiumbromidin, missä alkyyliryhmä vastaa haluttua R_1 -substituenttia, reagoida sellaisen sopivalla $5-R-Y(CH_2)_n$ -ryhmällä substituoidun 2-furaanikarboksyylihappojohdannaisten imidatsolidijohdannaisten kanssa, missä merkinnät R, Y ja n tarkoittavat yleisessä kaavassa I annettuja määrityksiä. Tämä reaktio suoritetaan liuottimessa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa tai asetonitrilissä. Reaktioseos jäädytetään aluksi -10 °C lämpötilaan, jonka jälkeen lämpötilaa nostetaan välille, joka ulottuu noin 25 °C:sta liuottimen refluksointilämpötilaan, ja reaktioaika vaihtelee noin 1/2 tunnista 10 tuntiin.

Imidatsolidijohdannainen saadaan aikaan käsittelemällä sopivaa $5-R-Y(CH_2)_n$ - substituotua 2-furaanikarboksyylihap-
 pojohdannaista N,N' -karbonyylidi-imidatsolilla tai käsit-
 telemällä $5-R-Y(CH_2)_n$ - substituotua 2-furaanikarboksyyli-
 5 happokloridia, joka on saatu aikaan käsittelemällä substi-
 tuotua karboksyylihappoa tionyylikloridilla, kuten on
 yleisesti kuvattu julkaisussa H.A. Staab, Angew. Chem.
Internat. Edit., 1, 351 (1962).

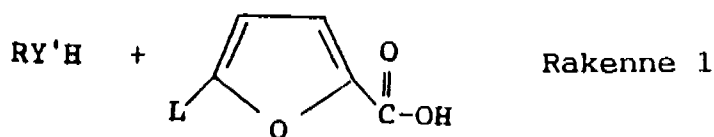
Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan val-
 10 mistaa myös asyloimalla Friedel-Crafts- menetelmällä sopi-
 vasti $R-Y(CH_2)_n$ substituoitu furaani, missä merkinnät R, Y
 ja n tarkoittavat yleisessä kaavassa I annettuja määrityk-
 siä, kaavan



mukaisen asyylihalidin kanssa, missä halo tarkoittaa halo-
 geenia, mieluiten klooria tai bromia, ja R_1 :llä on yllä
 määriteltä merkitys.

20 Tämä reaktio suoritetaan happokatalysaattorin, esi-
 merkiksi booritrifluoridieteraatin, tinakloridin, sinkki-
 kloridin, jodivetyhapon tai ortofosforihapon läsnä olles-
 sa, ja valinnaisesti liuottimen, esimerkiksi metyleeniklo-
 ridin, nitrometaanin tai bentseenin läsnä ollessa. Tälle
 25 reaktiolle sopivat lämpötilat vaihtelevat $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta
 liuottimen refluksointilämpötilaan, ja reaktioaika vaih-
 telee 1/2 tunnista 10 tuntiin.

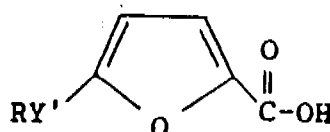
Tässä yhteydessä käytettyä R-O- ja R-S- substitu-
 30 oitua furaanikarboksyylihappojohdannaista voidaan valmis-
 taa aromaattisen nukleofiilisen substituution avulla, ku-
 ten on yleisesti kuvattu teoksessa J. March, Advanced Or-
ganic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure,
 McGraw-Hill, s. 500 (1968), alla kuvatulla tavalla.



5

1) happo
2) emäs

10



Rakenne 2

Yllä olevassa yleisessä reaktiossa R:llä on sama merkitys kuin mitä on määriteltä yleisessä kaavassa I, Y esittää happiryhmää tai kahdenarvoista rikkiryhmää, ja L esittää lähtevää ryhmää, kuten typpi-, fluori-, kloori-, bromi- tai jodiryhmää, joista klooriryhmä on etusijalla oleva ryhmä.

Yllä oleva reaktio voidaan suorittaa joko liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta. Reaktiolle sopivia liuottimia ovat muun muassa bentseeni, ksyleeni, tolueeni, klooratut hiilivetyliuottimet, kuten klorobentseeni, eetterit, kuten bis(2-metoksietyyli)eetteri, 1,2-dimetoksietaani tai anisoli, heksametyylifosforitriamidi (HMPA), dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, 1-metyyli-2-pyrrolidoni tai pyridiini. Etusijalla olevia liuottimia ovat ksyleeni, tolueeni ja dimetyyliasetamidi. Valinnaisesti reaktioon voidaan lisätä kuparimetallia tai suolaa, kuten kupari(1)kloridia. Reaktioon sopivia emäksiä ovat muun muassa natrium- tai kaliummetallit, natriumhydridi, kaliumamidi, kalium-tert-butoksidi tai muut vahvat emäkset, kuten kaliumkarbonaatti, kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi ja natriumkarbonaatti. Reaktion lämpötila vaihtelee 25 °C:sta liuottimen refluksointilämpötilaan ja reaktioai-

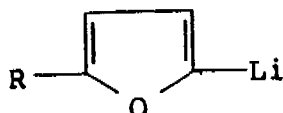
ka vaihtelee 1 tunnista 7 päivään. Reaktion mentyä loppuun karboksylaattisuolajohdannaista käsitellään mineraali- tai orgaanisella hapolla rakenteen 2 mukaisten yhdisteiden aikaansaamiseksi.

