



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(45)		
(51)	Kv.1k.4 - Int.cl.4	
	C 07C 149/273, C 07D 333/18	
(21)	Patenttihakemus - Patentansökning	850226
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	17.01.85
(24)	Alkupäivä - Löpdag	17.01.85
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.07.85
(44)	Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.89
(32) (33) (31)	Etu oikeus - Prioritet	
	19.01.84 US 572021	13.07.84 US 630500

(71) Hakija - Sökande

1. SmithKline Beckman Corporation, One Franklin Plaza, Philadelphia, Pa., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Gleason, John Gerald, 125 Dorado Drive, Delran, N.J., USA, (US)
2. Perchonock, Carl David, 421 Wadsworth Avenue, Philadelphia, Pa., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

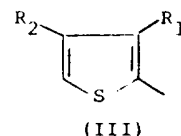
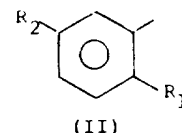
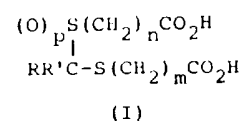
Menetelmä farmakologisesti aktiivisten ditia-alkaanidihappojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva ditiaalkandisyror

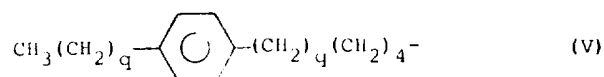
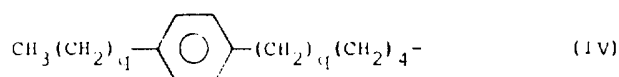
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Chemical Abstracts vol. 89 (1978), 130417,
Chemical Abstracts vol. 85 (1976), 32190h,
Chemical Abstracts vol. 52 (1958), 13862i-13863c

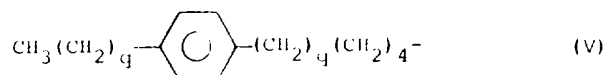
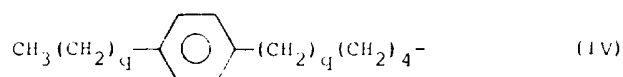
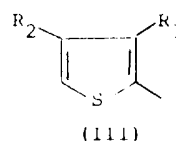
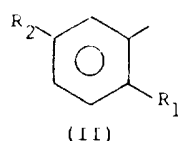
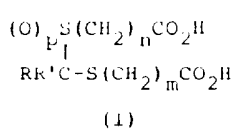
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Yhdisteet, jotka voidaan esittää rakennekaavalla (I), jossa m on 1 tai 2; n on 1, 2 tai 3; R' on vety tai metyyli; ja R on radikaali, jolla on kaava (II) tai (III), joissa kaavoissa R₁ on C₈-C₁₃-alkyyli, C₇-C₁₂-alkoksi, C₇-C₁₂-tioalkyyli, C₁₀-C₁₂-l-alkynyli, 11-dodekynyli, 1-transdodekenyyli, 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)pentoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienyylioksi, fenyyli-C₄-C₁₀-alkyyli, fenyyli-C₃-C₉-alkoksi, trifluorometyyli-C₇-C₁₂-alkyyli, sykloheksyyli-C₄-C₁₀-alkyyli, tai kaava (IV), jossa kumpikin q on 0, 1, 2 tai 3, mutta kummankin q:n summa ei ylitä 3:a, ja R₂ on vety, bromi, kloori, metyyli, trifluorometyyli, hydroksi, metoksi tai nitro; tai R₁ on vety, bromi, kloori, metyyli, trifluorimetyyli, hydroksi, metoksi tai nitro ja R₂ on C₈-C₁₃-alkyyli, C₇-C₁₂-alkoksi, C₇-C₁₂-tioalkyyli, C₁₀-C₁₂-l-alkynyli, 11-dodekynyli, 1-transdodekenyyli, 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)pentoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienyylioksi, fenyyli-C₄-C₁₀-alkyyli, fenyyli-C₃-C₉-alkoksi, trifluorimetyyli-C₇-C₁₂-alkyyli, sykloheksyyli-C₄-C₁₀-alkyyli, tai kaava (V), jossa kumpikin q on 0, 1, 2 tai 3, mutta kummankin q:n summa ei ylitä 3:a, ja p on 0 tai 1 edellyttäen, että R ei ole tiofeeniradikaali ja mikään edellä mainittu R₁ tai R₂ ei ole tioalkyyli, kun p on 1; sekä tämän yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat on todettu leukotrieenejä vastaan vaikuttaviksi aineiksi, ja ne ovat käyttökelpoisia sellaisten sairauksien hoidossa, joissa sairauksissa leukotrieenit ovat tekijänä, kuten astmassa.



