



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU UTLÄGKNINGSSKRIFT 66392

C (45) Patentti julkaistiin 10.10.1984
Patent meddelat

(51) Kv.Nr. / Int.Cl.³ C 07 F 7/10

(21) Patentihakemus — Patentansökan 793333
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 25.10.79
(23) Alkuperäinen julkaisu — Giltighetsdag 25.10.79
(41) Tulkittu julkaisuksi — Blivit offentlig 26.04.80
(44) Näkövirkäispanon ja kuvajulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 29.06.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 25.10.78
21.02.79, 14.02.79 USA(US) 954410, 13457,
12064

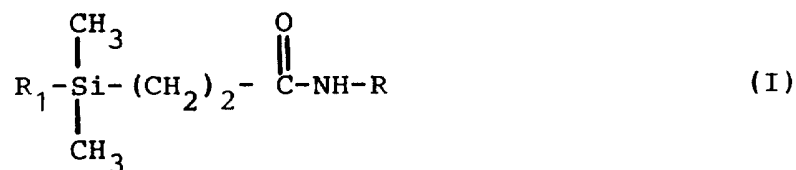
(71) Sandoz A.G., Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Sandor Barcza, Mountain Lakes, New Jersey, USA(US)

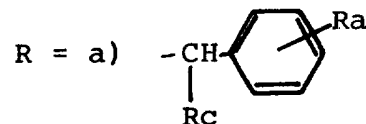
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeuttisesti käytettävien 4,4-dimetyyli-4-sila-rasvahappoamidien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4,4-dimetyl-4-sila-fettsyraamider

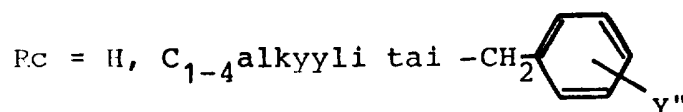
Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisten terapeuttisesti käytettävien 4,4-dimetyyli-4-sila-rasvahappoamidien valmistamiseksi,



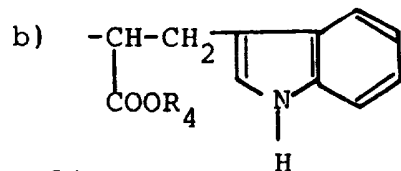
jossa kaavassa R₁ = C₁₋₂₂alkyyli



jossa Ra = H, F, Cl, Br, I, C₁₋₄alkyyli, C₁₋₄alkoksi tai CF₃

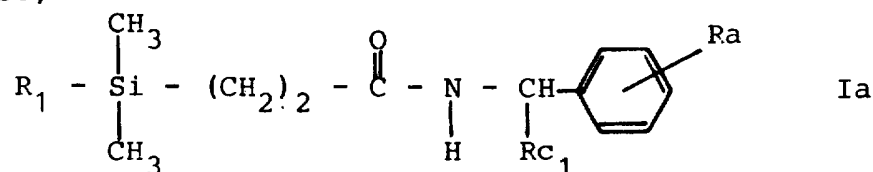


$Y'' = H, F, Cl, Br, I$ tai C_{1-4} alkyyli
tai



jossa $R_4 = C_{1-8}$ alkyyli.

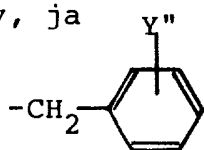
Ensisijaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat kaavan Ia mukaiset yhdisteet,



joissa R_1 on C_{1-22} alkyyli, jossa mikä tahansa sivuryhmä on muussa kuin α -hiiliatomissa,

R_a on edellä määritelty, ja

R_{c_1} on



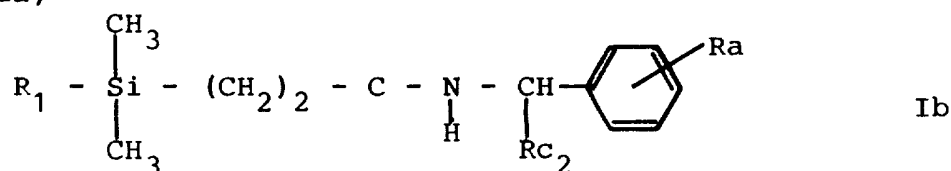
jossa Y'' on fluori, kloori, bromi tai jodi, tai (C_{1-4}) alkyyli.

E erityisen edullisia kaavan Ia mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R_1 on (C_{5-22}) alkyyli, jossa kukin sivuryhmä on muussa kuin α -hiiliatomissa, kuten suora (C_{5-22}) alkyyliketju, erikoisesti (C_{8-18}) alkyyli, erityisesti (C_{8-14}) alkyyli, vieläkin erityisemmin C_{10} -alkyyli;

R_a on vety; ja

Y'' on metyyli.

Toisen yhdisteryhmän muodostavat yhdisteet, jotka ovat kaavan Ib mukaisia,



jossa R_1 on R_a ovat edellä määriteltyjä, ja

R_{c_2} on (C_{1-4}) alkyyli.

Erityisen ensisijaisia yhdisteitä Ib ovat yhdisteet, joissa R_1 on suora (C_{8-18})alkyyliketju, erityisesti (C_{10-18})-alkyyli, ja R_a on vety.

Rc_2 on edullisesti metyyli.

Kun R on ryhmä a),

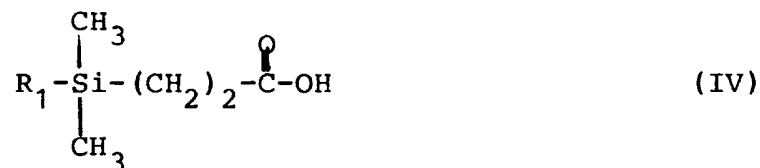
monosubstituoidun fenyylin substituentti siljaitsee edullisesti 4-asemassa.