5 Yllä olevassa yleisessä reaktiossa käytettäviä alkoholeja ja merkaptaneja, joita esittää $RY'H$, on saatavissa kaupallisesti tai niitä voidaan valmistaa vastaavaa karboksyylihappoa tai aldehydiä pelkistämällä.

10 Rakenteen 1 mukaisten yhdisteiden edustamia furaanihappojohdannaista voidaan valmistaa useiden menetelmien avulla, kuten on kuvattu teoksessa A.P. Dunlop ja F.N. Peters, The Furans, Reinhold Publishing Corp., s. 80 - 169 (1953).

15 Tässä yhteydessä käytettyjä R-Y- substituoituja furaanikarboksyylihappojohdannaista, missä Y on sidos, voidaan valmistaa entuudestaan tunnetuilla menetelmillä käsittelemällä rakenteen

20



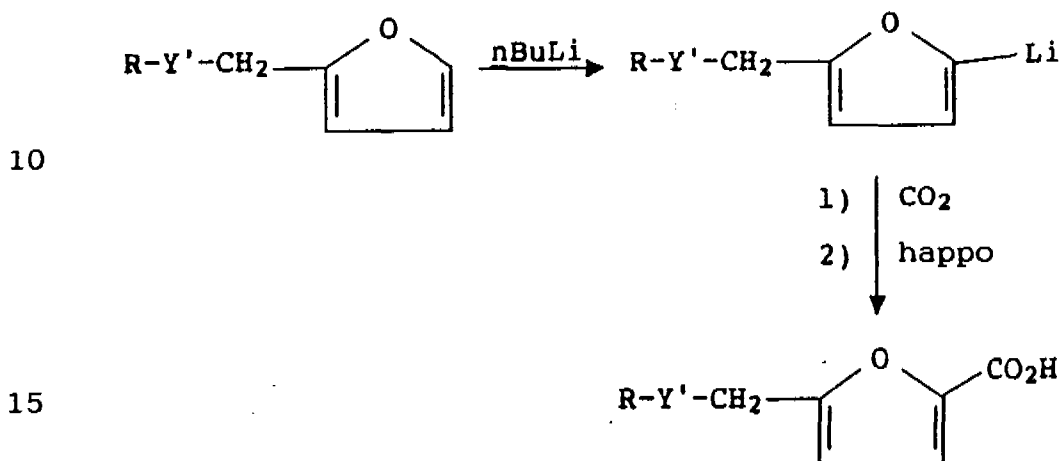
Rakenne 3

omaavaa yhdistettä, missä merkintä R tarkoittaa yleisessä kaavassa 1 annettua määritystä, ja lisäämällä veden lisäyksen jälkeen kuivajäätä. Rakenteen 3 mukaisia yhdisteitä saadaan aikaan liittämällä metalli sopivalla tavalla R-substituoituun furaaniin butyyllilitiumia käyttäen.

25 R-Y- substituoituja furaanijohdannaista, missä Y on sidos, voidaan saada aikaan furaania butyyllilitiumilla käsittelemällä aikaansaadun 2-litiofuraanin reaktiolla R-halidin kanssa entuudestaan tunnetuin menetelmin, missä merkintä R tarkoittaa yleisessä kaavassa 1 annettua määritystä. Tässä käytettyjä R-halideja on yleisesti kaupallisesti saatavilla tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen
35 menetelmien avulla.

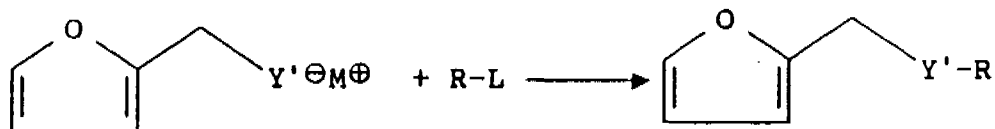
Samoin tässä käytettyjä R-Y'-CH₂-substituoituja furaanikarboksyylihappojohdannaisia voidaan valmistaa liittämällä niihin metalli, mitä seuraa hiilidioksidin liittäminen (karboksylointi) alla kuvatulla tavalla.

