(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 930873 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 930873

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D333/38

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.02.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.02.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.08.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

28.02.1992 JP 4-79249

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Santen Pharmaceutical Co., Ltd,** 3-9-19, Shimoshinjo, Higashiyodogawa-ku, Osaka 533-8651, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Mita, Shiro,** Japan, JAPANI, (JP)
2 • **Kawashima, Yoichi,** Kyoto 610-11, JAPANI, (JP)
3 • **Kato, Nobuharu,** Japan, JAPANI, (JP)
4 • **Suhara, Hiroshi,** Japan, JAPANI, (JP)
5 • **Yoneda, Koji,** Japan, JAPANI, (JP)
6 • **Morishita, Masataka,** Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Tetrahydrotiofenderivat

L6

Tetrahydrotiofeenijohdannaisia - Tetrahydrotiofenderivater

Esillä oleva keksintö koskee uusia tetrahydrotiofeenijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia erilaisten immuunihäiriöiden, kuten esimerkiksi immuunivajavuustilan ja autoimmuunisairauksien hoidossa, sekä niiden synteettisiä välivaiheita.

On olemassa monia aktiivisia tutkimuksia, jotka koskevat erilaisten immuunihäiriöiden tai syövän kasvua häiritsevien lääkkeiden aiheuttaman immuuniteetin laman mekanismeja tai terapeuttisia aineita niitä varten. On tunnettua, että tymuliini, kateenkorvan tuottama yhdeksästä aminohaposta koostuva peptidi, muodostaa kompleksin sinkin kanssa ja parantaa alentunutta immuniteettiä (Med. Oncol. & Tumor Pharmacother. 6, 25-29, 1989).

Kuitenkin tymuliinin käytännön käyttöön jää monia ongelmia. Esimerkiksi tymuliinin saatavuus on rajoitettua, mikä johtuu sen pienestä saannosta tymuksessa, ja sen aktiivisuuden kesto on lyhyt, koska endogeeniset entsyymit hajoittavat tymuliinin helposti.

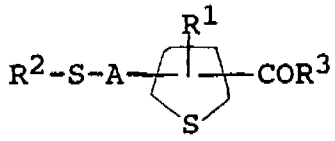
Sen tähden halutaan synteettisiä yhdisteitä, joilla on pitkään kestävä aktiivisuus ja joita voidaan valmistaa suurena määränä. Sellaisiksi synteettisiksi yhdisteiksi ehdotetaan (PCT/JP92/00002) laktoni- ja laktaamiyhdisteitä, joilla on sivuketjuissa kaksi molekyylinsisäistä rikkiatomia. Kuten PCT-hakemuksessa osoitetaan, laktoni- ja laktaamiyhdisteillä on erinomaisia tymuliinin kaltaisia aktiivisuuksia.

Kuitenkin halutaan edelleen tutkia muita käyttökelpoisia yhdisteitä, kuten esimerkiksi erilaisia heterosyklisiä yhdisteitä.

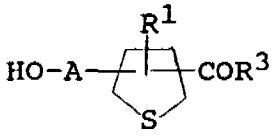
Esillä oleva keksintö kohdistettiin laktonijohdannaisiin,

joissa on kaksi rikkiatomia sivuketjuissa, jotka johdannaiset julkaistiin PCT/JP92/00002:ssa, ja tutkittiin yhden rikkiatomin ottamista rengasjärjestelmään, ja onnistuttiin saamaan uusia tetrahydrotiofeenijohdannaisia, joilla on erinomaisia tymuliinin kaltaisia aktiivisuuksia.

Esillä oleva keksintö koskee yhdistettä, jolla on seuraava kaava (I), ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja; sekä synteettistä välivaihetta, jolla on seuraava kaava (II) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja,



/I/



/II/

joissa kaavoissa R^1 on vety tai alempi alkyyli; R^2 on vety tai tiolia suojaava ryhmä; R^3 on hydroksi, esteriryhmän tähde tai amidoryhmän tähde; A on suora tai haaroittunut alempi alkyleeni, ja rikkiatomi sivuketjussa voi liittyä suoraan -CO-:n kanssa tiolaktonirenkaan muodostamiseksi. Samoja kirjainkoodeja sovelletaan tässä yhteydessä myöhemmin. Termin "tiolia suojaava ryhmä" tarkoituksena on merkitä tavanomaisia suojaavia ryhmiä, kuten esimerkiksi alempaa alkyyliä, alempaa alkenyyliä, fenyylin substituoimaa alempaa alkyyliä, fenyylikarbonyyliä, fenyylin substituoimaa alempaa alkyylikarbonyyliä, trityyli- ja tetrahydropyranyyliä, ja mainitun, fenyylin substituoiman alemman alkyylin, fenyylikarbonyylin tai fenyylin substituoimman alemman alkyylikarbonyylin fenyylirengas voi olla alemman alkyylin, alemman alkoksin, halogeenin, karboksin, alemman alkoksikarbonyylin j.n.e.. substituoima.

Termin "esteriryhmän tähde" tarkoituksena on merkitä ryhmiä, jotka voidaan hydrolyysin avulla muuttaa karboksyyliryhmäksi

j.n.e., esimerkkejä ovat alempi alkoksi, alempi alkenyylioksi, fenyylin substituoima alempi alkoksi ja N-sukkinimidoksi, ja mainitun, fenyylin substituoiman alemman alkoksin fenyylirengas voi olla alemman alkyylin, alemman alkoksin, halogeenin, karboksin, alemman alkoksikarbonyylin j.n.e. substituoima.

Termin "amidoryhmän tähde" tarkoituksena on merkitä ryhmiä, joista esimerkkejä ovat amino ja alempi alkyyliamino, ja mainitun alemman alkyyliaminon alempi alkyyli voi olla imidatsolin, karboksin, aminon, alemman alkyyliaminon, alemman alkoksikarbonyyliaminon, fenyylin substituoiman alemman alkoksikarbonyyliaminon, hydroksin j.n.e. substituoima, ja mainitun, fenyylin substituoiman alemman alkoksikarbonyyliaminon fenyylirengas voi olla alemman alkyylin, alemman alkoksin, halogeenin, karboksin, alemman alkoksikarbonyylin, j.n.e., substituoima.

Yllä määritellyt termit selitetään yksityiskohtaisemmin seuraavasti:

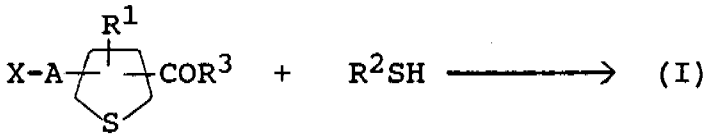
Termin "alempi alkyyli" tarkoituksena on merkitä suoraa tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joista esimerkkeinä ovat metyyli, etyyli, propyyli, heksyyli, iso-propyyli ja t-butyyli. Termin "alempi alkenyyli" tarkoituksena on merkitä suoraa tai haaroittunutta alkenyyliä, jossa on 2-6 hiiliatomia ja joka sisältää kaksoissidoksen, kuten esimerkiksi vinyyliä, allyyliä ja heksenyyliä. Termin "alempi alkanoyyli" tarkoituksena on merkitä suoraa tai haaroittunutta alkanoyyliä, jossa on 2-6 hiiliatomia ja josta esimerkkejä ovat asetyyli, propionyyli, heksanoyyli, isopropionyyli, ja pivaloyyli. Termin "alempi alkoksi" tarkoituksena on merkitä suoraa tai haaroittunutta alkoksia, jossa on 1-6 hiiliatomia, esimerkiksi metoksia, etoksia, propoksia, heksyylioksia, iso-propoksia ja tertiääristä butoksia. Termin "halogeeni" tarkoituksena on merkitä fluoria, klooria, bromia ja jodia. Termin "alempi alkyleeni" tarkoituksena on merkitä suoraa tai haaroittu-

nutta alkyleeniä, jossa on 1-6 hiiliatomia, esimerkkejä ovat metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, tetrametyleeni, heksametyleeni, (dimetyyli)metyleeni ja (dietyyli)metyleeni.

Farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen esimerkkejä ovat natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium-, sinkki-, hydrokloridi- ja rikkihapposuola.

Kaavan /I/ mukaisten yhdisteiden synteesimenetelmät esitetään seuraavissa kohdissa a) ja b).

a)



(III) (IV)

Yllä esitetyssä reaktiokaaviossa X on reagoiva ryhmä, kuten esimerkiksi hydroksi, halogeeni, alkanoyylioksi, alkyylisulfonyyli tai aryylialkyylisulfonyyli.