Kun R_a on halogeeni, se on edullisesti fluori tai kloori ja erityisesti kloori, ja kun Y'' on halogeeni, se on edullisesti kloori.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan siten, että asyloidaan yhdiste, jonka kaava III on



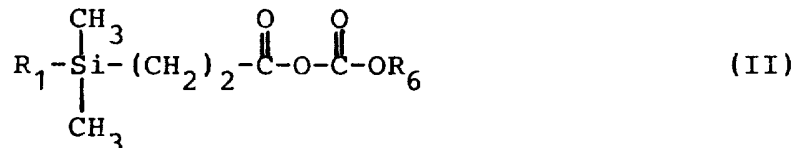
yhdisteellä jonka kaava IV on



tai sen reaktiokkyisellä johdannaisella, R:n ja R_1 :n ollessa edellä määriteltyjä.

Tämän tyyppisen asylointireaktion reaktio-olosuhteet ovat sinänsä tunnettuja. Sopivia yhdisteiden IV johdannaista ovat happokloridit, aktiiviset esterit, karbodi-imidi-addukti tai seka-anhydridit.

Asylointiaine on edullisesti kaavan (II) mukainen johdannainen

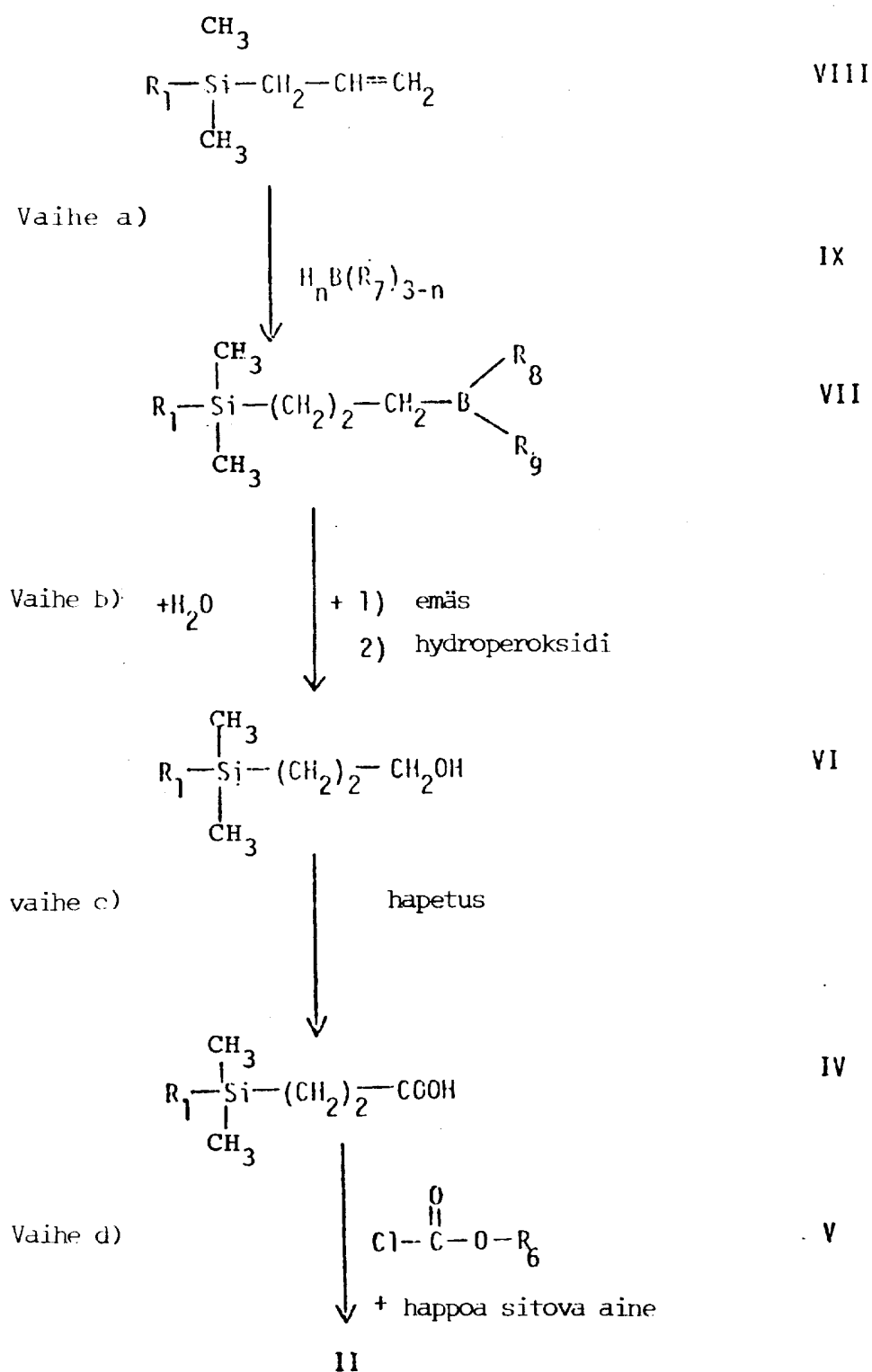


jossa R_6 on (C_{1-4})alkyyli ja R_1 on edellä määritelty.

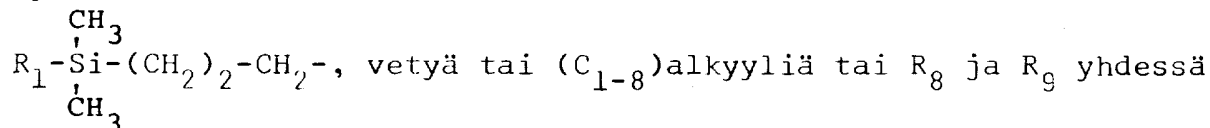
Tämä menetelmä voidaan suorittaa ilman väliainetta tai neutraalin orgaanisen liuottimen, kuten eetterin, halogenoidun hiilivedyn, esim. metyleenidikloridin, kloroformin tai ylimäärin käytettävän kaavan (III) mukaisen yhdisteen läsnäollessa. Liuotin on edullisesti metyleenidikloridi. Reaktiolämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä, mutta on edullista, että se on välillä noin -50° - $+30^{\circ}C$, edullisesti noin -10° - $+20^{\circ}C$. Reaktio suoritetaan sopivasti noin 1-72 tunnin, edullisesti noin 4-16 tunnin kuluessa.