5



20 RO-CH₂- ja RS-CH₂-substituoituja furaaneja voidaan saada aikaan furfuryylialkoholin tai furfuryylimerkaptaanin reaktiolla Williamsonin eetterisynteesin avulla (J. March, "Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure," McGraw-Hill Book Company, New York, 1968, s. 316). Reaktio on kuvattu seuraavassa reaktiokaaviossa:

25



30

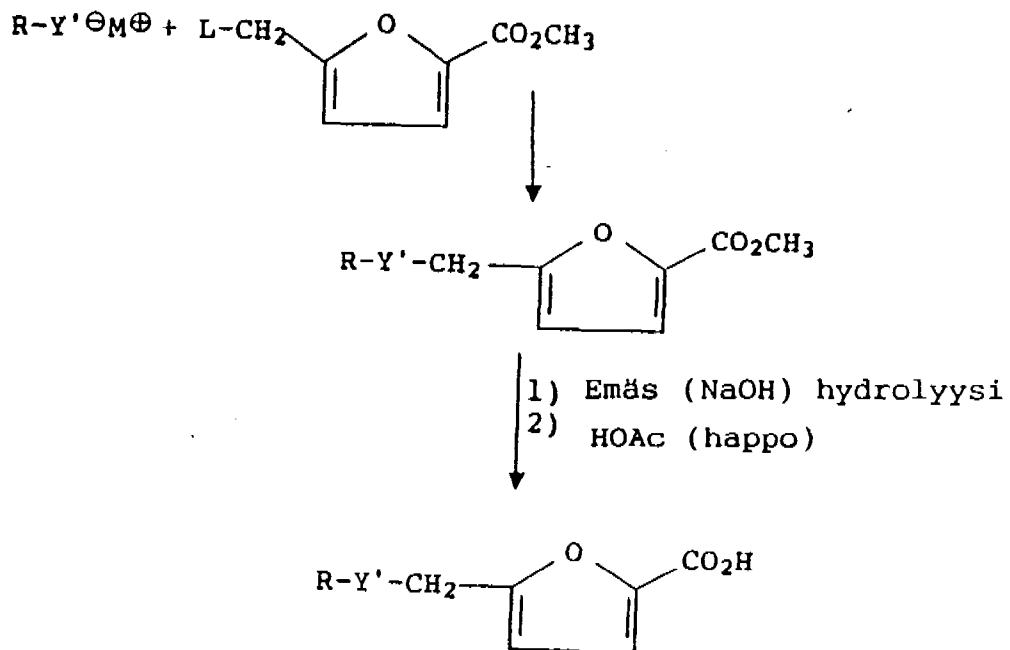
Yllä olevassa reaktiosarjassa L esittää halogeeniatomia, kuten klooria, bromia tai jodia, tai sulfonaattiesteriä, kuten metaanisulfonaattia tai p-tolueenisulfonaattia; M⁺ esittää metallisuolaa, kuten litium-, natrium-, kalium-, hopea- tai elohopeasuolaa, ja R:llä ja Y:llä on yllä määritellyt merkitykset.

35

Furfuryylialkoksidisuolan, joka on muodostettu sopivasti in situ emäksen, kuten natriummetoksidin, kaliumkarbonaatin, natriumhydridin tai kaliumhydroksidin additiolla vastaavaan alkoholiin tai merkaptaniin, annetaan reagoida sellaisen halutun R-hiilivetyjohdannaisen kanssa, jolla on lähtevä ryhmä terminaalisisessä hiiliatomissa. Lähtevä ryhmä irtaantuu ja sen tuloksena muodostuu hiili-happi- tai hiili-rikki-eetterisidos.

Reaktiosarjassa käytettyjä L-substituoituja hiilivetyjä on yleisesti kaupallisesti saatavilla, tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla, tavanomaisilla synteesimenetelmillä.

Tässä käytettyjä $RY'-CH_2$ -substituoituja furaanikarboksylihappojohdannaisia voidaan myös valmistaa 5-metyylifuraanikarboksylihapon esteristä Williamsonin eetterisynteesillä, kuten alla olevasta reaktiokaaviosta käy ilmi:



Alkoksidisuolan, joka on muodostettu sopivasti in situ emäksen, kuten natriummetoksidin, kaliumkarbonaatin, natriumhydridin tai kaliumhydroksidin lisäyksellä halutun R-hiilivetyrungan omaavaan alkoholiin tai merkaptaniin, annetaan reagoida sellaisen 5-metyylifuraanihapon esterin kanssa, jolla on lähtevä ryhmä metyyli-ryhmän hiiliatomissa. Lähtevä ryhmä syrjäytyy ja tämän tuloksena muodostuu hiili-happi- tai hiili-rikkieetterisidos, ja tuloksena oleva 5-RY'(CH₂)-substituoitu 2-furaanihappoesteri hydrolysoidaan halutuksi hapoksi entuudestaan tunnetuilla menetelmillä.

Reaktiosarjassa käytettyjä alkoholeja, merkaptaneja ja substituoituja furaanihappoestereitä on yleisesti kaupallisesti saatavilla, tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla, tavanomaisilla synteesimenetelmillä.

Williamsonin reaktio voidaan suorittaa joko liuottimien kanssa tai ilman niitä. Reaktiolle sopivia liuottimia ovat muun muassa alemmat alkoholit, kuten etanoli ja isopropanoli, ketonit, kuten asetoni ja butanoni, tai amidit, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyyliasetamidi. Muita sopivia liuottimia ovat muun muassa dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja tolueeni.