(57) Sammandrag

Föreningar representerade av följande strukturformel (I), vari m är 1 eller 2, n är 1, 2 eller 3, R' är väte eller metyl; och R är en radikal med formeln (II) eller (III), vari R_1 är $\text{C}_8\text{--C}_{13}$ -alkyl, $\text{C}_7\text{--C}_{12}$ -alkoxi, $\text{C}_7\text{--C}_{12}$ -tioalkyl, $\text{C}_{10}\text{--C}_{12}$ -l-alkynyl, 11-dodecynyl, 1-trans-dodecenyl, 5-(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)-pentoxi, 2(Z),5(Z)-undecadienyloxi, fenyl- $\text{C}_4\text{--C}_{10}$ -alkyl, fenyl- $\text{C}_3\text{--C}_9$ -alkoxi, trifluormetyl- $\text{C}_7\text{--C}_{12}$ -alkyl, cyklohexyl- $\text{C}_4\text{--C}_{10}$ -alkyl, eller formeln (IV), vari varje q är 0, 1, 2 eller 3, men summan av båda q ej överstiger 3, och R_2 är väte, brom, klor, metyl, trifluormetyl, hydroxi, metoxi eller nitro; eller R_1 är väte, brom, klor, metyl, trifluormetyl, hydroxi, metoxi eller nitro och R_2 är $\text{C}_8\text{--C}_{13}$ -alkyl, $\text{C}_7\text{--C}_{12}$ -alkoxi, $\text{C}_7\text{--C}_{12}$ -tioalkyl, $\text{C}_{10}\text{--C}_{12}$ -l-alkynyl, 11-dodecynyl, 1-transdodecenyl, 5-(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)-pentoxi, 2(Z),5(Z)-undecadienyloxi, fenyl- $\text{C}_4\text{--C}_{10}$ -alkyl, fenyl- $\text{C}_3\text{--C}_9$ -alkoxi, trifluormetyl- $\text{C}_7\text{--C}_{12}$ -alkyl, cyklohexyl- $\text{C}_4\text{--C}_{10}$ -alkyl, eller formeln (V), vari varje q är 0, 1, 2 eller 3, men summan av båda q ej överstiger 3, och p är 0 eller 1, med det förbehållet, att R ej är en tiofenradikal och ingen av R_1 och R_2 ovan är tioalkyl då p är 1, och farmaceutiskt godtagbara salter därav har befunnits vara leukotrienantagonister och användbara vid behandling av sjukdomar, vid vilka leukotriener utgör en faktor, såsom astma.

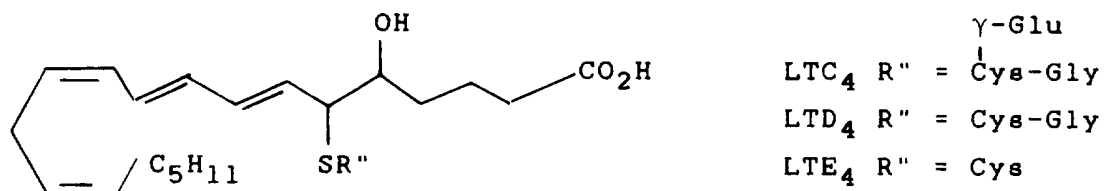


Menetelmä farmakologisesti aktiivisten ditia-alkaanidihappojen valmistamiseksi

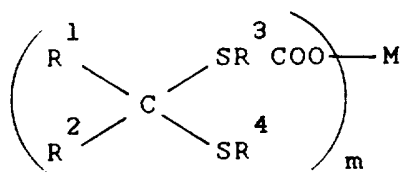
Tämä keksintö koskee menetelmää ditia-alkaanidihappojen valmistamiseksi, jotka toimivat leukotrieeniantagonisteina ja ovat käyttökelpoisia sellaisten sairauksien hoidossa, joissa leukotrieenit ovat tekijänä, kuten astmassa.

"Herkistymisen hitaasti vaikuttavan aineen" (SRS-A) on todettu olevan erittäin mahdollinen keuhkoputkia supistava aine, jota vapautuu pääasiassa syöttösoluista ja basofiileistä antigeenin uhatessa. SRS-A:n on esitetty olevan ihmisen astman pääasiallinen välittäjä. Voimakkaiden keuhkokudokseen kohdistuvien vaikutustensa lisäksi SRS-A tuottaa myös muutoksia ihon läpäisevyyteen ja se saattaa liittyä akuutteihin ihon allergisiin reaktioihin. Lisäksi SRS-A:n on todettu aiheuttavan kammiodien supistumisen vaimentumista ja histamiinin sydänverisuoniin kohdistuvien vaikutusten tehostumista.

Luonnossa esiintyvien leukotrieenien havaitseminen ja niiden sekä SRS-A:n välinen sukulaisuus on lisännyt SRS-A:han sekä muihin arakidonaatin metaboliitteihin kohdistuvaa mielenkiintoa. Kaikki hiirestä, rotasta, marsusta ja ihmisestä peräisin oleva SRS-A on luonnehdittu leukotrieeni- C_4 :n (LTC_4), leukotrieeni- D_4 :n (LTD_4) ja leukotrieeni- E_4 :n (LTE_4) seokseksi, joiden leukotrieenien rakennekaavat on esitetty seuraavassa:



JP-hakemusejulkaisusta 30653/1978 (ref. Chemical Abstracts Vol. 89 (1978), 130417q) tunnetaan yhdisteitä, joilla on kaava



jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, ovat kukin vety, alkyyli, aryyli, alkyyliaryyli, aryylialkyyli, alkenyyli, alkynyyli tai heterosyklinen ryhmä tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa karbonyklisen ryhmän,

R^3 on alkyleeni,

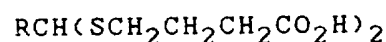
R^4 on alkyyli, aryyli, alkyyliaryyli, aryylialkyyli, alkenyyli, heterosyklinen ryhmä, karbonyklinen ryhmä tai $-R^5 COOR^6$, jossa R^5 on alkyleeni ja R^6 on vety tai yksiarvoisen tai moniarvoisen alkoholin jäännös,

M on litium, natrium, kalium, magnesium, kalsium, barium, alumiini, sinkki tai kaksiarvoinen tina, ja

m on kokonaisluku 1-3.