Kuten edellä kuvatussa reaktiokaaviossa esitetään, menetelmä a) on kaavan (III) mukaisen yhdisteen reaktio kaavan (IV) mukaisen tioliyhdisteen tai sen suolojen kanssa. Kaavan (III) mukainen yhdiste voidaan valmistaa tavallisella menetelmällä. Esimerkiksi kaavan (V) mukainen esteriyhdiste muutetaan kaavan (II) mukaiseksi hydroksiyhdisteeksi pelkistämällä, kuten esitetään seuraavassa reaktiokaaviossa. Jos on välttämätöntä, kaavan (II) mukainen yhdiste voidaan edelleen muuttaa halogeeniyhdisteeksi, j.n.e., tavallisella menetelmällä.



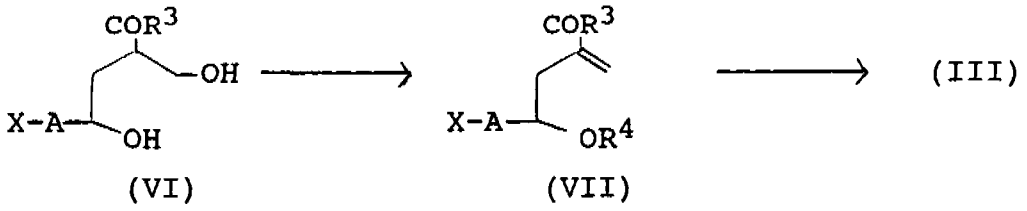
(V) (II)

Yllä esitetyn reaktiokaavion kaavassa (V) n on 0 tai 1, B

on suora tai haaroittunut alempi alkyleeni.

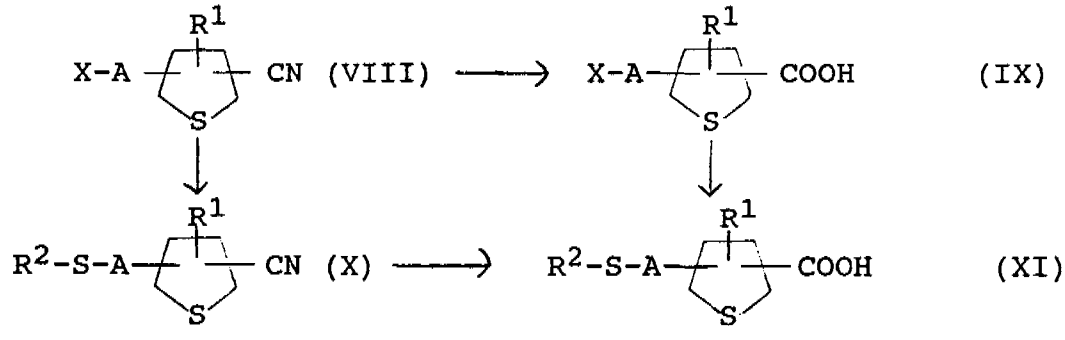
Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat uusia yhdisteitä, jotka ovat hyvin käyttökelpoisia välivaiheita esillä olevan keksinnön mukaisten, kaavalla (I) esitettyjen yhdisteiden synteesissä.

Kaavan (III) mukainen yhdiste voidaan myös valmistaa seuraavan syklisointireaktion avulla.



Yllä esitetyssä reaktiokaaviossa R^4 on reagoiva ryhmä, kuten esimerkiksi metaanisulfonyyli. Yllä esitetty menetelmä on sellainen, että kaavan (VII) mukainen yhdiste johdetaan kaavan (VI) mukaisesta dioliyhdisteestä vettä poistamalla, minkä jälkeen muodostetaan rengasrakenne natriumvetysulfidia käyttäen, j.n.e..

b)



Kuten yllä kuvatussa reaktiokaaviossa esitetään, menetelmä b) on nitriiliyhdisteen hydrolyysireaktio.

Menetelmissä a) ja b), kun R^2 on tiolia suojaava ryhmä, sellainen suojaava ryhmä voidaan liittää tai poistaa tavallisella menetelmällä, halutussa reaktiovaiheessa.

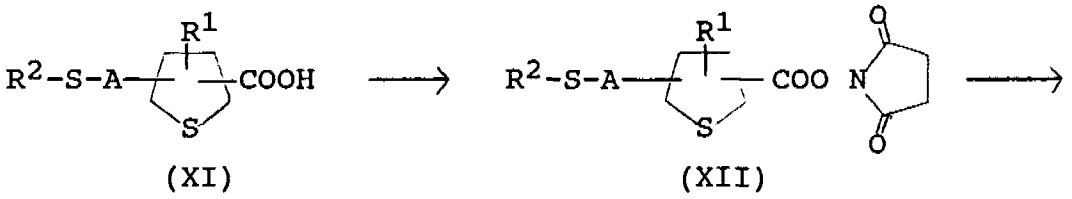
Kun R^3 on esteri- tai amidoryhmän tähde, sellainen ryhmä voidaan liittää halutussa reaktiovaiheessa ja, jos on välttämätöntä, se voidaan poistaa halutussa reaktiovaiheessa.

Yhdiste, jossa R^3 on amidoryhmän tähde, voidaan valmistaa menetelmällä a), käyttäen amidoyhdistettä lähtöaineena, tai tavanomaisella amidosidoksen muodostamismenetelmällä.

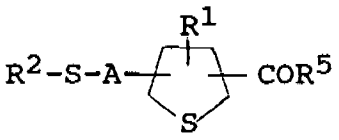
Edelleen voidaan amidoyhdiste valmistaa helposti karboksyylihappojohdannaisesta kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kautta.

Reaktiokaavio esitetään seuraavassa menetelmässä c).

c)



(XI) (XII)



(XIII)

Yllä kuvatussa reaktiokaaviossa R^5 on amidoryhmätähde.

Lisäksi, kuten esitetään seuraavassa menetelmässä d), esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa laktoniyhdisteen hydrolyysin avulla, joka julkaistiin PCT-/JP92/00002:ssa ja jolla laktoniyhdisteellä on seuraava kaava (XIV), jossa on kaksi rikkiatomia sivuketjuissa.

d)



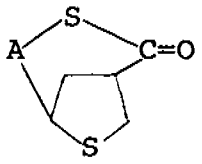
(XIV) (XV)

Yllä esitetyillä menetelmillä valmistetut yhdisteet voidaan tavallisella menetelmällä muuttaa suoloiksi, kuten aiemmin on mainittu.

Kaavan (I) ja (II) mukaisilla yhdisteillä on optisia isomeerejä ja stereoisomeerejä, ja nämä isomeerit sisältyvät tähän keksintöön.

Optisesti aktiivinen yhdiste voidaan valmistaa optisesti aktiivista lähtöainetta käyttämällä. Kun lähtöaineena käytetään raseemista yhdistettä, voidaan noudattaa optista erotusmenetelmää, käyttämällä optisesti erottavaa ainetta tai pylväskromatografiaa, optisesti aktiivisen yhdisteen saamiseksi.

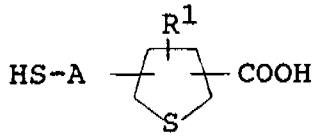
Stereoisomeerejä voidaan erottaa erilaisin menetelmin. Yksi erotusmenetelmistä perustuu cis- ja trans-muodon rakenteelliseen eroon. Nimittäin cis-muoto voidaan johtaa kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen tiolaktoniksi ja erottaa seoksesta.



(XVI)

Spesifikaatiossa cis- ja trans-osoitus tarkoittaa, että $-COR^3$:n ja $-A-S-R^2$:n konformaatio on cis tai trans. Kun yhdiste on cis- ja trans-muodon seos tai cis- tai trans-konformaatiota ei ole vielä tunnistettu, sellaista osoitusta ei anneta.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat uusia tetrahydrotiofeenijohdannaisia, ja niiden rakenteellisiin ominaisuuksiin kuuluu, että yksi rikkiatomi on yhdessä sivuketjussa ja yksi karboksiryhmä on toisessa sivuketjussa. Kaava (XVII) esittää perusrakennetta, ja SH-ryhmä voidaan tietysti suojata tiolin ja -COOH-ryhmän tavanomaisilla suojausryhmillä ja muuttaa esteriksi tai amidoksi.



(XVII)

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomaisia tymuliinin kaltaisia aktiivisuuksia, kuten osoitetaan farmakologista koetta koskevassa kappaleessa, ja niiden otaksutaan olevan käyttökelpoisia hoidettaessa erilaisia immuunihäiriöitä, kuten esimerkiksi immuunivajavuustilaa ja autoimmuunisairauksia. On olemassa erilaisia immuunihäiriöitä, kuten esimerkiksi nivelreuma, krooninen hepatiitti, anemia, punahukka (systemic lupus erythematosus, LED), primaarinen immuunivajavuustila, AIDS, syöpä tai veren gammaglobuliinin puute. Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden otaksutaan olevan käyttökelpoisia sellaisten sairauksien hoidossa.