Reaktion lämpötila voi vaihdella 0 °C:sta liuottimen refluksointilämpötilaan, ja reaktioaika voi vaihdella 0,5 tunnista 80 tuntiin.

Reaktion jatkovaiheet suoritetaan kätevästi uuttamalla tuote orgaaniseen liuottimeen, kuten eetteriin, dikloorimetaaniin, kloroformiin, tolueeniin tai vastaavaan, pesemällä keittosuolaliuoksella, kuivaamalla natrium- tai magnesiumsulfaatilla, ja haiduttamalla liuotin. Puhdistus suoritetaan yleensä tislamalla tai kiteyttämällä sopivasta liuottimesta.

Seuraavat yksityiskohtaiset esimerkit kuvaavat tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden synteesien suoritusta.

ESIMERKKI 1Metyyli-5-tetradekyylioksi-2-furyyliketoni

(A) Seosta, jossa oli 125,0 g (0,652 moolia) 5-bromi-2-furaanihappoa, 210,0 g (0,978 moolia) 1-tetradekanolia, 183,0 g (1,630 moolia) kalium-tert-butoksidia ja 2500 ml dimetyyliasetamidia kuumenettiin sekoittaen. Reaktiossa muodostuneen tert-butanolin annettiin tislautua pois, jonka jälkeen seosta kuumennettiin sen refluksoiseksi sekoittaen 48 tunnin ajan. Jäähdytettyyn seokseen lisättiin 6 litraa jäävettä ja seos tehtiin happamaksi malonihapolla. Tuloksena ollut saostuma kerättiin talteen, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen kahdesti metanolista, josta saatiin 82,0 g (29 %) 5-tetradekyylioksi-2-furaanihappoa, sp. 112 - 115 °C.

(B) Seosta, jossa oli 82,0 g (0,235 moolia) 5-tetradekyylioksi-2-furaanihappoa, 41,0 g (0,235 moolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja 800 ml tetrahydrofuraania sekoitettiin huoneenlämmössä, jonka aikana kehittyi hiili-dioksia. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C lämpötilaan, mistä saatiin muodostunut N-(5-tetradekyylioksi-2-furoyyli)-imidatsoli. 50,0 g (0,134 moolia) N-substituoitua imidatsolia 500 ml:ssa tetrahydrofuraania jäähdytettiin jäähähteessä. Yhtäsuuri määrä metyylimagnesiumbromidia (50 ml 3 M liuosta eetterissä) lisättiin hitaasti 2 tunnin jakson aikana sekoitettuun seokseen. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 3 tuntia, jonka jälkeen lisättiin ylimäärin (500 ml) 2N HCl ja tuote uutettiin eetteriin. Eetteriuute erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haidutettiin kuivaksi, ja tästä saatiin muodostunut metyyli-5-tetradekyylioksi-2-furyyliketoni, sp. 70 - 72 °C.

ESIMERKKI 2Butyyli-5-(tetradekyylioksi)-2-furyyliketoni

Seosta, jossa on 57,2 g (0,300 moolia) 5-bromi-2-furaanihappoa, 102,0 g (0,45 moolia) tetradekanolia,

18,0 g (0,750 moolia) natriumhydridiä ja 2 litraa p-ksy-
leeniä kuumennetaan sen refluksoimiseksi 48 tunnin ajan.
Seoksen annetaan jäähtyä, jonka jälkeen se tehdään happa-
maksi etikkahapolla ja laimennetaan 2 litralla vettä.
5 Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan, haihdutetaan kui-
vaksi, ja jäännös kiteytetään uudelleen heksaanista, ja
tästä saadaan syntynyt 5-tetradekyylioksi-2-furaanihappo.

Kun esimerkin 1(B) mukaisessa menetelmässä käyte-
tään sopivaa määrää butyyylimagnesiumbromidia metyyylimag-
nesiumbromidin sijaan, saadaan aikaan butyyli-5-(tetradek-
10 kyylioksi)-2-furyyliketonia, sp. 45 - 48 °C.

ESIMERKKI 3

Metyyli-5-(9,12,15-heksadekatrienyylioksi)-2-furyy- liketoni

15 Seosta, jossa on 57,0 g (0,300 moolia) 5-bromi-2-
furaanihappoa, 119,0 g (0,450 moolia) 9,12,15-heksadeka-
trienolia ja 84 g (0,750 moolia) kalium-tert-butoksidia
kuivassa tolueenissa sekoitetaan kuumentaen. Reaktiossa
muodostuneen tert-butanolin annetaan tislautua pois ja
20 seosta refluksoidaan 110 °C lämpötilassa sekoittaen 48
tunnin ajan. Seoksen annetaan jäähtyä, jonka jälkeen se
tehdään happamaksi etikkahapolla ja laimennetaan jäävedel-
lä. Orgaaninen tolueenikerros erotetaan, pestään vedellä,
ja sen jälkeen uutetaan kolme kertaa 5 % natriumbikarbo-
25 naattiliuoksella. Yhdistetyt utteiden vesiliuokset jääh-
dytetään ja tehdään happamaksi 10 % HCl-liuoksella, mistä
saadaan muodostunut 5-(9,12,15-heksadekatrienyylioksi)-2-
furaanihappo.