Saadut kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisia menetelmiä käyttäen.

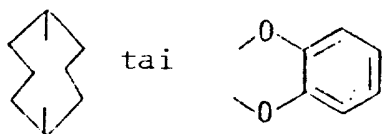
Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



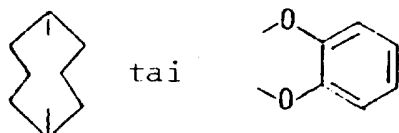
jossa R_1 ja R_6 ovat edellä määritellyjä,
 B on boori, R_8 ja R_9 vastaavat kumpikin toisistaan riippumatta ryhmää



vastaavat ryhmää



n on 1-3, ja $(R_7)_{3-n}$ on $\{(C_{1-8})\text{alkyyli}\}_{3-n}$ tai, kun n on 1, vaihtoehtoisesti



Reaktiovaiheessa d) ensisijaisia happoa sitovia aineita ovat pyridiini, trietyyliamiini ja di-isopropyliamiini, lähinnä trietyyliamiini. Ensisijaisia liuottimia ovat aproottiset liuottimet, kuten halogenoidut hiilivedyt, esim. metyleenidikloridi, kloroformi, tai aromaattiset hiilivedyt, esim. bentseeni, tolueni ja asetonitriili. Ensisijainen liuotin on metyleenidikloridi. Reaktiolämpötila on esim. välillä noin $-50^\circ - +30^\circ\text{C}$, erityisesti välillä $-20^\circ - +20^\circ\text{C}$. Reaktio suoritetaan, esim. noin 10 minuutin - 18 tunnin, lähinnä noin 30 minuutin - noin 3 tunnin kuluessa. Tuote voidaan ottaa talteen tavanomaisin menetelmin. On kuitenkin suotavaa, että kaavan II mukaisia yhdisteitä ei eristetä, vaan käytetään in situ lopullisia yhdisteitä valmistettaessa.

Vaiheessa c) kaavan VI mukaisen yhdisteen annetaan reagoida hapettavan aineen kuten kaliumpermanganaatin tai, lähinnä, kromitrioksidin kanssa, sopivimmin happamissa olosuhteissa. Ensisijaisia happoja ovat epäorgaaniset hapot, kuten fosforihappo, etikkahappo tai erityisesti rikkihappo. Sopiva liuotin on asetoni, erityisesti asetonin pienen vesimäärän yhteydessä, joskin voidaan

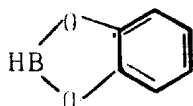
käyttää myös veden ja muiden neutraalien liuottimien, kuten dietyylieetterin, yhdistelmää. Reaktiolämpötila on lähinnä välillä noin -40° - $+30^{\circ}\text{C}$, erityisesti välillä -10° - $+5^{\circ}\text{C}$. Reaktio suoritetaan, esim., noin 10 minuutin - 6 tunnin, lähinnä 2-3 tunnin kuluessa.

Vaiheessa b) kaavan VII mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida veden kanssa, ensimmäisessä vaiheessa orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen ja toisessa vaiheessa hydroperoksidin, esim. tertiäärisen **alempialkyylihydroperoksidin** tai vetyhydroperoksidin, lähinnä t-butyylhydroperoksidin kanssa, neutraalissa orgaanisessa liuottimessa. Sopivia emäksiä ovat orgaaniset emäkset kuten metyyliidi-isopropyylimiini, pyridiini tai, lähinnä, trietyylimiini. Vähemmän suositeltavia ovat epäorgaaniset emäkset kuten alkalimetallihydroksidit. Ensisijaisia liuottimia ovat dioksaani, dietyylieetteri tai lähinnä tetrahydrofuraani. Reaktiolämpötila on lähinnä välillä noin -20° - $+40^{\circ}\text{C}$, erityisesti välillä 0° - $+25^{\circ}\text{C}$. Reaktio suoritetaan esim. noin 3-24 tunnin, lähinnä noin 12-16 tunnin kuluessa.

Reaktiovaihe a) voidaan suorittaa sopivasti neutraalin atmosfäärin, esim. typen suojaamana, ja aproottisen liuottimen läsnäollessa. Boori-reagenssissa IX on ainakin yksi aktiivinen vetyatomi, ja se on esim. BH_3 tai alkyyliboorihydridi tai jokin muu boorihydridi, joita tavallisesti käytetään hydroboorattaessa, esim. 9-booriabisyklo[3,3,1]-nonaani, jonka kaava on



tai katekoliboraani, jonka kaava on



Ainetta käytetään lähinnä tetrahydrofuraani/boraani-reagenssin (1:1) muodossa, esim. muodossa $(\text{BH}_3 \cdot \text{THF})$. Ensisijaisia aproottisia liuottimia ovat eetterit kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani, jälkimmäisen ollessa erityisen ensisijainen.

Reaktiolämpötila on lähinnä välillä noin $-78 - +100^{\circ}\text{C}$, erityisesti välillä noin $-10 - +30^{\circ}\text{C}$. Reaktio suoritetaan esim. noin 5 minuutin - 12 tunnin, lähinnä 15 minuutin - tunnin kuluessa. Tuote voidaan ottaa talteen tavanomaisia menetelmiä käyttäen, joskin on suositeltavaa, että yhdistettä VII ei eristetä, vaan käytetään in situ valmistettaessa yhdistettä VI.

Monet kaavan VIII mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, esim. pii-atomissa halogeenin metallo-orgaanisin korvausreaktioin.