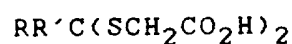
Näitä yhdisteitä käytetään halogeenia sisältävien hartsien stabiloimiseksi.

Julkaisun Chemical Abstracts Vol. 85 (1976), 32190h mukaan on tutkittu aromaattisten merkaptaalien vety-deuterium-vaihtoreaktioita PMR:n ja NMR:n avulla. Tutkittuina yhdisteinä on mainittu yhdisteet, joilla on kaava



jossa R on fenyyli tai 2-tienyyli.

Julkaisusta Chemical Abstracts Vol. 52 (1958), 13862i-13863c tunnetaan metyleeniditiodietikkahappojohdannaisia, joilla on kaava



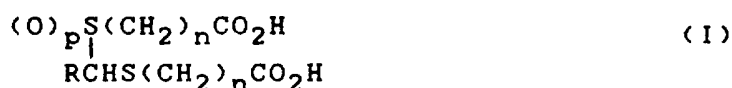
jossa R' on vety ja R on $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$, $5,2\text{-Br}(\text{HO})\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$,

3,4-Br(HO)C₆H₃-, 4-H₂NC₆H₄-, p-CH₃OC₆H₄CH=CH-, 5-nitro-2-furyyli, CH₃(CH₂)₇-, CH₃(CH₂)₁₀- tai CH₃(CH₂)₁₁- tai R on metyyli ja R on CH₃(CH₂)₈-.

Näillä yhdisteillä esitetään olevan mikrobeja ja alkueläimiä tuhoava vaikutus.

Vaikuttamalla LTC₄:n, LTD₄:n ja LTE₄:n tai muiden farmakologisesti aktiivisten välittäjien vaikutusta vastaan pääte-elimessä, kuten ilmatien sileässä lihaksessa, tämän keksinnön mukaisesti valmistetut ditia-alkaanidihapot ja niistä muodostetut farmaseuttiset valmisteet ovat arvokkaita sellisten sairauksien hoidossa, joissa sairauksissa leukotrieenit ovat tekijänä, kuten astmassa.

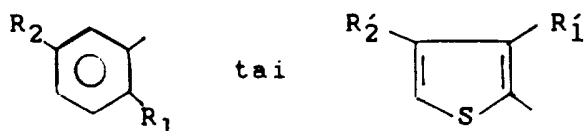
Tämä keksintö koskee näin ollen menetelmää farmakologisesti aktiivisten ditia-alkaanidihappojen valmistamiseksi, joilla on rakennekaava (I):



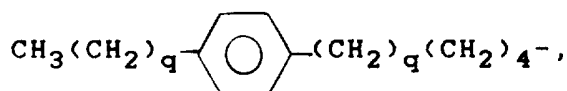
jossa n on 1 tai 2,

p on 0 tai 1,

R on ryhmä



joissa kaavoissa R₁ on C₈-C₁₃-alkyyli, C₇-C₁₂-alkoksi, C₇-C₁₂-tioalkyyli, C₁₀-C₁₂-1-alkynylyli, 11-dodekynylyli, 1-transdodekenyyli, 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)pentoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienyylioksi, fenyyli-C₄-C₁₀-alkyyli, fenyyli-C₃-C₉-alkoksi, trifluorimetyyli-C₇-C₁₂-alkyyli, sykloheksyyli-C₄-C₁₀-alkyyli tai



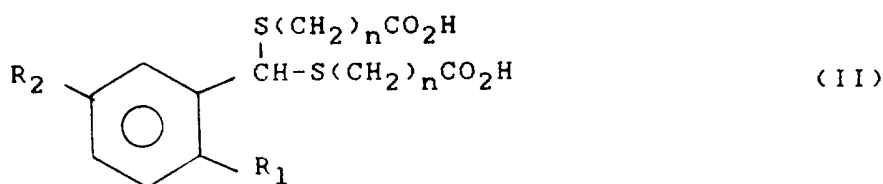
jossa kukin q on 0, 1, 2 tai 3, mutta kummankin q :n summa ei ylitä 3:a, ja R_2 on vety, bromi, trifluorimetyyli, hydroksi, metoksi tai nitro; tai R_1 on vety ja R_2 on C_8 - C_{13} -alkyyli, C_7 - C_{12} -alkoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienyyliseksi tai fenyyli- C_4 - C_{10} -alkyyli,