Kun esimerkin 1(B) mukaisessa menetelmässä käyte-
30 tään sopiva määrä 5-(9,12,15-heksadekatrienyylioksi)-2-
furaanihappoa 5-tetradekyylioksi-2-furyylihapon sijaan,
saadaan tästä metyyli-5-(9,12,15-heksadekatrienyylioksi)-
2-furyyliketonia.

ESIMERKKI 4Metyyli-cis-5-(11-tetradekenyylioksi)-2-furyylike-
toni

(A) 8,8 g (0,0414 moolia) cis-11-tetradeken-1-olia
 5 yhdistettiin 4,0 g (0,0829 moolia) natriumhydroksiin (50 %
 öljyssä) 200 ml:ssa tolueenia ja kuumennettiin näiden ref-
 luksoimiseksi sekoittaen 3 tunnin ajan. 6,1 g (0,414 moo-
 lia) 5-kloori-2-furaanihappoa lisättiin, jonka jälkeen li-
 sätettiin 25 ml heksametyylifosforitri-amidia (HMPA) ja
 10 reaktioseosta refluksoitiin sekoittaen 20 tunnin ajan,
 jäädytettiin ja tehtiin happamaksi etikkahapolla. Seos
 uutettiin eetteriin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä
 ja keittosuolaliuoksella ja haidutettiin, mistä saatiin
 tuloksena cis-5-(11-tetradekenyylioksi)furaani-2-karbok-
 15 syylihappoa, sp. 89 - 90 °C.

(B) Seosta, jossa oli 4,2 g (0,013 moolia) cis-5-
 (11-tetradekenyylioksi)furaani-2-karboksyylihappoa ja 50
 ml vedetöntä eetteriä sekoitettiin huoneen lämmössä ja
 siihen lisättiin 15 minuutin aikana 20,2 ml (0,0313 moo-
 20 lia) metyyllilitiumia (1,55 M heksaanissa). Seosta sekoi-
 tettiin huoneenlämmössä 3 tunnin ajan ja se kaadettiin
 kylläiseen ammoniumkloridiliuokseen. Lisättiin noin 10 ml
 jäädetikkahappoa ja faasit erotettiin. Eetterikerros pes-
 tiin vedellä ja haidutettiin kuivaksi, mistä saatiin vaa-
 25 leankeltainen puolikiinteä jäännös, joka kiteytettiin uu-
 delleen kahdesti metanolista, mistä saatiin metyyli-cis-5-
 (11-tetradekenyylioksi)-2-furyyliketonia, sp. 36 - 38 °C

ESIMERKKI 5Metyyli-5-(metyyilitetradekyylioksi)-2-furyyliketoni

30 (A) Esimerkin 4(A) mukaisessa menetelmässä käytet-
 tiin 2-metyylitetradekanolia cis-11-tetradekenolin sijaan
 ja 5-bromi-2-furaanihappoa käytettiin 5-kloori-2-furaani-
 hapon sijaan, mistä saatiin 5-(2-metyylitetradekyylioksi)-
 2-furaanikarboksyylihappoa, sp. 88 - 90 °C.

(B) Esimerkin 4(B) mukaisessa menetelmässä käytettiin 5-(2-metyylitetradekyylioksi)-2-furaanikarboksyylihappoa cis-5-(11-tetradekenyylioksi)-2-furaanikarboksyylihapon sijaan, mistä saatiin 5-(2-metyylitetradekyylioksi)-2-furyyliketonia, sp. 45-47 °C.

ESIMERKKI 6

Metyyli-5-(3,7,11-trimetyylidodekyylioksi)-2-furyyliketoni

(A) Esimerkin 4(A) mukaisessa menetelmässä käytettiin 3,7,11-trimetyylidodekanolia cis-11-tetradekenolin sijaan ja 5-bromi-2-furaanihappoa 5-kloori-2-furaanihapon sijaan, mistä saatiin 5-(3,7,11-trimetyylidodekyylioksi)-2-furaanikarboksyylihappoa, sp. 70 - 73 °C.

(B) Esimerkin 4(B) mukaisessa menetelmässä käytettiin 5-(3,7,11-trimetyylidodekyylioksi)-2-furaanikarboksyylihappoa cis-5-(11-tetradekenyylioksi)furaanikarboksyylihapon sijaan, mistä saatiin vaaleankeltaista öljyä, metyyli-5-(3,7,11-trimetyylidodekyylioksi)-2-furyyliketonia, kp. 165 °C (0,25 mmHg).