Kaavojen III, V ja IX mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla saatavilla olevista lähtöaineista. Kaavojen IV, VI ja VII mukaiset yhdisteet, joissa R_1 vastaa (C_{5-22}) alkyyliä, erityisesti (C_{8-18}) alkyyliä, ovat uusia.

Uusista yhdisteistä erityisen mielenkiintoisia ovat ne, joissa Kukin sivuryhmä on muussa kuin α -atomissa ja ne, joissa R_1 on suora (C_{5-22}) alkyyliketju, varsinkin (C_{8-18}) alkyyli ja erityisesti ne, joissa R_2 ja R_3 ovat kumpikin metyyylejä.

On selvää, että kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä optisesti aktiivisten isomeerien muodossa, esim. enantiomeereina, joita voidaan valmistaa optisesti aktiivisista yhdisteistä III tai erottaa ja ottaa talteen tavanomaisin menetelmin, s.o. resoluutiota käyttäen. Sellaiset isomeerimuodot sisällytetään myös tämän keksinnön piiriin.

Tämän keksinnön kaavan I mukaisilla yhdisteillä on aktiivisia farmakologisia vaikutuksia. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat osoittautuneet tehokkaiksi erityisesti kolesteroliesteripitoisuuden vähentämisessä nisäkkäiden valtimon seinämistä ja sen vuoksi niitä esitetään käytettäväksi erityisesti valtimon haurauskovetustautia ehkäisevinä aineina, s.o. aineina, jotka ovat käyttökelpoisia annettaessa ennalta ehkäisevää hoitoa valtimonkovetustautia vastaan ja kontrolloitaessa valtimonkovetustautitiloja, jotka aiheutuvat kolesteroliesterin keräytymisestä valtimon seinämiin. Sellainen kyky kaavan I mukaisilla yhdisteillä on osoitettavissa tunnetuin koemenetelmin, joissa viljeltyjen solujen kokonais-kolesteroliesteripitoisuuden osoitetaan alenevan koeyhdisteen vaikutuksesta verrattuna käsittelemättömiin soluihin, ja kokeet suoritetaan

käyttämällä, esimerkiksi, seuraavia menetelmiä:

A) Soluviljelmä

Rhesus-apinan sileälihas-soluja (valtimosta, esim. aortasta, seinämistä), joita on saatu K. Fischer-Dzoga'n ym.:n menetelmällä [Experimental and Molecular Pathology 18, 162-176 (1973)], kasvatetaan rutiinimaisesti 75 cm²:n kudosisviljelmäpulloissa käyttämällä Minimum Essential Medium'ia (Eagle) täydennettynä 10 %:lla naudansikiön seerumia. Koetta varten valitaan 75 cm²:n pullo, jossa solukasvu on yhtenäinen. Solut poistetaan pullon pinnasta hellävaraista entsyymaattista käsittelyä käyttäen pronasilla. Entsyymiliuoksen sentrifugoinnin ja dekantoinnin jälkeen solupelletti suspendoidaan uudelleen sopivaan tilavuuteen väliainetta ympäröiväksi haluttuun määrään 60 mm:n kudosisviljelmämaljoja. Kuhunkin maljaan pipetoidaan viisi (5) ml laimennettua solususpensiota. Ympäryksen jälkeen maljoihin merkitään solutyypin, päiväyksen ja alkuperäisen pullon numero ja inkuboidaan 37°C:ssa noin 5 %:n CO₂-atmosfäärissä hyvin kosteassa lämpökaapissa. Kun viljelmät ovat yhtyneet, aloitetaan varsinainen lääkkeen testaus. Koe yhdisteet liuotetaan tavanomaisesti 100 %:iseen etanoliin. Myöskin kontrolliryhmiin lisätään vastaava etanolimäärä. Kudosisviljelmämaljat jaetaan umpimähkäisesti ryhmiin. Yhteen ryhmään lisätään 5 tilavuus-% runsasrasvaista kaniinin seerumia (HBS) kontrolliksi. Jäljellä oleviin ryhmiin lisätään 5 % HRS:a ja 0,1 - 1 mg koe yhdistettä 100 ml:aa kohden väliainetta. Maljat palautetaan lämpökaappiin vielä 24 tunniksi. Kaikki työvaiheet lopulliseen inkubointiin saakka suoritetaan steriilein menetelmin laminaarisessa suojuksessa. Inkubointiajan päätyttyä maljat tutkitaan mikroskooppisesti Zeiss Axiomat'illa faasikontrasti-optiikkaa käyttäen ja viljelmien tilat merkitään muistiin, erityisesti ottaen huomioon solulimasulkeumien koko, lukumäärä ja rakennekuva ja solumorfologia. Väliaine poistetaan viljelmistä ja lisätään 0,9 % natriumkloridiliuosta. Solut poistetaan astioista kumikaapin avulla ja siirretään kartiomaiseen sentrifuugiputkeen. Solut pestään kolme kertaa suspendoimalla isotoniseen suolaliuokseen, sentrifugoimalla, 800 x g 10 minuuttia, ja imemällä pois pinnalla oleva neste.

B) Solu-uuttomenetelmä

Solupelletin joukkoon lisätään sitten sopiva tilavuus-
määrä isopropyylialkoholia (noin 1 ml/mg proteiinia) ja näytettä
sekoitetaan soonisella nopeudella mikrosondilla (140 x 3 mm)
10 sekunnin ajan "L0":n ollessa säädetty 50:een, Bronwell
Biosonik IV:llä. 800 g:ssä 15 minuuttia kestäneen sentrifugoinnin
jälkeen kirkas pintakerros dekantoidaan pois ja siitä otetaan
näyte kolesterolianalyysiä varten.

Jäännös liuotetaan 0,1-n. natriumhydroksidiin ja siitä
otetaan näyteproteiinin määrittämiseksi Lowry'n et al.
menetelmällä (J. Biol. Chem. 193, 265; 1951).