Hoitovaikutus voidaan saavuttaa antamalla esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä, mutta tehokkaammin sinkin läsnäollessa, tymuliinia vastaavalla tavalla. Sinkki voidaan täydentää antamalla yhdessä esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen kanssa sinkkisuolaa, kuten esimerkiksi sinkkikloridia. Mutta ilman sinkin ulkopuolista antamista, sinkin täydentäminen voidaan saavuttaa käyttämällä sinkkiä, jota kehossa on pienenä määränä.

Esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä voidaan annostella suun kautta tai parenteraalisesti. Annosyksikkömuotoina voidaan käyttää tablettia, kapselia, pehmeää kapselia, ruisketta, j.n.e.. Valmisteita voidaan valmistaa tavallisella menetelmällä. Esimerkiksi suun kautta annettavat valmisteet, kuten esimerkiksi tabletti, kapseli, pehmeä kapseli ja rae, voidaan valmistaa lisäämällä laimenninta, kuten esimerkiksi laktoosia, tärkkelystä, kiteistä selluloosaa tai kasviöljyä; liukastavaa ainetta, kuten magnesiumstearaattia tai talkkia; sidosainetta, kuten esimerkiksi hydroksipropyyliselluloosaa tai polyvinyylipyrrolidonia; hajottavaa ainetta, kuten esimerkiksi kalsium-

karboksimetyyliselluloosaa; päällystävää ainetta, kuten esimerkiksi hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, makrogoli- tai silikonihartsia; päällystävää kalvoa, kuten esimerkiksi gelatiinia, jos se on tarpeellista. Esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen annos voidaan säätää oireesta, annosmuodosta, j.n.e., riippuen. Tavallinen päivittäinen annos on 1-1000 mg, mieluummin 1-200 mg, joka voidaan antaa yhtenä tai useampana jaettuna annoksena.

Viite-esimerkki 1

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (viiteyhdiste 1) ja cis-4-tert-butoksikarbonyyli-2-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (viiteyhdiste 2)

1) Etyyli-α-merkaptoasetaatin (1,6 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli etanolissa (15 ml), lisättiin tert-butoksidin kaliumsuolaa (1,5 g) -10 - 0 °C:ssa, typpikehän alla, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin, samanaikaisesti jäähdyttämällä jäiden avulla, tert-butyyli-2-bromietyyliakrylaattia (2,9 g), joka oli liuotettu etanoliin (5 ml), ja seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla, jotta saatiin 2,1 g (60 %) tert-butyyli-2-(etoksikarbonyylimetyylitiometyyli)akrylaattia.

IR (filmi, cm^{-1}): 2979, 1718, 1368, 1274, 1157

2) Tert-butyyli-2-(etoksikarbonyylimetyylitiometyyli)-akrylaatin (1,0 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli THF:ssä (8 ml), lisättiin 60-prosenttista natriumhydridiä öljyyn (16 mg) lietettynä, typpikehän alla, ja seosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan. Reaktioseokseen lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta (10 ml) jäähdyttäen samalla jäiden avulla. Seosta sekoitettiin 5 minuutin

ajan, ja se uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla, jotta saatiin 0,3 g (30 %) viiteyhdistettä nro 1 ja 0,22 g (21 %) viiteyhdistettä nro 2.

Viiteyhdiste nro 1: IR (filmi, cm^{-1}): 2979, 1729, 1368, 1155.

Viiteyhdiste nro 2: IR (filmi, cm^{-1}): 2978, 1734, 1368, 1271, 1152.

Seuraava yhdiste voidaan valmistaa samalla menetelmällä kuin viite-esimerkki 1.

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-etoksikarbonyyli-2-metyylitetrahydrotiofeeni (viiteyhdiste nro 3).
IR (filmi, cm^{-1}): 2978, 2934, 1727, 1458, 1368, 1274, 1155.

Viite-esimerkki 2
Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-3-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (viiteyhdiste nro 4)

Fumaarihapon tert-butyylietyylidiesterin (1,4 g) ja kloorimetyyli(trimetyylisilyyli)metyylisulfidin (1,0 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli asetonitriilissä (24 ml), lisättiin kesiumfluoridia (1,9 g), ja seosta sekoitettiin 4 päivän ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin dietyylieetteriä ja vettä. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, se kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla, jotta saatiin 0,98 g (64 %) viiteyhdistettä nro 4.

IR (filmi, cm^{-1}): 2979, 1731, 1368, 1259, 1156.

Viite-esimerkki 3
Trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (viiteyhdiste nro 5) ja cis-5-tert-butoksikarbonyyli-2-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (viiteyhdiste nro 6)

1) Dietyyli-2,5-dibromiadipaatin (4,5 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli dimetyyliformamidissa (15 ml), lisättiin natriumsulfidin 9-hydraattia (3,9 g) typpikehän alla, ja seosta sekoitettiin 5 tunnin ajan jäähdyttäen samalla jäiden avulla. Reaktioseokseen lisättiin dietyylieetteriä ja vettä. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelikromatografian avulla, jotta saatiin 2,1 g, 72 %) 2,5-dietoksikarbonyylitetrahydrotiofeeniä.

IR (filmi, cm^{-1}): 2981, 1732, 1445, 1369, 1330, 1301, 1198, 1034.

2) Liuokseen, jossa oli 2,5-dietoksikarbonyylitetrahydrotiofeeniä (2,4 g) etanolissa (10 ml), lisättiin kaliumhydroksidia (0,64 g) etanoliin liuotettuna (10 ml), ja seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin dietyylieetteriä ja vettä. Vesikerros tehtiin happameksi 2-normaalisella kloorivetyhapolla, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä, jotta saatiin 1,6 g (78 %) 2-karboksi-5-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeniä.

IR (filmi, cm^{-1}): 2982, 1735, 1712, 1444, 1417, 1372, 1300, 1194, 1027.

3) Isobuteenia (10 ml), 2-karboksi-5-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeniä (2,1 g) dietyylietteriin liuotettuna (3 ml) ja väkevöityä rikkihappoa (0,1 ml) pantiin suljettuun

putkeen typpikehän alla ja jäähdytettiin jää-metanoli-hauteessa. Sulkemisen jälkeen seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos lisättiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen pienenä eränä, ja sitä uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla, jotta saatiin 0,79 g (29 %) viiteyhdistettä nro 5 ja 0,97 g (35 %) viiteyhdistettä nro 6.

Viiteyhdiste nro 5: IR (filmi, cm^{-1}): 2979, 1731, 1368, 1299, 1152.

Viiteyhdiste nro 6: IR (filmi, cm^{-1}): 2979, 1737, 1369, 1269, 1149.

Esimerkki 1

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-hydroksimetyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 1-1)

Litiumbromidia (686 mg) ja natriumboorihydridiä (165 mg) liuotettiin etanolissa (6 ml), ja seosta sekoitettiin typpikehän alla yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin huoneenlämpötilassa trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeniä (viiteyhdiste nro 1, 567 mg) etanoliin (2 ml) liuotettuna, ja seosta sekoitettiin 18 tunnin ajan. Seokseen lisättiin ammoniumkloridin vesiliuosta ja kyllästettyä natriumkloridiliuosta, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla, jotta saatiin 436 mg (99 %) otsikon mukaista yhdistettä (yhdiste nro 1-1).

IR (filmi, cm^{-1}): 3428, 2977, 2935, 1726, 1368, 1153.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkissä 1.

Cis-4-tert-butoksikarbonyyli-2-hydroksimetyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 1-2)
IR (filmi, cm^{-1}): 3432, 2976, 2933, 1725, 1368, 1255, 1153.

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-hydroksimetyyli-2-metyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 1-3)
IR (filmi, cm^{-1}): 3436, 2976, 2931, 2867, 1729, 1456, 1392, 1369, 1257, 1154.

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-3-hydroksimetyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 1-4)
IR (filmi, cm^{-1}): 3435, 2977, 2936, 1726, 1455, 1393, 1368, 1256, 1154, 1051, 848.

Trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-hydroksimetyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 1-5)
IR (filmi, cm^{-1}): 3435, 2977, 2935, 1729, 1454, 1393, 1369, 1150, 1070.

Cis-5-tert-butoksikarbonyyli-2-hydroksimetyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste 1-6)
IR(filmi, cm^{-1}): 3435, 2977, 2934, 1728, 1455, 1393, 1369, 1350, 1298, 1250, 1151, 846.