ESIMERKKI 7

Metyyli-5-pentadekyylioksi-2-furyyliketoni

Esimerkin 4 mukaisessa menetelmässä käytettiin 1-pentadekanolia cis-11-tetradeken-1-olin sijaan, mistä saatiin metyyli-5-pentadekyylioksi-2-furyyliketonia, sp. 67 - 68 °C.

ESIMERKKI 8

Metyyli-5-dodekyylioksi-2-furyyliketoni

Esimerkin 4 mukaisessa menetelmässä käytettiin 1-dodekanolia cis-11-tetradeken-1-olin sijaan, mistä saatiin metyyli-5-dodekyylioksi-2-furyyliketonia, sp. 66 - 67 °C.

ESIMERKKI 9

Metyyli-5-tridekyylioksi-2-furyyliketoni

Esimerkin 4 mukaisessa menetelmässä käytettiin 1-tridekanolia cis-11-tetradeken-1-olin sijaan, mistä saatiin metyyli-5-tridekyylioksi-2-furyyliketonia, sp. 61 - 62 °C.

ESIMERKKI 10Metyyli-5-(cis9-oktadeken-1-yylioksi)-2-furyylike-
toni

Seosta, jossa oli 57,2 (0,300 moolia) 5-bromi-2-furaanihappoa, 121,0 g (0,45 moolia) cis-9-oktadekenolia, 18,0 g (0,750 moolia) natriumhydridiä ja 2 litraa p-ksy-leeniä kuumennetaan tämän refluksoimiseksi 48 tunnin ajan. Seoksen annetaan jäähtyä, jonka jälkeen se tehdään happamaksi etikkahapolla ja laimennetaan 2 litralla vettä.

10 Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan, haihdutetaan kuivaksi ja jäännös kiteytetään uudelleen heksaanista, mistä saatiin 5-(cis-9-oktadesn-1-yylioksi)-2-furaanihappoa.

Kun esimerkin 1(B) mukaisessa menetelmässä käytetään sopiva määrä 5-(cis-9-oktadeken-1-yylioksi)-2-furaanihappoa 5-(tetradekyylioksi)-2-furyylihapon sijaan, tästä saadaan metyyli-5-(cis-9-oktadeken-1-yylioksi)-2-furyyliketonia.

ESIMERKKI 11Etyyli-5-(9,12,15-oktadekatrien-1-yylioksi)-2-furyyliketoni

Seosta, jossa oli 57,0 g (0,300 moolia) 5-bromi-2-furaanihappoa, 119,0 g (0,450 moolia) 9,12,15-oktadekatrienolia ja 84 g (0,750 moolia) kalium-tert-butoksidia kuivassa tolueenissa, sekoitetaan kuumentuen. Reaktiossa muodostuneen tert-butanolin annetaan tislautua pois ja seosta refluksoidaan 110 °C lämpötilassa sekoittaen 48 tunnin ajan. Seoksen annetaan jäähtyä, jonka jälkeen se tehdään happamaksi etikkahapolla ja laimennetaan jäävedellä.

25 Orgaaninen tolueenikerros erotetaan, pestään vedellä, ja sen jälkeen uutetaan kolme kertaa 5 % natriumbikarbonaattiliuoksella. Yhdistetyt uutteiden vesiliuokset jäähdytetään ja tehdään happamaksi 10 % HCl-liuoksella, mistä saatiin 5-(9,12,15-oktadekatrien-1-yylioksi)-2-furaanihappoa.

35 Kun esimerkin 1(B) mukaisessa menetelmässä käytetään tarpeellinen määrä 5-(9,12,15-oktadekatrien-1-yyli-

oksi)-2-furaanihappoa 5-tetradekyylioksi-2-furyylihapon sijaan ja sopiva määrä etyyli-magnesiumbromidia metyyli-magnesiumbromidin sijaan, saadaan tästä etyyli-5-(9,12,15-oktadekatrien-1-yylioksi)-2-furyyliketonia.

5 ESIMERKKI 12

Metyyli-5-dodekyyli-2-furyyliketoni

Seosta, jossa oli 68,1 g (1,0 moolia) furaania ja 500 ml vedetöntä eetteriä sekoitettiin -20 °C lämpötilassa, jonka jälkeen siihen lisättiin hitaasti 1,1 moolia (458 ml 2,4 M heksaaniliuosta) butyyllilitiumia samalla sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan, jonka jälkeen lisättiin 284 g (1,2 moolia) 1-bromidodekaania. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämmössä 4 tunnin ajan, jonka jälkeen se kaadettiin kylläiseen ammoniumkloridiliuokseen. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä ja keittosuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja tislattiin alennetussa paineessa, mistä saatiin 2-dodekyylifuraania.