C) Analyysi:

Vapaa kolesteroli: standardien isopropyylialkoholiliuoksia,
näytteitä ja sokeaa koetta (pelkkää isopropyylialkoholia) käsi-
tellään samalla tavalla. 0,4 ml:n näyte vapaata ainetta
(reagenssi A, taulukko 1 alla) lisätään 10 x 75 mm:n kokoiseen
lasiseen koeputkeen, johon lisätään 20 μ l isopropyylialkoholi-
liuosta ja sekoitetaan. Putken oltua huoneen lämpötilassa paikoil-
laan noin 5 minuuttia, lisätään 0,8 ml 0,5-n. natriumhydroksi-
diä (reagenssi C, taulukko 1) ja sekoitetaan. Fluoresenssi mita-
taan Aminco-Bowman Spectrophotofluorometer'illä viritysaallonpi-
tuuden ollessa 325 nm ja emissioaallonpituuden 415 nm. Tällöin
käytetään 1 cm:n kyvettiä ksenon-lampun kera, IP28 Photomultiplier-
putkea ja 2 mm:n rakoja.

Kolesterolin kokonaismäärä: kokonaiskolesterolimäärää
määrättäessä käytetään muuten samaa menetelmää kuin edellä on
selostettu vapaata kolesterolia määrättäessä, mutta reagenssin
asemesta käytetään kokonaisreagenssia (reagenssi B, taulukko 1),
ja näytteitä inkuboidaan 20 minuuttia 37^oC:ssa ennen kuin lisä-
tään 0,5-n. natriumhydroksidiliuosta (reagenssi C, taulukko 1).

Vaihtoehtoisesti kolesterolianalyysi, s.o. Vaihe C (edel-
lä), jota on saatu vaiheista A) ja B), voidaan suorittaa Ishikawa'n
ym.:n menetelmällä (J. Lipid Res. 15, 286; 1974).

Kolesteroliesterin määrä saadaan vähentämällä vapaan
kolesterolin pitoisuus analyysin avulla määritetystä solujen
kokonais-kolesterolipitoisuudesta. Pienemmän kolesteroliesteri-
määrän toteaminen solujen ryhmässä, johon on lisätty koeyhdistettä,

kontrolliryhmään (käsittelemättömään) verrattuna, osoittaa, että koe yhdiste vähentää aktiivisesti kolesteroliesteriä soluissa.

Taulukko 1

Kolesterolin määrittämiseen käytettyjen reagenssien koostumus

A. Vapaa kolesteroli-reagenssi

Natriumfosfaatti-puskuri, pH 7,0	0,05	1 M
Kolesteroli-oksidaasi	0,08	U/ml
Piparjuuri-peroksidaasi	30,00	U/ml
P-hydroksifenyylitikkahappo	0,10	mg/ml

B. Kokonaiskolesteroli-reagenssi

Natriumfosfaatti-puskuri, pH 7,0	0,05	1 M
Kolesteroli-hydrolaasi	0,08	U/ml
Kolesteroli-oksidaasi	0,08	U/ml
Piparjuuri-peroksidaasi	30,00	U/ml
Natriumtaurokolaatti	5,00	1 mM
"Carbowax-6000"	0,17	1 mM
P-hydroksifenyylitikkahappo	0,15	mg/ml

C. Natriumhydroksidiliuos

0,5-norm.

Edellä kuvattua menetelmää käyttäen esillä olevan hakemuksen mukaisille yhdisteille suoritettiin soluviljelykokeita, jolloin kokeessa 1 käytettiin apinan solujen tilalla Fu 5 aH rotan hepatooma-soluja, ja kokeessa 2 käytettiin edellä kuvatun menetelmän mukaisesti apinan sileitä lihassoluja. Molemmat kokeet suoritettiin aluksi täydellisesti loppuun, jotta saataisiin selville mikroskooppisen (visuaalisen) arvioinnin ja kolesterolin prosentuaalisen muutoksen välinen korrelaatio. Tällöin havaittiin, että mikroskooppisella arvioinnilla pystyttiin tarkasti ennustamaan lopulliset tulokset. Seuraavassa taulukossa esitetyt tulokset on saatu mikroskooppisen arvioinnin avulla, ja ne on esitetty prosentuaalisina arvoina käsittelemättömiin kontrollinäytteisiin verrattuna.

Yhdiste esim. n:o	Koe 1		Koe 2	
	pitoisuus µg/ml	kolesteroli- pitoisuuden aleneminen	pitoisuus µg/ml	kolesteroli- pitoisuuden aleneminen
2	-	-	1	- 82 %
4	1,1	- 42 %	1	- 26 %
5	1,1	- 73 %	-	-
6	1	huomattava	1	huomattava
7	0,37	huomattava	-	-
8	0,37	huomattava	-	-
12	1,1	heikko	-	-
23	1	kohtalainen	1	- 37 %
25	1	kohtalainen	-	-
26	1	- 60 %	-	-

Edellä mainittuun käyttöön tarkoitettuna sopivaksi havaittu päivittäinen annostus on välillä 10 mg - noin 5 000 mg, annettuna sopivasti jaettuina 2,5-2,5000 mg:n annoksina kaksi-neljä kertaa päivässä tai hitaasti vaikuttavassa muodossa.

Kaavan Ia mukaisia yhdisteitä käytettäessä havaittu sopiva päivittäinen annostus on noin 10 mg - noin 1 000 mg, annettuna sopivasti jaettuina 2,5-500 mg:n annoksina kaksi-neljä kertaa päivässä tai hitaasti vaikuttavassa muodossa.

Kaavan Ib mukaisten yhdisteiden osalta sopivaksi havaittu päivittäinen annostus on noin 100 mg - noin 5 000 mg, edullisesti noin 100 mg - 2 000 mg, annettuna sopivasti jaettuina 25 - 2 500 mg:n annoksina kaksi - neljä kertaa päivässä tai hitaasti vaikuttavassa muodossa.