R_1 on C_8 - C_{13} -alkyyli ja R_2 on vety, tai

R_1 on vety ja R_2 on C_8 - C_{13} -alkyyli

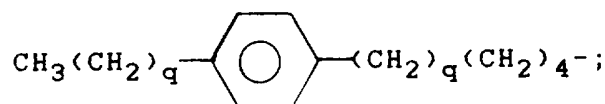
edellyttäen, että R ei ole tiofeeniradikaali ja että mikään edellä olevista ryhmistä R_1 ja R_2 ei ole tioalkyyli p :n ollessa 1, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden erityisen luokan muodostavat substituoidut fenyylidihapon analogit, jossa kaavassa (I) R on fenyyliiradikaali ja joita esittää rakennekaava (II)



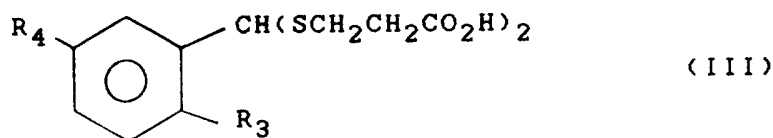
jossa n , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Tämän yhdisteluokan erityisiä jäseniä ovat ne yhdisteet, joita esittää rakennekaava (II), jossa R_1 on C_8 - C_{13} -alkyyli, C_7 - C_{12} -alkoksi, C_7 - C_{12} -tioalkyyli, C_{10} - C_{12} -1-alkynyylili, 11-dodekynyylili, 1-trans-dodekenyyli, 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-pentoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienyyliseksi, fenyyli- C_4 - C_{10} -alkyyli, fenyyli- C_3 - C_9 -alkoksi, trifluorometyyli- C_7 - C_{12} -alkyyli, sykloheksyyli- C_4 - C_{10} -alkyyli, tai

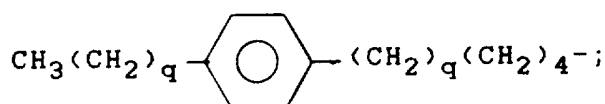


R_2 on vety, bromi, trifluorimetyyli, hydroksi, metoksi tai nitro ja n ja q tarkoittavat samaa kuin edellä.

Näiden yhdisteiden alasukuiseen luokan muodostavat 4,6-ditia-nonaanidihapon johdannaiset, joita esittää seuraava yleinen rakennekaava (III)



jossa R_3 on C_8 - C_{13} -alkyyli, C_7 - C_{12} -alkoksi, C_7 - C_{12} -tioalkyyli, C_{10} - C_{12} -1-alkynylyli, 11-dodekynylyli, 1-trans-dodekynylyli, 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylylfenoksi)-pentoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienylylioksi, fenyyli- C_4 - C_{10} -alkyyli, fenyyli- C_3 - C_9 -alkoksi, trifluorometyyli- C_7 - C_{12} -alkyyli, sykloheksyyli- C_4 - C_{10} -alkyyli, tai



R_4 on vety, bromi, trifluorimetyyli, hydroksi, metoksi tai nitro ja q tarkoittaa samaa kuin edellä.

Esimerkkeinä kaavan (III) mukaisista yhdisteistä, joissa R_4 on vety, ovat seuraavat yhdistelukat:

(A) kun R_3 on alkyyli- α -radikaali, joka sisältää 8-13 hiiliatomia:

- (1) 4,6-ditia-5-(2-dodekyylylfenyyli)nonaanidihappo;
- (2) 4,6-ditia-5-(2-dekyylylfenyyli)nonaanidihappo; ja
- (3) 4,6-ditia-5-(2-oktyylylfenyyli)nonaanidihappo;

(B) kun R_3 on alkoksiradikaali, joka sisältää 7-12 hiiliatomia:

- (1) 4,6-ditia-5-(2-undekyylioksifenyyli)nonaanidihappo; ja
- (2) 4,6-ditia-5-(2-nonyylioksifenyyli)nonaanidihappo;

(C) kun R_3 on tioalkyyli- α -radikaali, joka sisältää 7-12 hiiliatomia, tai 1-alkynylyli- α -radikaali, joka sisältää 10-12 hiiliatomia:

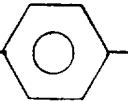
- (1) 4,6-ditia-5-(2-undekyyli¹ti²ofenyyli¹)nonaanidihappo; ja
 (2) 4,6-ditia-5-2-(1-dodekyn-1-yyli¹)fenyyli¹7nonaanidihappo;

(D) kun R_3 on 2(Z),5(Z)-undekadienyylioksisiradikaali:
 4,6-ditia-5-2-(2(Z),5(Z)-undekadienyylioksi¹)fenyyli¹7-nonaanidihappo;

(E) kun R_3 fenyyli- C_4-C_{10} -alkyyli¹radikaali, fenyyli- C_3-C_9 -alkoksisiradikaali tai sykloheksyyli- C_4-C_{10} -alkyyli¹radikaali:

- (1) 4,6-ditia-5-2-(8-fenyylioktyyli¹)fenyyli¹7-nonaanidihappo;
 (2) 4,6-ditia-5-2-(6-fenyyliheksyylioksi¹)fenyyli¹7-nonaanidihappo; ja
 (3) 4,6-ditia-5-2-(8-sykloheksyylioktyyli¹)fenyyli¹7-nonaanidihappo;

(F) kun R_3 on trifluorimetyyli- C_7-C_{12} -alkyyli¹radikaali:
 4,6-ditia-5-2-(12,12,12-trifluorododekyyli¹)fenyyli¹7-nonaanidihappo;