20 Liuosta, jossa oli 30,4 g (0,2 moolia) 2-dodekyylifuraania 300 ml:ssa vedetöntä eetteriä sekoitettiin -20 °C lämpötilassa, jonka jälkeen lisättiin hitaasti 0,22 moolia (94 ml 2,4 M heksaaniliuosta) butyyllilitiumia samalla sekoittaen. Reaktioseosta sekoitetaan 1 tunnin ajan, jonka jälkeen se kaadetaan n. 200 g kuivajäämurska-

25 erän (kiinteää CO₂) päälle, minkä jälkeen seoksen annetaan seisoa 1 tunnin ennen kuin se laimennetaan kylläisellä ammoniumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä ja keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan, mistä saadaan 5-dodekyyli-2-furaanikarboksyylihappoa. Sekoitetaan tällä tavoin aikaansaattua happoa 500 ml:ssa vedetöntä eetteriä huoneen-

30 lämmössä, minkä aikana lisätään hitaasti 200 ml 2 M metyyllilitiumia eetterissä. Reaktioseoksen annetaan seista huoneenlämmössä, minkä jälkeen se kaadetaan kylläiseen

35 ammoniumkloridiliuokseen. Orgaaninen kerros erotetaan ja

pestään vedellä ja keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuivaksi, mistä saatiin metyyli-2-(5-dodekyylifuryyli)ketonia valkoisina kiteinä. Sp. 35 - 37 °C.

5 ESIMERKKI 13

Metyyli-5-tetradekyylioksimetyyli-2-furyyliketoni

(A) Seosta, jossa on 9,8 g (0,1 moolia) furfuryylialkoholia ja 4,8 g (0,1 moolia) 50% natriumhydridiä öljyssä ja 100 ml dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Lisättiin 27,7 g (0,1 moolia) 1-bromitetradekaania ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli, jonka jälkeen se kuumennettiin 1 tunnim refluksointia varten. Seos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetteri haihdutettiin kuivaksi ja tislattiin lasihelmikolonniassa alennetussa paineessa. Tetradekyylifurfuryyliä kerättiin talteen 21,6 g öljynä 105 - 140 °C lämpötilassa (13,3 Pa).

(B) Seosta, jossa oli 6,0 g (0,020 moolia) tetradekyylifurfuryylieetteriä ja 120 ml dietyylieetteriä sekoitettiin jää-metanolihauteessa (-10 °C) antaen argonia positiivisen paineen alaisena. 15 minuutin aikana lisättiin 17 ml (0,020 moolia) 1,2 M *n*-butyyllilitiumia heksaanissa ja seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöiseksi 1 - 1/2 tunnin ajan. Seos kaadettiin 1 litran pulloon, joka sisälsi kuivajäätä ja dietyylieetteriä ja seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöiseksi. Seos tehtiin happamaksi jää-etikkahapolla ja siihen lisättiin vettä. Kerrokset erotettiin ja eetterikerros suodatettiin ja haihdutettiin kuivaksi, mistä saatiin 6,3 g keltaisenruskeaa kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen heksaani-eetteristä 1,5 g keltaisenruskean kiinteän 5-tetradekyylioksimetyyli-2-furaanikarboksyylihapon, sp. 86 - 88 °C, aikaansaamiseksi.

(C) Seos, jossa oli 1,0 g (0,0029 moolia) 5-(tetradekyylioksimetyyli)-2-furaanikarboksyylihappoa ja 50 ml

dietyylieetteriä jäähdytettiin jää-metanolihauteessa (-10 °C). 15 minuutin aikana lisättiin metyyllilitiumia (5,8 ml (0,007 moolia) 1,2 M liuosta). Seos lämmitettiin huoneen-
 5 lämpöiseksi ja sitä sekoitettiin 2 tunnin ajan, jonka jäl-
 keen se kaadettiin kylläiseen ammoniumkloridin vesiliuok-
 seen ja uutettiin. Eetterikerros haihdutettiin kuivaksi,
 mistä saatiin 6,3 g vaaleankeltaista kiinteää ainetta,
 joka kiteytettiin uudelleen metanolista vaaleankeltaisen
 kiinteän 5-tetradekyylioksimetyyli-2-furyyliketonin, sp.
 10 61 - 62 °C, 0,8 g saaliin aikaansaamiseksi.

ESIMERKKI 14

Metyyli-5-tetradekyyllitiometyyli-2-furyyliketoni

Esimerkin 13 mukaisessa menetelmässä käytettiin
 furfuryylimerkaptaania furfuryylialkoholin sijaan, mistä
 15 saatiin metyyli-5-tetradekyyllitiometyyli-2-furyyliketonia,
 sp. 55 - 57 °C.

ESIMERKKI 15

Liuos

Metyyli-5-tetradekyyllitiometyyli-2-furfuryyli	
20 ketoni	0,85 g
Alkoholi	78,9 ml
Isopropyylimyristaatti	5,0 g
Polyetyleeniglykoli 400 (keskim. M.P. 400)	10,0 g
Tislattua vettä lopputilavuuteen	100 ml
25 Yhdistä alkoholi, isopropyylimyristaatti ja poly-	
etyleeniglykoli 400 ja liuota lääkeaine siihen. Lisää	
niin paljon tislattua vettä, että saadaan 100 ml.	