Esimerkki 2

4-tert-butoksikarbonyyli-2-(2-hydroksietyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 2-1)

1) Tert-butyyli-4-hydroksi-2-hydroksimetyyli-6-tetrahydropyranyylioksiheksanoaatin (0,28 g) ja trietyyliamiinin (0,56 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli metyleenikloridissa (20 ml), lisättiin pisaroittain mesyylikloridia (0,56 g), joka oli liuotettu metyleenikloridiin (10 ml), typpikehän alla ja jäillä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, ja se väkevöitiin tyhjössä. Nat-

riumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin öljymäiseen jäännökseen, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, 1-normaalisella kloorivetyhapolla, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös liuotettiin bentseeniin (20 ml), ja 1,8-diatsabisyklo/5.4.0/undek-7-eeniä (0,2 g) lisättiin liuokseen. Seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan. Sitruunahapon vesiliuos lisättiin seokseen, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaanista kerrosta pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla, jotta saatiin 0,22 g (31 %) tert-butyyli-4-mesyylioksi-2-metyleeni-6-tetrahydropyranyylioksiheksanoaattia.

IR (filmi, cm^{-1}): 2938, 1713, 1632, 1335, 1174, 1048, 911.

2) Tert-butyyli-4-mesyylioksi-2-metyleeni-5-tetrahydropyranyylioksiheksanoaatin (1,38 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli dimetyyliformamidissa (20 ml), lisättiin natriumhydrosulfidin hydraattia (0,34 g) typpikehän alla ja jäillä jäähdyttäen, ja seosta sekoitettiin 7 tunnin ajan. Seokseen lisättiin vettä, ja seosta uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla, jotta saatiin 0,67 g (58 %) 4-tert-butoksikarbonyyli-2-(2-tetrahydropyranyylioksietyyli)tetrahydrotiofeeniä.

IR(filmi, cm^{-1}): 2940, 2870, 1728, 1454, 1392, 1367, 1258, 1154, 1077, 1034, 938, 869, 848.

3) 4-tert-butoksikarbonyyli-2-(2-tetrahydropyranyyli-oksietyyli)tetrahydrotiofeenin (0,67 g) sekoitettuun liuokseen metanolissa (20 ml), lisättiin p-tolueenisulfonihapon monohydraattia (40 mg), ja seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Bikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin seokseen, ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäistä jäännöstä puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla, jotta saatiin 470 mg (96 %) otsikon mukaista yhdistettä (yhdiste nro 2-1).

IR (filmi, cm^{-1}): 3430, 2933, 1729, 1455, 1393, 1368, 1058, 847.

Esimerkki 3

Trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-(2-hydroksietyyli)-tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 3-1)

1) Trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-hydroksimetyylitetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 1-5, 5,0 g) sekoitettuun liuokseen, joka on vedettömässä dietyylieetterissä (80 ml), lisätään trifenyylifosfiinia (9,7 g) ja hiilitetrakloridia (5,7 g) typpikehän alla, ja seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seokseen lisätään n-heksaania (200 ml), ja se suodatetaan. Suodos väkevöidään tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväskromatografialla trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-kloorimetyylitetrahydrotiofeenin saamiseksi.

2) Trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-kloorimetyylitetrahydrotiofeenin (3,5 g) sekoitettuun liuokseen, joka on dimetyyliformamidissa (15 ml), lisätään natriumsyanidia (1,5 g), ja seosta sekoitetaan 5 tunnin ajan 60-70 °C:ssa. Seokseen lisätään 5-prosenttista sitruunahapon vesiliuosta, ja seosta uutetaan etyyliasetaatti-bentseenillä (1:1). Orgaaninen kerros pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridi-

liuoksella, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöidään tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväskromatografialla trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-syanometyylitetrahydrotiofeenin saamiseksi.

3) Trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-syanometyylitetrahydrotiofeenin (2,3 g) sekoitettuun liuokseen, joka on dietyylieetterissä (100 ml), lisätään -30 °C:ssa 1-molaarista diisobutyylialumiinihydridiä, joka on liuotettu heksaaniin (12,1 ml), ja seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan -20 - -10 °C:ssa. Seokseen lisätään 10-prosenttista sitruunahapon vesiliuosta, ja seosta uutetaan etyyliasetaatti-bentseenillä (1:1). Orgaaninen kerros pestään 10-prosenttisella sitruunahapon vesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöidään tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväskromatokrafialla trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-formyylimetyylitetrahydrotiofeenin saamiseksi.

4) Trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-formyylimetyylitetrahydrotiofeenin (1,2 g) sekoitettuun liuokseen, joka on etanolissa, lisätään natriumboorihydridiä (0,3 g) jäähdyttäen samalla jäiden avulla, ja seosta sekoitetaan yhden tunnin ajan. Kyllästettyä natriumkloridiliuosta lisätään seokseen jäähdyttäen sitä samanaikaisesti jäiden avulla, ja seos uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivatan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöidään tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväskromatografian avulla otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi (yhdiste nro 3-1).

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samalla menetelmällä kuin esimerkki 3.

Cis-5-tert-butoksikarbonyyli-2-(2-hydroksietyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 3-2)

Trans-5-tert-butoksikarbonyyli-2-(3-hydroksipropyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 3-3)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-3-(2-hydroksietyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 3-4)

Esimerkki 4

Trans-2-asetyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-1)

Trifenyylifosfiinin (391 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli THF:ssä (3 ml), lisättiin atsodikarboksyylihapon dietyyliesteriä (260 mg) THF:ään (1 ml) liuotettuna, -15 - -10 oC:ssa, typpikehän alla. Seokseen lisättiin -20 - -15 °C:ssa trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-hydroksimetyylitetrahydrotiofeeniä (yhdiste nro 1-1, 150 mg) sekä tioetikkahappoa (114 mg) THF:ään (2 ml) liuotettuna, ja seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan -20 °C:ssa ja yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografian avulla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 4-1) saamiseksi (169 mg, 82 %).

IR (filmi, cm^{-1}): 2976, 1726, 1696, 1367, 1153.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 4.

Cis-2-asetyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-2)
IR (filmi, cm^{-1}): 2976, 1726, 1695, 1367, 1276, 1152.

Trans-2-asetyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyyli-2-metyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-3)
IR (filmi), cm^{-1}): 2976, 2928, 1727, 1696, 1455, 1368, 1256, 1154, 625.

Trans-3-asetyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyylitetra-

hydrotiofeeni (yhdiste nro 4-4)
IR (filmi, cm^{-1}): 2977, 2932, 1726, 1694, 1477, 1455, 1392, 1368, 1255, 1151, 848, 626.

Trans-2-asetyylitiometyyli-5-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-5)
Sulamispiste 52,7 - 53,5 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti).
IR (KBr, cm^{-1}): 2978, 2940, 1726, 1692, 1367, 1223, 1152, 624.

Cis-2-asetyylitiometyyli-5-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-6)
IR (filmi, cm^{-1}): 2977, 2932, 1728, 1694, 1478, 1454, 1393, 1368, 1352, 1258, 1150, 957, 734, 627.

2-(2-asetyylitioetyyli)-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-7)
IR (filmi, cm^{-1}): 2976, 2931, 1726, 1693, 1454, 1392, 1367, 1258, 1152, 954, 847, 755.

Trans-2-(2-asetyylitioetyyli)-5-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-8)

Cis-2-(2-asetyylitioetyyli)-5-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-9)

Trans-2-(3-asetyylitiopropyyli)-5-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste no 4-10)

Trans-3-(2-asetyylitioetyyli)-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-11)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-propanoyylitiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-12)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-bentsyylitiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-13)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-(4-metyylibentsoyyli)tiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-14)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-(4-metoksibentsoyyli)tiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-15)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-(4-klooribentsoyyli)tiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste 4-16)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-bentsyylitiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-17)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-(4-metyylibentsyyli)tiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-18)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-(4-metoksibentsyyli)tiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-19)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-(4-klooribentsyyli)tiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 4-20)

Trans-4-tert-butoksikarbonyyli-2-fenyyliasetyylitiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste no 4-21)

Esimerkki 5

(2R)-2-asetyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste no 5-1)

1) Tert-butyyli-(4S)-5-kloori-4-hydroksi-2-hydroksimetyylipentanoaatin (10,0 g) ja trietyyliamiinin (12,7 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli metyleenikloridissa (100 ml), lisättiin pisaroittain mesyylikloridia (11,5 g) samalla jäähdyttäen jäiden avulla, ja seosta sekoitettiin 20 minuutin ajan. Seos väkevöitiin tyhjössä. Vettä lisättiin jäännökseen, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä

ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös liuotettiin bentseeniin (130 ml), ja liuokseen lisättiin 1,8-diatsabisyklo/5.4.0./undek-7-eeniä (7,0 g). Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Vettä lisättiin seokseen, ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla tert-butyyli-(4S)-5-kloori-4-mesyylioksi-2-metyleenipentanoaatin (11,1 g, 89 %) saamiseksi.

$/\alpha/_D^{20}$ -1,6^0 (c=1,0, kloroformi). IR (filmi, cm^{-1}): 2978, 2938, 1707, 1633, 1367, 1255, 1175, 960, 916, 849, 798.