(G) kun R_3 on $CH_3(CH_2)_q$ -- $(CH_2)_q(CH_2)_4$ -radikaali:

4,6-ditia-5-2-(4-(4-butyylifenyyli¹)butyyli¹)fenyyli¹7-nonaanidihappo;

(H) kun R_3 on 11-dodekynyyli:
 4,6-ditia-5-2-(11-dodekynyyli¹)fenyyli¹7nonaanidihappo;

(I) kun R_3 on 1-trans-dodekenyyli:
 4,6-ditia-5-2-(1-trans-dodekenyyli¹)fenyyli¹7nonaanidihappo;
 ja

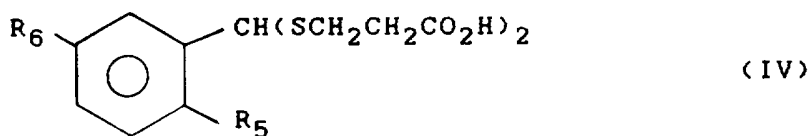
(J) kun R on 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)-pentoksi:
 4,6-ditia-5-2-(5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-pentoksi¹)fenyyli¹7nonaanidihappo.

Esimerkkeinä kaavan (III) mukaisista yhdisteistä, joissa R_3 on bromi, trifluorimetyyli, hydroksi, metoksi tai nitro, ovat seuraavat yhdisteet:

- (A) 4,6-ditia-5-(5-metoksi-2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo;
- (B) 4,6-ditia-5-(5-bromi-2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo;
- (C) 4,6-ditia-5-(5-nitro-2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo;
- (D) 4,6-ditia-5-(5-hydroksi-2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo; ja
- (E) 4,6-ditia-5-(2-(8-fenyylioktyyli)-5-trifluorimetyylifenyyli)nonaanidihappo.

Kaavan (II) mukaisista yhdisteistä lisäesimerkkejä ovat 3,5-ditiaheptaanidihapon johdannaiset, joissa n on 1. Esimerkkinä mainittakoon 3,5-ditia-4-(2-dodekyylifenyyli)heptaanidihappo.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden alasukuisen luokan muodostavat 4,6-ditianonaanidihapon johdannaiset, joita esittää seuraava yleinen rakennekaava (IV)



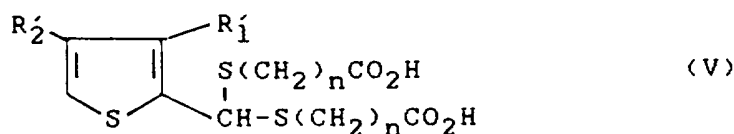
jossa R_5 on vety ja R_6 on C_8 - C_{13} -alkyyli, C_7 - C_{12} -alkoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienylioksi tai fenyyli- C_4 - C_{10} -alkyyli.

Esimerkkeinä kaavan (IV) mukaisista yhdisteistä, joissa R_5 on vety ja R_6 on alkoksiradikaali, joka sisältää 7-12 hiiliatomia, ovat seuraavat yhdisteet:

- (A) 4,6-ditia-5-(3-undekyylioksifenyyli)nonaanidihappo; ja
- (B) 4,6-ditia-5-(3-nonyylioksifenyyli)nonaanidihappo.

Kaavan (IV) mukaisista yhdisteistä esimerkkejä ovat myös 4,6-ditia-5- $\overline{3}$ -(2(Z),5(Z)-undekadienyylioksi)fenyyli $\overline{7}$ nonaanidihappo sekä 4,6-ditia-5- $\overline{3}$ -(8-fenyylioktyyli)fenyyli $\overline{7}$ nonaanidihappo.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden toisen yhdisteluokan muodostavat substituoidut tienyyliidihapon analogit, jossa kaavassa (I) R on tienyyliiradikaali, ja näitä yhdisteitä esittää rakennekaava (V)



jossa n, R₁' ja R₂' tarkoittavat samaa kuin edellä.

Esimerkkejä tästä toisesta yhdisteluokasta ovat 4,6-ditia-5-(3-dodekyyli-2-tienyyli)nonaanidihappo $\overline{7}$ kaava (V), jossa n on 2, R₁' on dodekyyli ja R₂' on vety $\overline{7}$ sekä 4,6-ditia-5-(4-dodekyyli-2-tienyyli)-nonaanidihappo $\overline{7}$ kaava (V), jossa n on 2, R₁' on vety ja R₂' on dodekyyli $\overline{7}$.