ESIMERKKI 16

30 <u>Tabletti</u>	<u>15000 tab-</u>
	<u>lettia varten</u>

Metyyli-5-(3,7,11-trimetyylidodekyylioksi)-	
2-furyyliketonia	75 g
35 Laktoosia	1,216 kg
Maissitärkkelystä	0,3 kg

Sekoitetaan aktiivinen ainesosa, laktoosi ja mais-
sitärkkelys kunnollisesti. Rakeistetaan 10 % tärkkelys-
tahnan kanssa. Kuivatetaan noin 2,5 % kosteuteen. Seulo-
taan seulamitaltaan nro 12 olevan seulan läpi. Lisätään
5 ja sekoitetaan seuraavat aineet:

Magnesium 0,015 kg

Maissitärkkelystä loppupainoon 1,725 kg

Puristetaan sopivalla tablettikoneella tabletteja
painoltaan 0,115 g/tabletti.

10 ESIMERKKI 17

Pehmeä gelatiinikapseli

Metyyli-5-(cis-9-oktadeken-1-yylioksi)-

2-furyyliketoni 0,25 kg

Polysorbaatti 80 (polyoksietyleni (20)

15 sorbitaanimonoo-oleaatti) 0,25 kg

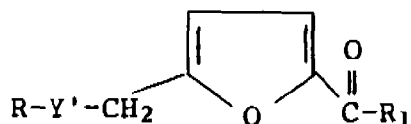
Maissiöljy loppupainoon 25,0 kg

Sekoitetaan ja täytetään 50000 pehmeää gelatiini-
kapselia.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan

5

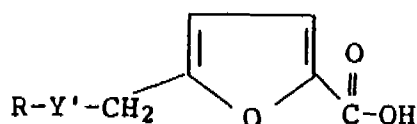


10

mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, missä Y' on happiryhmä tai kahdenarvoinen rikkiryhmä; R on suoraketjuinen tai haaroittunut C₈₋₂₀ alkyyliketju tai suoraketjuinen tai haaroittunut C₈₋₂₀ alkenyyliketju, jolla on 1 - 4 kaksoissidosta; ja R₁ on C₁₋₆ alkyyliryhmä, joka muodostuu:

a. käsittelemällä yhtä osaa kaavan

15



20

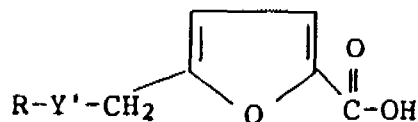
mukaista karboksyylihapojohdannaista, missä R:llä ja Y':lla on yllämääritellyt merkitykset, kahdella osalla alkyylililitiumia, missä alkyyliryhmä vastaa haluttua R₁-substituenttia, liuottimessa, joka on eetteriä, tetrahydrofuraania, p-dioksaania, dimetoksietaania tai dietyleeniglykolin dimetyylieetteriä lämpötilassa, joka on

25

-10°C:sta liuottimen refluksointilämpötilaan; tai

b. yhdistämällä kaavan R₁MgBr mukainen alkyylimagnesiumbromidi ja kaavan

30



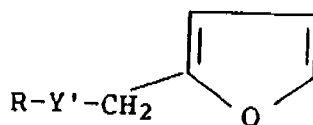
mukainen 2-furaanikarboksyylihapon imidatsolijohdannainen, missä R:llä ja Y':lla on yllämääritellyt merkitykset, liuottimessa, joka on eetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, dimetoksietaania ja asetonitriiliä ja kuumentamal-

35

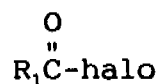
la seos lämpötilaan, joka on 25°C:sta liuottimen refluksointilämpötilaan; tai

c. antamalla kaavan

5



10 mukaisen R-Y'-CH₂-substituoidun furaanin, missä R:llä ja Y':lla on yllä määritellyt merkitykset, reagoida kaavan



15 mukaisen asyylihalogenidin kanssa, missä halo on kloori tai bromi ja R₁:llä on yllä määritelty merkitys, sellaisen happokatalysaattorin läsnäollessa, joka on booritrifluoridieteraatti, tinakloridi, sinkkikloridi, jodivetyhappo tai ortofosforihappo, lämpötilassa, joka on -20 °C:sta liuottimen refluksointilämpötilaan.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Y on kahdenarvoinen rikkiryhmä.

25 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₃₋₁₈ alkyyliketju tai suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₃₋₁₈ alkenyyliketju, jolla on 1 - 4 kaksoissidosta.

30 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R on suoraketjuinen tai haaroittunut C₈₋₂₀ alkenyyliketju, jolla on 1 - 4 kaksoissidosta.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R on haaroittunut C₈₋₂₀ alkyyliketju tai haaroittunut C₈₋₂₀ alkenyyliketju, jolla on 1 - 4 kaksoissidosta.

35 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R on tetradekyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että se on metyyli-5-tetradekyy-
litiometyyli-2-furyyliketoni.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että se on metyyli-5-tetradekyy-
lioksimetyyli-2-furyyliketoni.