Yhdisteitä voidaan sekoittaa tavallisten farmaseuttisesti hyväksyttävien laimentimien ja kantajien kanssa ja antaa esimerkiksi tablettien tai kapselien muodossa.

Seuraavat valmistusohjeet ja esimerkit valaisevat keksintöä.

66392

Valmistus 1:4,4-dimetyyli-4-sila-tetradেকেeni-1. Yhdiste VIII

205 g (0,928 moolia) 1-bromidekaania lisätään typen suojaamana sekoitettuun seokseen, jossa on 73 g magnesiumlastuja (30,04 moolia), 570 ml absoluuttista tetrahydrofuraania ja 183 g (172 ml, 1,42 moolia) dimetyylidikloorisilaania, sellaisella nopeudella, että reaktion alettua ulkopuolista jäädytystä käyttäen reaktiolämpötila ei kohoa korkeammalle kuin 40°C. Lisäyksen ja eksotermisen reaktion päätyttyä seosta sekoitetaan tunnin ajan 40°C:ssa. Näytteestä suoritettu Gilman-koe osoittaa, että Grignard-reagenssi on kulunut kokonaan loppuun. Saatua seosta konsentroidaan vakuuissa ehdottoman kuivissa olosuhteissa. Saatua puolikiinteätä massaa sekoitetaan noin 45 - 65°C:ssa lisäten 218 g (1,8 moolia) allylibromidia ja 400 ml absoluuttista tetrahydrofuraania. Eksotermistä reaktiota hillitään jäädyttämällä. Sekoittamista jatketaan 60°C:ssa 16 tuntia. Sitten seos jäädytetään, ja sitten lisätään 2 litraa heksaania, ja sisältö kaadetaan veteen ja jäihin liuotettuun 318 grammaan ammoniumkloridia. Orgaaninen faasi erotetaan sen jälkeen kun on lisätty pieni määrä ligroiinia. Tuote pestään sitten kolmella vesierällä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Raaka tuote fraktioidaan täytetyn kolonnin läpi, jolloin saadaan 4,4-dimetyyli-4-sila-tetradেকেeni-1-fraktioita; kp. 69-81°/0,015-0,030 mm Hg.

Valmiste 2:4,4-dimetyyli-4-sila-tetradেকানoli. Yhdiste VI

270 ml 1-mol. boraanin tetrahydrofuraaniliuosta (0,81 ekvivalenttia) lisätään typen suojaamana, pitämällä lämpötila 25°C:n alapuolella, seokseen, jossa on 166,4 g (0,69 moolia) 4,4-dimetyyli-4-sila-tetradেকেeni-1:tä 550 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan olla paikoillaan 1/2 tuntia 20°C:ssa, minkä jälkeen lisätään varovaisesti 10 ml vettä ylimääräisen hydridin hävittämiseksi (kehittyy H₂:ta). Kaasun kehittymisen lakattua lisätään 140 g (1,39 moolia) trietyyliaminiä, ja sen jälkeen 93 g (1,03 moolia) tert.-butyylihydroperoksidia jäädyttämällä 5-20°C:ssa (eksotermisen). Reaktioseoksen annetaan olla sitten paikoillaan 20°C:ssa 16 tuntia ja konsent-

roidaan vakuuissa alle 40°C :n lämpötilassa. Konsentraatti jaetaan tolueeniin ja laimeaan natriumhydroksidin vesiliuokseen liukeneviin osiin, orgaaninen faasi pestään lisätyllä natriumhydroksidilla, kahdesti vedellä, kahdesti lievästi happamalla (HCl) ferrosulfaattiliuoksella (jäljellä olevan peroksidin poistamiseksi), kahdesti laimealla suolahapolla ja kerran natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja konsentroidaan vakuuissa, jolloin saadaan väritöntä öljyä, joka fraktioidaan sitten vakuuissa kolonnin läpi, jossa on tiiviiksi sullottu ruostumattomasta teräksestä valmistettu pakkaus, jolloin saadaan otsikon tuotetta; kp. $110-114^{\circ}\text{C}/0,035$ mm.

Valmiste 3:

4,4-dimetyyli-4-sila-tetrakapriinihappo. Yhdiste IV

Liuos, jossa on 143,4 g (0,554 moolia) 4,4-dimetyyli-4-sila-tetradekanolia 1,2 litrassa asetonia, jäähdytetään -10°C :seen. Jäähdyttäen välillä $-10 - 0^{\circ}\text{C}$ ja sekoittaen lisätään 30 minuutin kuluessa 302 ml Jones'in reagenssia (8-n.kromihappoa hapetus-ekvivalentteina vesipitoisessa rikkihapossa) ($4,36 \times 0,554$ elektroni-ekvivalenttia). Sekoittamista jatketaan $-10 - 0^{\circ}\text{C}$:ssa 45 minuuttia, ja $0-5^{\circ}\text{C}$:ssa tunnin ajan. Seoksen annetaan lämmetä sekoittaen 1/2 tunnin kuluessa 10°C :seen, minkä jälkeen se kaadetaan jäiden ja heptaanin seokseen. Orgaaninen faasi pestään kolme kertaa puoliksi kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kahdesti vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja konsentroidaan vakuuissa, jolloin saadaan öljyä. Suurin osa saadusta aineesta fraktiotislataan kolonnin läpi, jossa on tiiviiksi sullottu ruostumattomasta teräksestä valmistettu pakkaus, jolloin saadaan otsikon tuotetta; kp. $138-140^{\circ}\text{C}/0,05$ mm.