Lisäksi erään muun yhdisteluokan muodostavat kaavan (I), jossa p on 1, mukaiset yhdisteet. Esimerkkinä tästä yhdisteluokasta mainittakoon 5-(2-dodekyylifenyyli)-4-sulfinyyli-6-tianonaanidihappo $\overline{7}$ kaava (I), jossa n on 2, R on 2-dodekyylifenyyli ja p on $\overline{17}$.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat happamia, ja tämän seurauksena ne kykenevät muodostamaan suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa alalla hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti. Tällaisiin hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat orgaanisia ja epäorgaanisia emäksiä, kuten ammoniakki, orgaaniset amiinit ja alkalimetallien muodostamat emäkset.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa siten, että yhdisteen, jolla on kaava (VI)

RCHO

(VI)

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, annetaan reagoida sopivan merkaptoalkaanihapon kanssa, ja mahdollisesti täten valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa p on 0, hapetetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa p on 1, ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi. Kaavan (VI) mukaisen yhdisteen ja merkaptoalkaanihapon kahden ekvivalentin välisen reaktion annetaan tapahtua alhaisessa tai miedossa lämpötilassa happamissa olosuhteissa inertissä liuottimessa tai merkaptoalkaanihapon ylimäärässä. Esimerkkejä tällaisista inerteistä liuottimista ovat klooratut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi ja dikloorietaani. Hap-pamat olosuhteet saadaan aikaan mineraalihapoilla, kuten suolahapolla ja rikkihapolla, tai Lewisin hapoilla, kuten booritrifluoridieteraattilla. Reaktiolämpötilat voivat olla alueella -40°C :sta huoneen lämpötilaan.

Kaavojen (III) ja (IV), joissa p on 0, mukaiset yhdisteet valmistetaan antamalla 3-merkaptopropionihapon reagoida sopivan, kaavan (VI) mukaisen aldehydin kanssa. Samalla tavalla, merkaptotikkahappoa käyttäen, voidaan valmistaa kaavan (I), jossa n on 1 ja p on 0, mukaisia yhdisteitä.

Kaavan (I), jossa p on 1, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi sopiva ditiahappotuote hapetetaan vaivattomasti joko metaklooriperbentsoehapolla tai, R_1 :n tai R_2 :n käsittäessä tyydyttämättömiä sidoksia, natriumperjodaatilla, jolloin kumpaakin hapettajaa käytetään yksi ekvivalentti.

Kaavan (VI) mukaiset aldehydit ovat tunnettuja tai ne on helposti valmistettavissa käyttäen seuraavassa esitettyjä yleisiä menetelmiä.

Kaavan (II), jossa R_1 on esimerkiksi 8-13 hiiliatomia käsittävä alkyyli-radikaali, mukaisten yhdisteiden aldehydiset esiasteet voidaan valmistaa sopivasta 2-metoksifenyyli-4,4-dimetyylioksatsoliinista [katso Meyers et al., J. Org. Chem., 43 1372 (1978)].

Kaavan (II), jossa R_1 tai R_2 on esimerkiksi 7-12 hiiliatomia käsittävä alkoksiradikaali tai 2(Z),5(Z)-undekadienyylioksiradikaali, mukaisten yhdisteiden aldehydiset esiasteet valmistetaan 2- tai 3-hydroksibentsaldehydin O-alkyloinnilla vastaavaa alkyloivaa ainetta käyttäen.

Kaavan (II), jossa R_1 tai R_2 on 10-12 hiiliatomia käsittävä 1-alkynyyliradikaali, mukaisten yhdisteiden aldehydiset esiasteet valmistetaan liittämällä 2- tai 3-substituoitu halobentsaldehydi sopivaan 1-alkyyniin kuparijodidin ja $(P\phi_3)_2PdCl_2:n$ läsnäollessa [katso Hagihara, et al., Synthesis, 627, (1980)]. Näiden alkynyylin sisältävien esiasteiden katalyyttinen hydrogenointi tavanomaisissa olosuhteissa tuottaa kaavan (II), jossa R_1 tai R_2 on alkyyli- tai fenyylialkyyli-radikaali, mukaisten yhdisteiden aldehydiset esiasteet.

Kaavan (V), jossa R_1 tai R_2 on 8-13 hiiliatomia käsittävä alkyyli-radikaali, mukaisten yhdisteiden aldehydiset esiasteet valmistetaan karbonyloimalla sopiva 3-alkyyli-tiofeeni fosforiylkloridilla/dimetyyli-formamidilla.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden tioalkyylin sisältävät aldehydiset esiasteet valmistetaan antamalla sopivasti substituoidun halotioalkyylibentseenin reagoida magnesiumin ja dimetyyli-formamidin kanssa.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden leukotrieenejä vastaan vaikuttava aktiivisuus mitataan näiden yhdisteiden kykynä

estää leukotrieenien indusoimaa marsun henkitorven kudosten supistumista in vitro sekä estää leukotrieenien indusoimaa keuhkoputkien kuroutumista marsuissa in vivo. Seuraavia menetelmiä käytettiin: in vitro: marsusta (aikuinen, urospuolinen, albiino, Hartley-kanta) peräisin olevia henkitorven kierteisiä liuskoja, joiden keskimääräiset ulottuvuudet olivat poikkeileikkauksen leveydeltään 2-3 mm ja pituudeltaan 3,5 cm, pidettiin modifioidussa Krebs'in puskuriliuoksessa vaipallisessa kudoshauteessa, niitä jatkuvasti ilmastaen seoksella 95 % $O_2/5\%$ CO_2 . Kudokset liitettiin toisiinsa silkkisaumoin, jotta siirtymäanturit saatiin pakotettua tallentamaan isometrisen jännityksen. Kudoksia tasapainoitettiin 1 tunnin ajan, esikäsiteltiin 15 min meklofenaamihapolla ($1\ \mu\text{M}$) sisäsyntyisten prostaglandiinin reaktioiden poistamiseksi, ja sitten niitä käsiteltiin lisäksi 30 min joko testattavalla yhdisteellä tai vertailuna toimivalla välitysaineella LTD_4 :n kumulatiivinen pitoisuusreaktiokäyrä kolminkertaisilla kudoksenäytteillä saatiin aikaan hauteessa olevan LTD_4 :n pitoisuutta jatkuvasti suurentaen. Kudosten välisen vaihtelevuuden minimoimiseksi LTD_4 :n aikaansaamat supistumiset standardoitiin referenssinä toimivan vastaanvaikuttaja-aineen, karbokolin ($10\ \mu\text{M}$), aiheuttaman maksimaalisen reaktion prosenttiseksi osuudeksi.