2) Tert-butyyli-(4S)-5-kloori-4-mesyylioksi-2-metyleenipentanoaatin (5,0 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli dimetyyliformamidissa (80 ml), lisättiin natriumvetysulfidin hydraattia (4,0 g) jäähdyttäen samalla jäiden avulla, ja seosta sekoitettiin 3,5 tunnin ajan. Seokseen lisättiin vettä, ja sitä uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Kaliumtioasetaattia (2,9 g) lisättiin öljymäiseen jäännökseen, joka oli liuotettu etanoliin (60 ml), ja seosta palautusjäähdytettiin 10 minuutin ajan. Seokseen lisättiin vettä, ja seosta uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 5-1) (1,5 g, 32 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 2976, 2932, 1726, 1694, 1456, 1392, 1368, 1278, 1153, 957, 847.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samalla menetelmällä

kuin esimerkki 5.

(2R)-2-bentsoyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 5-2)
IR (filmi, cm^{-1}): 2977, 2932, 1726, 1665, 1581, 1448, 1368, 1207, 1152, 912, 846, 774, 689, 648.

2-asetyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 5-3)
IR (filmi, cm^{-1}): 2977, 2932, 1726, 1693, 1455, 1392, 1367, 1278, 1255, 1152, 957, 847, 626.

(2S)-2-asetyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 5-4)
IR (filmi, cm^{-1}): 2953, 2878, 1731, 1666, 1449, 1207, 1025, 1000, 912, 689.

2-asetyylitiometyyli-4-isopropoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 5-5)
IR (filmi, cm^{-1}): 2979, 2935, 1727, 1692, 1454, 1373, 1271, 1179, 1134, 1107, 956, 909.

(2R)-2-asetyylitiometyyli-4-isopropoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 5-6)
IR (filmi, cm^{-1}): 2979, 2935, 1729, 1693, 1454, 1373, 1272, 1179, 1107, 956, 909, 824, 700.

2-asetyylitiometyyli-4-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 5-7)
IR (filmi, cm^{-1}): 2980, 2934, 1731, 1693, 1444, 1371, 1353, 1179, 1134, 1032, 957, 862.

2-asetyylitiometyyli-4-metoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 5-8)
IR (filmi, cm^{-1}): 2950, 1735, 1690, 1435, 1356, 1272, 1170, 1134, 957, 626.

Esimerkki 6

Trans-2-asetyylimetyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-1)

Trans-2-asetyylitiometyyli-4-tert-butoksikarbonyylitetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 4-1, 130 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli metyleenikloridissa (2 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (1 ml), ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos väkevöitiin tyhjössä, ja öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 6-1) saamiseksi (112 mg, kvantitatiivinen saanto) valkoisena jauheena.

IR (KBr, cm^{-1}) : 2926, 1691, 1431, 1295, 1134.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 6.

Cis-2-asetyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-2)
IR (KBr, cm^{-1}): 2917, 1695, 1291, 1134, 958.

Trans-2-asetyylitiometyyli-4-karboksi-2-metyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-3)
Sulamispiste 90,5 - 94,5 °C. IR (KBr,cm^{-1}): 2927, 1691, 1423, 1291, 1239, 1224, 1130, 960, 624.

Trans-3-asetyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-4)
Sulamispiste 73,9 - 75,8 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti).
IR (KBr, cm-$^{-1}$): 2937, 1692, 1421, 1292, 1260, 1141, 945, 633.

Trans-2-asetyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-5)
Sulamispiste 58.8 - 60.0 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti).
IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 1693, 1417, 1309, 1243, 1133, 625.

Cis-2-asetyylitiometyyli-5-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-6)
Sulamispiste 61,8 - 62,8 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti).
IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 1689, 1451, 1417, 1298, 1239, 1136, 961, 629.

(2R)-2-asetyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-7)
IR (KBr, cm^{-1}): 1690, 1421, 1353, 1287, 1245, 1136, 1105, 956, 756, 688, 627.

(2R)-2-bentsoyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-8)
IR (KBr, cm^{-1}): 1699, 1660, 1580, 1417, 1278, 1210, 1175, 921, 774, 689, 647.

(2S)-2-asetyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste no 6-9)
IR (KBr, cm^{-1}): 2928, 1690, 1425, 1354, 1288, 1137, 959, 630.

2-(2-asetyylitioetyyli)-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 6-10)
IR (filmi, cm^{-1}): 2929, 1692, 1422, 1355, 1268, 1132, 949.

Esimerkki 7
Trans-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-1)

Trans-2-asetyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeniä (yhdiste nro 6-1, 50 mg) liuotettiin 1-normaaliseen ammoniakin vesiliuokseen (2 ml), ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huuoneenlämpötilassa. Samalla jäiden avulla jäähdyttäen reaktioseos tehtiin happameksi 1-normaalisella suolahapolla. Seokseen lisättiin kyllästettyä natriumkloridiliuosta, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin

tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeeli-pylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 7-1, 35 mg, 85 %) saamiseksi.

Sulamispiste 57,3 - 58,7 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti). IR (KBr, cm^{-1}): 2523, 1698, 1450, 1414, 1331, 1299, 1269, 1234, 1201, 910, 788, 688.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samalla menetelmällä kuin esimerkki 7.

Cis-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-2)
Sulamispiste 67,8 - 69,0 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti). IR (KBr, cm^{-1}): 2597, 1698, 1423, 1340, 1275, 1248, 1196, 942, 689.

Trans-4-karboksi-2-merkaptometyyli-2-metyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-3)
Sulamispiste 73,3 - 74,2 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 1699, 1422, 1264, 1210, 1110, 650.

Trans-4-karboksi-3-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-4)
Sulamispiste 41,5 - 46,2 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti). IR (KBr, cm^{-1}): 2922, 1712, 1426, 1294, 1257, 1214, 1190, 935, 681.

Trans-5-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-5)
Sulamispiste 55,0 - 57,5 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti). IR (KBr, cm^{-1}): 2942, 2533, 1690, 1449, 1310, 1229, 902, 680.

Cis-5-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-6)
IR (filmi, cm^{-1}): 2932, 2557, 1714, 1442, 1417, 1300, 1240, 686.

(2R)-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-7)

(2S)-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-8)

4-karboksi-2-(2-merkaptoetyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-9)
IR (filmi, cm^{-1}): 2929, 1698, 1424, 1275, 934.

(2R)-4-tert-butoksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-10)
IR (filmi, cm^{-1}): 2975, 2931, 2555, 1723, 1476, 1455, 1391, 1367, 1277, 1152, 846.

(2R,4R)-4-bentsyylioksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-11)
IR (filmi, cm^{-1}): 2939, 1732, 1497, 1454, 1166, 737, 698.

Esimerkki 8
Trans-4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 8-1)

Cis-4-(1-merkapto-1-metyylietyyli)-2-merkaptometyyli-4-butanolidin (1,1 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli THF:ssä (4 ml), lisättiin 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta (5,2 ml), ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Reaktioseos tehtiin happameksi 1-normaalisella kloorivetyhapolla, ja seosta uutettiin etyyliaseteetilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 8-1) saamiseksi kvantitatiivisesti.

Sulamispiste 97,0 - 98,3 ^{o}C (n-heksaani). IR (KBr, cm^{-1}): 2948, 2888, 2635, 1697, 1451, 1261, 942.

Seuraava yhdiste voidaan valmistaa samalla menetelmällä kuin

esimerkki 8.

Cis-4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 8-2)
IR (KBr, cm^{-1}): 3029, 2971, 2551, 1708, 1455, 1417, 1365, 1276, 918, 674.

Esimerkki 9
(1R,5R)-3,6-ditia-2-oksobisyklo/3.2.1./oktaani (yhdiste nro 9-1) ja N-sukkinimidyyli-(2R,4R)-2-merkaptometyyli-tetrahydrotiofeeni-4-karboksilaatti (yhdiste nro 9-2)

(2R)-4-karboksi-2-merkaptometyyli-tetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 7-7, 14,9 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli metyleenikloridissa (1600 ml), lisättiin N-hydroksisukkinimidiä (10,6 g) ja N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (19,0 g) typpikehän alla, ja seosta sekoitettiin yön ajan huoneenlämpötilassa. Suodattamalla suoritetun liukenemattoman aineen poistamisen jälkeen suodos väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen, yhdisteen nro 9-1 (5,3 g, 40 %), ja otsikon mukaisen yhdisteen, yhdisteen nro 9-2 (10,0 g, 43 %) saamiseksi.

Yhdiste nro 9-1:
IR (KBr, cm^{-1}): 2944, 1662, 1432, 1309, 1268, 1218, 1134, 1041, 982, 901, 886, 826, 723.

Yhdiste nro 9-2:
IR (KBr, cm^{-1}): 2941, 2570, 1809, 1781, 1736, 1440, 1428, 1372, 1294, 1207, 1093, 1060, 992, 942.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa samalla menetelmällä kuin esimerkki 9.