Valmisteet 4-21:

Noudattamalla edellä esitettyjä menetelmiä ja käyttämällä ekvivalenttimäärin vastaavia lähtöaineita, saadaan seuraavia tuotteita (joissa R_2 ja R_3 ovat CH_3 -ryhmiä):

Substituentti R_1	Yhdisteiden VIII valmistus	Yhdisteiden VI valmistus	Yhdisteiden IV valmistus
CH_3-	4	10	16
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$	5	11	17
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-$	6	12	18
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-$	7	13	19
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-$	8	14	20
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{17}-$	9	15 kp. 178-182°C 0.035 mm	21 sp. 43- 45°C

Esimerkki 1

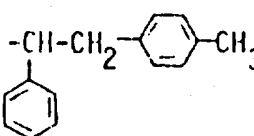
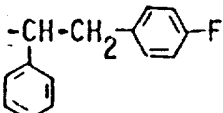
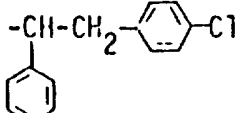
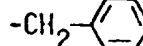
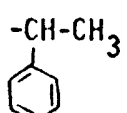
(+)-4,4-dimetyyli-4-sila-tetradekanoyyli-1'-fenyli- etyyliamidi Yhdiste I



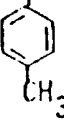


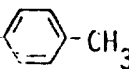

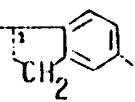
Seokseen, jossa on 35 g (128,5 mmoolia 4,4-dimetyyli-4-sila-tetrakapriinihappoa 200 ml:ssa metyleenidikloridia, lisätään 14,3 g (128,5 mmoolia) trietyyliamiinia pitämällä lämpötila välillä 20-30°C (eksoterminen). Saatua kirkasta liuosta pidetään 0 - -20°C:ssa lisättäessä 15,4 g (128,5 mmoolia) etyyli-klooriformiaattia 100 ml:ssa metyleenidikloridia, jolloin saadaan kaavan II mukaista seka-anhydridiä. Saadun seoksen annetaan sitten lämmitä 3/4 tunnin kuluessa 15°C:n lämpötilaan, ja sitten lisätään jatkuvasti sekoittaen ja pitämällä lämpötila 20°C:n alapuolella 34,4 g (2 x 1,1 x 128,5 mmoolia) (+)-~~4~~-metyyli-bentsyyliamiinia. Sen jälkeen seosta sekoitetaan 3 tuntia 20°C:ssa, minkä jälkeen se kaadetaan jäihin. Orgaaninen faasi pestään kahdesti 1-n, suolahapolla ja kerran natriumvetykarbonaatin ja natriumkarbonaatin liuosseoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja konsentroidaan vakuumissa, jolloin saadaan 47,2 g öljyä. Tislaamalla haihduttaen käyttämällä "Kugelrohr"-laitetta (pallojäähdytin) saadaan mikroanalyttisesti puhdasta otsikon tuotetta, sp. 32-34°C, viimeisenä fraktiona, lämpötilan ollessa 170-177°C/0,06 mm Hg.

Esimerkki 2(+)-4,4-dimetyyli-4-sila-tetradekanoyyli-1'-fenyyli-2'-p-tolyylietyyliamidi (Yhdiste I)

Kuivaan pulloon lisätään 3,17 g (11,6 mmoolia) 4,4-dimetyyli-4-sila-tetrakapriinihappoa, 2,53 g (23,2 mmoolia) trietyyliamiinia ja 5 ml metyleenidikloridia. Saatua liuos jäähdytetään jäähauteessa. Noin minuutin kuluessa lisätään sekoittaen ja pitämällä lämpötila 0°C:ssa liuos, jossa on 1,385 g (12,8 mmoolia) etyliklooriformiaattia 3 ml:ssa metyleenidikloridia ja saatua liuosta käsitellään sitten 2 ml:n kanssa metyleenidikloridia. Saatua valkeata lietettä sekoitetaan tunnin ajan 0°C:ssa. Sitten lisätään jäähauteessa sekoittaen liuos, jossa on 2,45 g (11,6 mmoolia) (+)-1-fenyyli-2-p-tolyylietyyliamiinia 3 ml:ssa metyleenidikloridia, minkä jälkeen seuraa huuhtelu 2 ml:lla metyleenidikloridia. Saadun seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan jatkuvasti sekoittaen. Kevyttä sekoittamista jatketaan vielä 48 tuntia. Reaktioseos pestään sitten noin 25 ml:lla vettä, minkä jälkeen orgaanista faasia uutetaan laimealla suolahapolla kunnes vesiuute on hapan. Sitten orgaaninen faasi pestään natriumvetykarbonaatti-liuoksella (pH = 8), kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja konsentroidaan vakuumissa 40°C:ssa, jolloin saadaan väritöntä öljyä. Tämä öljy kromatografoidaan pihappogelillä eluoimalla heksaani-kloroformiseoksella (1:1), jolloin saadaan otsikon yhdistettä, sp. 39-42°C.

Noudattamalla esimerkkien 1 ja 2 menetelmää ja käyttämällä vastaavia lähtöaineita suunnilleen ekvivalenttimäärin, saadaan seuraavia kaavan I mukaisia tuotteita (joissa R₂ ja R₃ ovat metyylejä):

Esim.	Valm. kuten esim.	Substituentti R ₁	Substituentti R	Ominaisuudet
3	2	CH ₃ -(CH ₂) ₁₇ -		(±) sp. 64-65°C
4	2	CH ₃ -	"	(±) sp. 91-95°C
5	2	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	"	(±), öljy
6	2	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	"	(±), öljy
7	2	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -	"	(+)
8	2	"	"	(-)
9	2	"		(±)
10	2	"		(±)
11	2	"		
12	2	CH ₃ -	"	öljy
13	1	CH ₃ -(CH ₂) ₁₇ -		(+) sp. 61-62°C
14	1	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	"	(+)
15	1	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	"	(+)
16	1	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -	"	(-)
17	1	"	"	(±)