Laskeminen: keskiarvot kolminkertaisista LTD_4 -pitoisuusreaktiokäyristä, sekä testattavan yhdisteen läsnäollessa että sen puuttuessa, piirrettiin logaritmipaperille. Se LTD_4 :n pitoisuus, joka vaadittiin aikaansaamaan 30 % karbakolin aiheuttamasta supistumisesta, mitattiin ja määritettiin arvoksi EC_{30} . Testattavan yhdisteen $-\log K_B$ -arvo määritettiin seuraavilla yhtälöillä:

$$1. \frac{EC_{30} \text{ (testattava yhdiste on läsnä)}}{EC_{30} \text{ (vertailuna toimiva välitysaine on läsnä)}} = \text{annossuhde} = X$$

$$2. K_B = \text{testattavan yhdisteen pitoisuus} / (X-1)$$

In vivo: nukutettuja, spontaanisti hengittäviä marsuja (aikuisia, uroksia, albiinoja, Hartley-kantaisia) seurattiin Buxco-merkkisellä keuhkojen mekaniikan tietokoneella. Tietokone laski ilmatien vastuksen (R_L) muutokset tilavuudeltaan samansuuruisista pisteistä hengitysten perusteella niistä signaaleista, jotka

mittasivat ilmapvirtausta sekä keuhkoissa vallitsevaa painetta differentiaalisten paineantureiden avulla. Eläimille annettiin joko testattavaa yhdistettä tai vertailuna toimivaa välityssainetta suonensisäisesti kaulalaskimon kautta. Tämän jälkeen LTD₄ injektoitiin kaulalaskimoon. Tuotetut keuhkoputkien kuroutumiset kuvastuivat ilmäteiden vastuksen %:sina muutoksina niiden perusarvojen suhteen, jotka perusarvot oli saatu ennen testattavan yhdisteen tai vertailuna toimivan välityssaineen injektointia. Kullekin marsulle annettiin joko vertailuna toimivaa välityssainetta tai testattavaa yhdistettä.

Laskeminen: käsittelyä kohden 2-6 eläimen keskiarvo laskettiin käyttäen keuhkoparametrien %:sia muutoksia, jotka saatiin sekä vertailueläimistä että testattavalla yhdisteellä käsitellyistä eläimistä. Testattavan yhdisteen aikaansaama keskimääräinen %:nen inhibitiio laskettiin seuraavasta yhtälöstä:

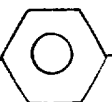
$$\%:nen\ inhibitiio =$$

$$\frac{\frac{R_L}{(vertailuna\ toimiva\ välityssaine)} - \frac{R_L}{(testattava\ yhdiste)}}{R_L} \times 100$$

(vertailuna toimiva välityssaine)

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on biologisesti merkittävää vastaanvaikuttaja-aineen aktiivisuutta leukotrieenejä, pääasiassa leukotrieeni D₄:ää vastaan. Tätä keksintöä havainnollistavien yhdisteiden vastaanvaikuttaja-aineen aktiivisuudet on esitetty seuraavassa taulukossa. -log K_B-arvot sekä R_L-arvot laskettiin edellä esitetyistä koejärjestelyistä.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet

<u>n</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>In vivo</u>		
			<u>In vitro</u> <u>-log K_B</u>	<u>Pittoi-</u> <u>suus</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>R_L:n %:nen</u> <u>inhibi-</u> <u>tio</u>
2	-C ₁₂ H ₂₅	H	6,2	5	96,5
2	-C ₁₀ H ₂₁	H	6,5	5	60,7
2	-C ₈ H ₁₇	H	5,2	-	-
2	-OC ₁₁ H ₂₃	H	6,4	10	89,4
2	-OC ₉ H ₁₉	H	5,8		
2	-OCH ₂ -CH=CHCH ₂ -CH=CHC ₅ H ₁₁	H	6,0	-	
2	-OC ₁₁ H ₂₃	CH ₃ O	5,9	-	
2	-OC ₁₁ H ₂₃	Br	6,0	-	
2	-OC ₁₁ H ₂₃	NO ₂	6,1	-	
2	-SC ₁₁ H ₂₃	H	6,0	-	
2	-C≡C-C ₁₀ H ₂₁	H	6,1	-	
1	-C ₁₂ H ₂₅	H	5,9	-	
2	-OC ₆ H ₁₂ fenyyli	H	5,3	10	26,4
2	-C ₈ H ₁₆ fenyyli	H	6,5	(1) 5 (2) 5	100 95,3
2	-C ₁₁ H ₂₂ CF ₃	H	6,2	5	30,4
2	-C ₈ H ₁₆ sykloheksyyli	H	5,5	-	
2	-(CH ₂) ₄ -  -C ₄ H ₉	H	5,6	-	
2	-CH=CH-C ₁₀ H ₂₁ (trans)	H	5,8	-	
2	-OC ₁₁ H ₂₃	OH	6,0	-	
2	-C ₁₀ H ₂₀ C≡CH	H	6,4	-	
2	-C ₈ H ₁₆ fenyyli	CF ₃	6,6	-	
2	-OC ₅ H ₁₀ (4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)	H	6,6	-	