(1S,5S)-3,6-ditia-2-oksobisyklo/3.2.1/oktaani (yhdiste nro 9-3).
Sulamispiste 57,0 - 58,9 ^{o}C (bentseeni - n-heksaani).

$/\alpha/_D^{20}$ -181,8° (c=0,5, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 2944, 2910, 1662, 1432, 1309, 1268, 1218, 1134, 1060, 1041, 982, 826.

N-sukkinimidyyli-(2S,4S)-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni-4-karboksilaatti (yhdiste nro 9-4).

Esimerkki 10

(2R,4R)-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 10-1)

N-sukkinimidyyli-(2R,4R)-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni-4-karboksilaatin (yhdiste nro 9-2, 10,0 g) sekoitettuun liuokseen metanolissa (200 ml) lisättiin, samanaikaisesti jäillä jäähdyttäen, 2-normaalista natriumhydroksidiliuosta (200 ml), ja seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan. Seos pestiin dietyylieetterillä. Vesikerros tehtiin happameksi 2-normaalisella kloorivetyhapolla, ja sitä uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen, yhdiste nro 10-1, (5,8 g, 90 %) saamiseksi.

Yhdiste nro 10-1:
Sulamispiste 54,3 - 55.9 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti). $/\alpha/_D^{20}$ -131,2° (c=0,5, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 2917, 2670, 2558, 1689, 1416, 1287, 1245, 1217, 942, 687.

Seuraava yhdiste voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 10.

(2S,4S)-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 10-2)
Sulamispiste 54,5 - 56,0 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti-dietyylieetteri). IR (KBr, cm^{-1}): 3020, 2916, 2556, 1690, 1457, 1417, 1287, 1217, 1167, 944.

Esimerkki 11
(2R,4S)-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 11-1)

(1R,5R)-3,6-ditia-2-oksobisyklo/3.2.1/oktaanin (yhdiste nro 9-1, 0,22g) sekoitettuun liuokseen, joka oli THF:ssä (10 ml), lisättiin 1-normaalista natriumhydroksidia (5 ml) huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Reaktioseos pestiin dietyylieetterillä, ja vesikerros tehtiin happameksi 2-normaalisella kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 11-1, 0,22 g, 90 %) saamiseksi.

Sulamispiste 64,5 - 65,7 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti). $/\alpha/_D^{20}$ -16,9° (c=0,5, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 2543, 1688, 1432, 1416, 1284, 1219, 1192, 945, 684, 674.

Seuraava yhdiste voidaan valmistaa samalla menetelmällä kuin esimerkki 11.

(2S,4R)-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (nro 11-2)
Sulamispiste 62,0 - 63,8 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti). $/\alpha/_D^{20}$ +11,8 (c=0,5, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 2929, 2544, 1687, 1416, 1283, 1220, 1192, 944.

Esimerkki 12
Trans-4-etoksikarbonyyli-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)-tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 12-1)

Trans-4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 8-1, 50 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli etanolissa (3 ml), lisättiin yksi pisara väkevöityä rikkihappoa typpikehän alla, ja seosta sekoitettiin 1,5

tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos tehtiin heikosti alkaliseksi natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 12-1, 53 mg) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 2973, 2933, 2546, 1731, 1367, 1179.

Seuraava yhdiste voidaan valmistaa samalla menetelmällä kuin esimerkki 12.

(2R,4R)-4-etoksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 12-2)
$[\alpha]_D^{20}$ -113,1° (c=1,0, kloroformi). IR (filmi cm^{-1}): 2978, 2935, 2559, 1731, 1445, 1371, 1181, 1032.

Esimerkki 13
Trans-2-(1-asetyylitio-1-metyylietyyli)-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 13-1)

Trans-4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeeniä (yhdiste nro 8-1, 50 mg) liuotettiin etikkahappoanhydridin (1 ml) ja pyridiinin (1 ml) seokseen, ja seosta sekoitettiin yön ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin, ja öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 13-1, 43 mg, 72 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 2968, 2936, 1709, 1688, 1109.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 13.

(2R,4R)-2-asetyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 13-2)
Sulamispiste 76,6 - 77,6 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti).

IR (KBr, cm^{-1}): 2936, 1688, 1455, 1420, 1354, 1286, 1137, 1106, 959, 628.

(2R,4R)-4-karboksi-2-pivaloyylitiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 13-3)

Esimerkki 14

(2R,4R)-2-asetyylitiometyyli-4-bentsyylioksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 14-1)

(2R, 4R)-2-asetyylitiometyyli-4-karboksitetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 13-2, 0,18 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli dimetyyliformamidissa (4 ml), lisättiin bentsyylibromidia, dimetyyliformamidiin (4 ml) liuotettuna, sekä di-isopropyyliamiinia (214 µl), ja seosta sekoitettiin yön ajan. Seokseen lisättiin vettä, ja seosta uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 14-1, 0,18 g, 71 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 2939, 1733, 1692, 1455, 1353, 1168, 1134, 957, 698, 626.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 14.

(2R,4R)-2-asetyylitiometyyli-4-(4-metyylibentsyylioksikarbonyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 14-2)

(2R,4R)-2-asetyylitiometyyli-4-(4-metoksibentsyylioksikarbonyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 14-3)

(2R,4R)-2-asetyylitiometyyli-4-(4-klooribentsyylioksikarbonyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 14-4)

(2R,4R)-2-asetyylitiometyyli-4-(4-etoksikarbonyylibentsyyli-oksikarbonyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 14-5)

Esimerkki 15
Trans-4-etoksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 15-1)

Cis-2,4-bis(merkaptometyyli)-4-butanolidin (600 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli THF:ssä (20 ml), lisättiin 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta (3,4 ml), ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos tehtiin happameksi 2-normaalisella kloorivetyhapolla, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä trans-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeenin saamiseksi.

Raaka tuote liuotettiin etanoliin, ja liuokseen lisättiin yksi pisara väkevöityä rikkihappoa. Seosta palautusjäähdytettiin 2,5 tunnin ajan. Reaktioseoksen jäähdyttämisen jälkeen seos tehtiin heikosti alkaliseksi natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 15-1, 480 mg, 69 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 2978, 2935, 2559, 1731, 1444, 1371, 1349, 1282, 1182, 1032, 862, 692.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 15.

Cis-4-etoksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 15-2) trans-2,4-bis(merkaptometyyli)-4-butanolidi

IR (filmi, cm^{-1}): 2977, 2931, 2559, 1734, 1452, 1371, 1348, 1271, 1176, 1096, 1033, 859, 694.

Trans-4-etoksikarbonyyli-2-merkaptometyyli-3-metyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 15-3) cis-2,4-bis(merkaptometyyli)-3-metyyli-4-butanolidi
IR (filmi, cm^{-1}): 2969, 2555, 1729, 1447, 1372, 1268, 1179, 1031, 860.

Esimerkki 16
Trans-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 7-1): Toinen synteesimenetelmä

Trans-4-etoksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 15-1., 420 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli THF:ssä (28 ml) lisättiin 1-normaalista litiumhydroksidiliuosta (4,1 ml), ja seosta sekoitettiin 1,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin vettä, ja seosta pestiin etyyliasetaatilla. Vesikerrros tehtiin happameksi laimealla kloorivetyhapolla, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaanista kerrosta pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, se kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 7-1, 254 mg, 70 %) saamiseksi. Fysikaaliset tulokset olivat yhtäläiset esimerkissä 7 saadun tuotteen kanssa.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkissä 16.

Cis-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste 7-2)
Fysikaaliset tiedot olivat yhtäläiset esimerkissä 7 saadun tuotteen kanssa.

Trans-4-karboksi-2-merkaptometyyli-3-metyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 16-1)
Sulamispiste 70,3 - 71,4 °C (di-isopropyylieetteri-n-heksaani). IR (KBr, cm^{-1}): 2965, 1692, 1418, 1284, 1225, 1198, 930, 746, 686, 527.

Esimerkki 17
Trans-4-karboksi-5-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 17-1)

1) 5-etoksikarbonyyli-2,3-dihydrotiofeenin (500 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli dimetyyliformamidissa (3 ml), lisättiin natriumsyanidia (187 mg) typpikehän alla, ja seosta sekoitettiin 2 päivän ajan huoneenlämpötilassa. Vettä lisättiin seokseen, ja seosta uutettiin dietyylietterillä. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla trans-4-syano-5-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeenin (130 mg, 24 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 2983, 2941, 2245, 1732, 1444, 1371, 1346, 1298, 1208, 1179, 1025.