Esim.	Valm. kuten esim.	Substituutti R ₁	Substituutti R	ominaisuudet
18	1	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -	-CH-CH ₃  Cl	(+)
19	1	"	-CH-CH ₃  F	(+)
20	1	"	-CH-CH ₃  CH ₃	(+)
21	1	"	-CH-CH ₃  OCH ₃	(+)
22	1	"	-CH-CH ₃  CF ₃	(+)
23	2	$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	-CH-CH ₂ -  -CH ₃ 	(±) öljy
24	2	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -		

Esim.	Valm. kuten esim.	Substituuentti R ₁	Substituuentti R	Ominaisuudet
25	2	CH ₃ -(CH ₂) ₉		(±), sp. 54°C
26	2	"		(±)
27	2	"		
28	2	"		

Seuraavassa taulukossa annetaan keksinnön mukaisten öljymäisten yhdisteiden NMR-arvot. Arvot ilmaistaan ppm:nä, jotka perustuvat vertailuyhdisteeseen tetrametyylisilaani 0 ppm:ssä, liuottimen ollessa CDCl₃ (D = deuterium). Taulukossa käytetään seuraavia merkintöjä: s-singletti, d-dubletti, q-kvartetti, m-multippeli ja b-leveä. Suluissa oleva numero ilmaisee protonien lukumäärän

Esimerkki 5: m 7.2(5), s 6,95(4), d 5.86(1), q 5.2(1), d 3.03(2), s 2.25(3), m 2.0(2) m 1.25 (2), m 0.9(3), m 0.5(2+2), s - 0.07(6).

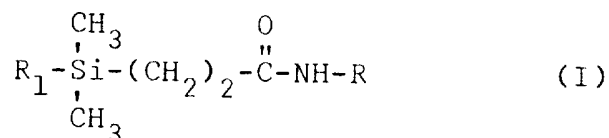
Esimerkki 6: s 7.35(5), s 7.08(4), d 6.07(1), q 5.35(1), d 3.15(2), s 2.35(3), m 2.2(2), s 1.3(12), m 1.0(3), m 0.60(2+2), s 0.0(6).

Esimerkki 12: s 7,15(5), b 6.35(1), d 4.26(2), m 2.07(2),
m 0.74(2), s - 0.1(9).

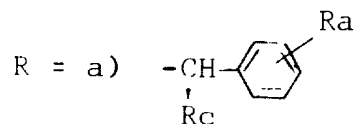
Esimerkki 23: s 7.2(5), s 6.9(4), d 5.8(1), q 5.18(1), d 2.95(2),
s 2.17(3), m 2.0(2), s 0.75(9), m 0.55(2), s - 0.2(6).

Patenttivaatimus

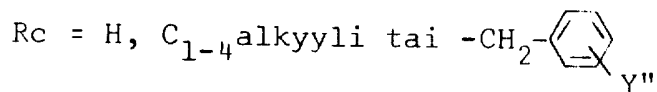
Menetelmä kaavan I mukaisten terapeuttisesti käytettävien 4,4-dimetyyli-4-sila-rasvahappoamidien valmistamiseksi,



jossa kaavassa $\text{R}_1 = \text{C}_{1-22}$ alkyyli

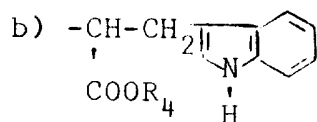


jossa $\text{Ra} = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{C}_{1-4}$ alkyyli, C_{1-4} alkoksi tai CF_3



$\text{Y}'' = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ tai C_{1-4} alkyyli

tai

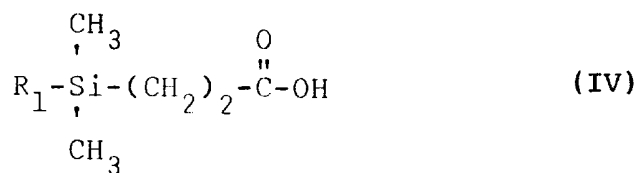


jossa $\text{R}_4 = \text{C}_{1-8}$ alkyyli,

t u n n e t t u siitä, että asyloidaan yhdiste, jonka kaava III on



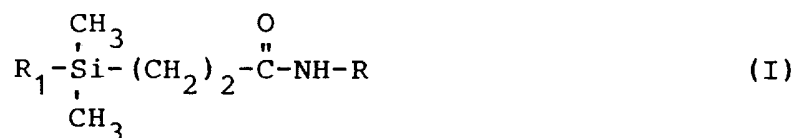
yhdisteellä, jonka kaava IV on



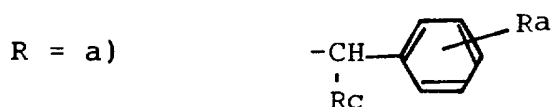
tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella, R:n ja R_1 :n ollessa edellä määriteltyjä.

Patentkrav

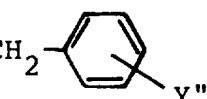
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4,4-dimetyl-4-sila-fettsyraamider med formeln I,



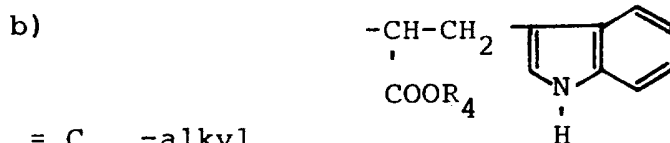
i vilken formel $\text{R}_1 = \text{C}_{1-22}$ -alkyl



vari Ra = H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi eller CF_3

Rc = H, C_{1-4} -alkyl eller 

Y'' = H, F, Cl, Br, I eller C_{1-4} -alkyl
eller



vari $\text{R}_4 = \text{C}_{1-8}$ -alkyl,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar en förening med formeln (III)



med en förening med formeln (IV)



eller med ett reaktivt derivat därav, varvid R och R_1 är ovan definierade.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-