2) Typpikehän alla liuotettiin litiumbromidia (208 mg) sekä natriumboorihydridiä (50 mg) etanolissa (3 ml), ja seosta sekoitettiin 45 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Samalla jäiden avulla jäähdyttäen liuokseen lisättiin trans-4-syano-5-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeniä (122 mg) etanoliin liuotettuna (2 ml), ja seosta sekoitettiin yön ajan. Seokseen lisättiin, samalla jäillä jäähdyttäen, ammoniumkloridin vesiliuos, ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, se kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla trans-4-syano-5-hydroksimetyylitetrahydrotiofeenin (90 mg, 95 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 3419, 2940, 2871, 2243, 1442, 1384, 1264, 1131, 1057, 1024, 839.

3) Trans-4-syano-5-hydroksimetyylitetrahydrotiofeenin (78 mg) ja trifenyylifosfiinin (283 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli THF:ssä (3 ml), lisättiin pisaroittain, samalla jäillä jäähdyttäen, dietyyliatsodikarboksilaattia (188 mg) THF:ään (1,2 ml) liuotettuna sekä tioetikkahappoa (82 mg) THF:ään (1,2 ml) liuotettuna, ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Seokseen lisättiin kyllästettyä natrium-bikarbonaattiliuosta, ja sitä uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografian avulla trans-5-asetyyli-tiometyyli-4-syanotetrahydrotiofeenin (94 mg, 86 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 2940, 2868, 2242, 1693, 1443, 1355, 1254, 1133, 956, 712, 625.

4) Trans-5-asetyylitiometyyli-4-syanotetrahydrotiofeeniä (65 mg) liuotettiin väkevöityyn kloorivetyhappoon (1 ml), ja liuosta palautusjäähdytettiin 10 minuutin ajan. Jäillä suoritetun jäähdyttämisen jälkeen seokseen lisättiin natriumkloridiliuosta, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevötiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikonmukaisen yhdisteen (yhdiste nro 17-1, 12 mg, 21 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 2934, 2554, 1698, 1417, 1300, 1126, 1063, 936, 858.

Esimerkki 18
Trans-4-etoksikarbonyyli-2-metyylitiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 18-1)

Diatsometaanin (10 molaarista ekvivalenttia) dietyylieetteriliuos lisättiin trans-4-etoksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeniin (yhdiste nro 15-1, 549 mg), ja seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos väkevöitiin tyhjössä, ja öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 18-1, 407 mg, 69 %) saamiseksi.

IR (filmi, cm^{-1}): 1731, 1371, 1281, 1186, 1031.

Esimerkki 19
Trans-4-karboksi-2-metyylitiometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 19-1)

Trans-4-etoksikarbonyyli-2-metyylitiometyylitetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 18-1, 307 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli metanolissa (10 ml), lisättiin typpikehän alla 1-normaalista natriumhydroksidiliuosta (2,8 ml), ja seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos tehtiin happameksi 1-normaalisella kloorivetyhapolla, ja seos väkevöitiin tyhjössä. Vettä sisältävään jäännökseen lisättiin natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 19-1, 260 mg, 85 %) saamiseksi.

Sulamispiste 74,8 - 76,0 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti)
IR (KBr, cm^{-1}): 2956, 1698, 1427, 1273, 1252, 932.

Esimerkki 20
(2R,4R)-4-(N,N-dimetyylikarbamoyyli)-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 20-1)

N-sukkinimidyyli-(2R,4R)-2-merkaptometyyli-tetrahydrotiofeeni-4-karboksilaatin (yhdiste nro 9-2, 204 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli kuivassa THF:ssä (4 ml), lisättiin samalla jäiden avulla jäähdyttäen 40-prosenttista dimetyyliamiinin vesiliuosta (0,14 ml), ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos tehtiin happameksi 1-normaalisella kloorivetyhapolla, ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 20-1, 17 mg, 11 %) saamiseksi.

Sulamispiste 41,8 - 44,4 °C. $/\alpha/_D^{20}$ -93,8° (c=0,12, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 2927, 2528, 1621, 1493, 1416, 1252, 1120, 936, 700.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 20.

(2R,4R)-4-karbamoyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 20-2)
Sulamispiste 96,6 - 98,1 °C (n-heksaani - etyyliasetaatti). $/\alpha/^{D20}$ -103,2° (c=0,32, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 3374, 3210, 2946, 2927, 1640, 1418, 1269, 1129, 960, 737, 712, 657, 626.

(2R,4R)-N-/2-(4-imidatsoyyli)etyyli/-2-merkaptometyyli-4-tetrahydrotiofeenikarboksamidi (yhdiste nro 20-3)
Sulamispiste 129,1 - 135,2 °C. $/\alpha/_D^{20}$ -71,7° (c=0,28, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 3186, 3017, 2928, 1652, 1567, 1449, 1086, 981, 818, 622.

(2R,4R)-N-(5-tert-butoksikarbonyyliaminopentyyli)-2-merkaptometyyli-4-tetrahydrotiofeenikarboksamidi (yhdiste nro 20-4)
Sulamispiste 67.8 - 71.0 °C: $/\alpha/_D^{20}$ -58,7° (c=0,1, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 3344, 2939, 2854, 1684, 1644, 1530, 1453, 1367, 1277, 1250, 1166, 670.

(2R,4R)-N-(5-karboksipentyyli)-2-merkaptometyyli-4-tetrahydrotiofeenikarboksamidi (yhdiste nro 20-5)
Sulamispiste 65,6 - 68,2 °C. $/\alpha/_D^{20}$ -70,5° (c=0,33, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 3301, 2930, 2863, 1705, 1638, 1543, 1437, 1411, 1293, 1265, 1211, 946, 657.

(2R,4R)-N-(5-hydroksipentyyli)-2-merkaptometyyli-4-tetrahydrotiofeenikarboksamidi (yhdiste nro 20-6)
Sulamispiste 59,1 - 60,6 °C. $/\alpha/_D^{20}$ -77,9° (c=0,29, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 3291, 2939, 2861, 1638, 1546, 1456, 1362, 1294, 1229, 1070, 662.

(2R,4R)-N-(5-metyyliaminopentyyli)-2-merkaptometyyli-4-tetrahydrotiofeenikarboksamidi (yhdiste nro 20-7)

(2R,4R)-N-(5-bentsyylioksikarbonyyliaminopentyyli)-2-merkaptometyyli-4-tetrahydrotiofeenikarboksamidi (yhdiste nro 20-8)

Esimerkki 21

(2R,4R)-(5-aminopentyyli)-2-merkaptometyyli-4-tetrahydrotiofeenikarboksamidin hydrokloridi (yhdiste nro 21-1)

(2R,4R)-N-(5-tert-butoksikarbonyyliaminopentyyli)-2-merkaptometyyli-4-tetrahydrotiofeenikarboksamidia (yhdiste nro 20-4, 35 mg) lisättiin kloorivedyn 2,3-normaaliseen etyyliasetaattiliuokseen (3 ml), ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos väkevöitiin tyhjössä, ja öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 21-1, 11,3 mg, 39 %) saamiseksi.

$/\alpha/_D^{20}$ -32,6° (c=0,1, metanoli). IR (KBr, cm^{-1}): 3313, 2934, 2645, 2552, 2035, 1646, 1548, 1455, 1436, 1298, 1213, 675.

Esimerkki 22

Trans-4-karboksi-2-(1-fenyyliasetyylitio-1-metyylietyyli)-tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 22-1)

Trans-4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 8-1, 87 mg) sekoitettuun liuokseen, joka oli pyridiinissä (1,5 ml), lisättiin typpikehän alla fenyyliasetyylikloridia (85 mg), joka oli liuotettu metyleenikloridiin (1 ml), ja seos lämmitettiin 90 °C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja 1-normaalista kloorivetyhappoa, ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 22-1, 6 mg, 4,4 %) saamiseksi.

Sulamispiste 67 - 73 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3027, 2968, 2679, 1720, 1698, 1670, 1454, 1415, 1250, 1116, 1021, 716, 704.

Esimerkki 23

Trans-2-bentsoyylitiometyyli-4-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 23-1)

Trans-4-etoksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 15-1, 60 mg) ja trietyyliamiinin (42 µl) sekoitettuun liuokseen, joka oli metyleenikloridissa (2 ml), lisättiin bentsoyylikloridia (43 mg) metyleenikloridiin (1 ml) liuotettuna, samalla jäähdyttäen jäiden avulla. Seosta sekoitettiin 10 minuutin ajan, ja se väkevöitiin tyhjössä. Jäännökseen lisättiin 0,1-normaalista kloorivetyhappoa, ja jäännöstä uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeeli-

pylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi (yhdiste nro 23-1, 77 mg, 86 %).

IR (filmi, cm^{-1}): 2979, 2936, 1731, 1666, 1448, 1371, 1207, 911, 689.

Esimerkki 24

(+)-trans-4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 24-1) ja (-)-trans-4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 24-2)

1) Trans-4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 8-1, 2,9 g) sekoitettuun liuokseen, joka oli etyyliasetaatissa (50 ml), lisättiin R-(+)-naftyylietyyliamiinia (1,2 g). Erotetut kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin kanssa. Kiteet lisättiin 1-normaaliseen kloorivetyhappoon, ja niitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla (+)-yhdisteen (yhdiste nro 24-1, 14 mg, 0,5 %) saamiseksi.

Sulamispiste 75,9 - 77,6 °C. $/\alpha/_D^{20}$ +83,7° (c=0,1, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 2968, 2547, 1701, 1453, 1415, 1365, 1258, 1200, 942.

2) Valmistustavalla 1) saatuun ensimmäiseen suodokseen lisättiin 1-normaalista kloorivetyhappoa. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, ja se väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös liuotettiin etyyliasetaattissa (30 ml), ja liuokseen lisättiin S-(-)-naftyylietyyliamiinia (930 mg). Erotetut kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin kanssa. Kiteet lisättiin 1-normaaliseen kloorivetyhappoon, ja niitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, se kuivattiin vedettömän

natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla (-)-yhdisteen (yhdiste nro 24-2, 16 mg, 0,6 %) saamiseksi.

Sulamispiste 77,6 - 79,0 °C. $/\alpha/_D^{20}$ -96,6° (c=0,1, kloroformi). IR (KBr, cm^{-1}): 2967, 2935, 2741, 2637, 2547, 1701, 1453, 1415, 1365, 1258.

Esimerkki 25

Trans-2-bentsyylitiometyyli-4-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 25-1)

Trans-4-etoksikarbonyyli-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeenin (yhdiste nro 15-1, 0,3 g) sekoitettuun liuokseen, joka on etanolissa, lisätään natriumetoksidia (0,11 g) typpikehän alla ja jäillä jäähdyttäen, ja seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan. Seokseen lisätään bentsyylibromidia (0,28 g), joka on liuotettu etanoliin (1 ml), ja seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan, samalla jäillä jäähdyttäen, ja yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Rektioseokseen lisätään bentseeniä. Orgaaninen kerros pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöidään tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväskromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen (yhdiste nro 25-1) saamiseksi.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa samalla menetelmällä kuin esimerkki 25.

Trans-2-(4-etoksikarbonyylibentsyylitiometyyli)-4-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 25-2)

Trans-2-trityylitiometyyli-4-etoksikarbonyylitetrahydrotiofeeni (yhdiste nro 25-3)

Farmakologinen koe

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden tymuliinin

kaltaisia aktiivisuuksia tutkittiin muuntaen J.F. Bach et al:n (Bull. Inst. Pasteur. 76, 325 (1978)) raportoimaa menetelmää.

(Kokeellinen menetelmä)
C57BL/6-kannan koiraspuolisen hiiren (10 viikon ikäinen, 4 hiirtä ryhmässä) kateenkorva poistettiin. Noin kahden viikon kuluttua hiiren perna uutettiin, ja valmistettiin pernasolususpensio (1 x 10^8 solua/ml Hankin liuoksessa). 100 µl:n suuruiseen solususpensioerään lisät-tiin 100 µl Hankin liuosta, liuottaen koeyhdistettä ja sinkkikloridia moolisuhteessa 1:1. 30 minuutin mittaisen, 37 °C:ssa suoritetun inkuboinnin jälkeen lisättiin 50 µl atsatiopuriinia (50 µg/ml Hankin liuoksessa), ja seosta inkuboitiin edelleen 60 minuutin ajan samassa lämpötilassa. Seokseen lisättiin 50 µl lampaan punasoluja (1 x 10^8 solua/ml Hankin liuosta), ja seosta sekoitettiin. Seosta inkuboitiin 4 °C:ssa yön ajan. Varovaisen sekoittamisen jälkeen mitattiin E-keräsiä (rosetteja, E-RFC) muodostavat solut. Aktiivisena kontrollina käytettiin tymuliinin ja sinkkikloridin liuosta, joka oli liuotettu Hankin liuokseen konsentraationa 1 x 10^{-14} moolia ja moolisuhteessa 1:1, ja sitä käsiteltiin samalla tavalla kuin koeyhdistettä kussakin tapauksessa.

(Tulos)
Tymuliinin kaltainen aktiivisuus laskettiin seuraavan kaavan avulla.

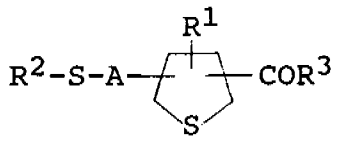
$$\frac{\text{(koeyhdisteen E-RFC) - (kontrollin E-RFC)}}{\text{(aktiivisen kontrollin E-RFC) - (kontrollin E-RFC)}} \times 100\ (\%)$$

Mitattiin esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden, joiden perusrakennetta kaava /XVII/ esittää, tymuliinin kaltaiset aktiivisuudet. Yhdisteet osoittivat erinomaisia aktiivisuuksia. Erityisesti yhdisteet nro 7-1, 8-1, 10-1, 24-1 ja 24-2 osoittivat enemmän muin 50 prosenttia tymuliinin kaltaista aktiivisuutta annoksella, joka oli alhai-

sempi kuin 10^{-10} moolia.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on seuraava kaava (I), ja sen farmaseuttiset suolat



/I/

t u n n e t t u siitä, että R^1 on vety tai alempi alkyyli; R^2 on vety tai tiolin suojaryhmä; R^3 on hydroksi, esteriryhmän tähde tai amidoryhmän tähde; A on suora tai haaroittunut alempi alkyyli ja rikkiatomi sivuketjussa voi olla suoraan liitetty -CO:n kanssa tiolaktonirenkaan muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 21 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että siinä R^1 on vety tai alempi alkyyli; R^2 on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkanoyyli, fenyylin substituoima alempi alkyyli, fenyylikarbonyyli, fenyylin substituoima alempi alkyylikarbonyyli, trityyli tai tetrahydropyranyyli ja mainitun fenyylin substituoiman alemman alkyylin, fenyylikarbonyylin tai fenyylin substituoiman alemman alkyylikarbonyylin fenyylirengas voi olla alemman alkyylin, alemman alkoksin, halogeenin, karboksin tai alemman alkoksikarbonyylin substituoima; R_3 on hydroksi, alempi alkoksi, alempi alkenyylioksi, fenyylin substituoima alempi alkoksi, N-sukkinimidoksi, amino tai alempi alkyyliamino ja mainitun alemman alkyyliaminon alempi alkyyli voi olla imidatsolin, karboksin, aminon, alemman alkyyliaminon, alemman alkoksikarbonyyliaminon, fenyylin substituoiman alkoksikarbonyyliaminon tai hydroksin substituoima ja mainitun fenyylin substituoiman alemman alkoksin fenyylirengas tai fenyylin substituoiman alemman alkoksikarbonyyliaminon fenyylirengas voi olla alemman alkyylin, alemman alkoksin, halogeenin, karboksin tai alemman alkoksikarbonyylin substituoima, ja A on suora tai haaroittunut alempi alkyleeni.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -

t u siitä, että R^1 on vety tai alempi alkyyli; R^2 on vety, alempi alkyyli, alempi alkanoyyli, fenyylin substituoima alempi alkyyli, fenyylikarbonyyli tai fenyylin substituoima alempi alkyylikarbonyyli; R^3 on hydroksi, alempi alkoksi, fenyylin substituoima alempi alkoksi, N-sukkinimidoksi, amino tai alempi alkyyliamino ja mainitun alemman alkyyliaminon alempi alkyyli voi olla imidatsolin, karboksin, aminon, alemman alkoksikarbonyyliaminon tai hydroksin substituoima, ja A on suora tai haaroittunut alempi alkyleeni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on vety tai alempi alkyyli; R^2 on vety ja R^3 on hydroksi tai alempi alkoksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että kumpikin R^1:stä ja R^2:sta on vety ja R^3 on hydroksi.

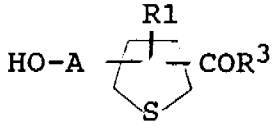
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että A on $-CH_2-$ tai $(CH_3)_2C-$.

7. 4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni.

8. 4-karboksi-2-(1-merkapto-1-metyylietyyli)tetrahydrotiofeeni.

9. (2R,4R)-4-karboksi-2-merkaptometyylitetrahydrotiofeeni.

10. Yhdiste, jolla on seuraava kaava (II), ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat



/II/

t u n n e t t u siitä, että R^1 on vety tai alempi alkyyli; R^3 on hydroksi, esteriryhmän tähde tai amidoryhmän tähde, ja A on suora tai haaroittunut alempi alkyleeni.

11. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suoloja sekä koostumukseen hyväksyttävää farmaseuttista kantaja-ainetta.