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet

<u>n</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>In vitro -log K_B</u>
2	H	-OC ₁₁ H ₂₃	6,1
2	H	-OC ₉ H ₁₉	5,9
2	H	-OCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHC ₅ H ₁₁	6,1
2	H	-C ₈ H ₁₆ fenyyli	6,0

Kaavan (V) mukaiset yhdisteet

<u>n</u>	<u>R'₁</u>	<u>R'₂</u>	<u>In vitro -log K_B</u>
2	C ₁₂ H ₂₅	H	5,9
2	H	C ₁₂ H ₂₅	5,5

Yhdisteen 4,6-ditia-5-metyyli-5-(2-undekyylioksifenyyli)nonaanidihappo -log K_B-arvoksi saatiin 5,3 ja yhdisteen 5-(2-dodekyyli-fenyyli)-4-sulfinyyli-6-tianonaanidihappo -log K_B-arvoksi saatiin 5,8.

Lukuisten tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden vastaanvaikuttaja-aineen aktiivisuuden spesifisyyden osoittaa sellaisiin vaikuttaja - aineisiin, kuten kaliumkloridiin, karbakoliin, histamiiniin ja PGF_{2α}:aan kohdistuvan vastaanvaikutuksen suhteellisen alhainen taso.

Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä, nimittäin 4,6-ditia-5-2-(8-fenyylioktyyli)fenyyli7nonaanidihapolla, ilmeni olevan tulehdusta estävää vaikutusta arakidonihapon indusoimaa tulehdusta vastaan hiirissä annettaessa sitä paikallisesti, ihon-alaisesti ja suun kautta (ED₅₀ suun kautta annettaessa = 104,8 mg/kg). Tällä yhdisteellä ilmeni samoin olevan aktiivisuutta carrageenan-vatsakalvon tulehdusta vastaan hiirissä suun kautta annoksena 100 mg/kg annettuna. Nämä tulokset osoittavat, että tämä yhdiste saattaa myös vaikuttaa LTB₄:ää vastaan tai että se inhiboi lipoksigenaasientsyymin aktiivisuutta.

Voidaan muodostaa farmaseuttisia valmisteita, jotka muodostuvat farmaseuttisesta kantaja-aineesta tai laimentimesta sekä kaavan (I) mukaisen yhdisteen, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän

suolan, kuten sen alkalimetallisuolan sellaisesta määrästä, joka on riittävä aikaansaamaan leukotreenien vaikutusten inhibitiota, joita vaikutuksia ovat astman oireet sekä muut yliherkkyyssairaudet.

Kun farmaseuttista valmistetta käytetään liuoksen tai suspension muodossa, niin esimerkkeinä sopivista farmaseuttisista kantaja-aineista tai laimentimista mainittakoon: vesipitoisissa järjestelmissä vesi; vettä sisältämättömissä järjestelmissä etanoli, glyseriini, propyleeniglykoli, maissiöljy, puuvillansiemenöljy, maapähkinäöljy, sesamöljy, nestemäiset paraffiinit ja niiden sekä veden väliset seokset; kiinteissä järjestelmissä laktoosi, kaoliini ja mannitoli, sekä aerosolijärjestelmissä dikloorifluorimetaani, klooritrifluorimetaani, ja paineistettu hiilidioksidi. Farmaseuttisen kantaja-aineen tai laimentimen lisäksi pikavalmisteen saattavat käsittää myös muita valmistusaineita, kuten stabilisaattoreita, hapetusta estäviä aineita, säilöntäaineita, voitelevia aineita, suspendoivia aineita, viskositeettia muuttavia aineita ja muita vastaavia aineita edellyttäen, että nämä lisävalmistusaineet eivät vaikuta haitallisesti tämän pikavalmisteen terapeuttiseen tehoon.

Valmisteen sekä farmaseuttisen kantaja-aineen tai laimentimen luonne riippuu luonnollisestikin aiotusta antotavasta, eli annetaanko valmiste ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, paikallisesti vai hengittämällä.

Tavallisesti, erityisesti astman ennalta ehkäisevässä hoidossa, valmisteen ovat muodossa, joka soveltuu annettavaksi hengittämällä. Täten valmisteen käsittävät aktiiviset aineet vedessä olevana suspensiona tai liuoksena, jolloin antaminen voidaan toteuttaa tavanomaisella sumuttimella. Vaihtoehtoisesti valmisteen käsittävät aktiivisen aineen suspension tai liuoksen tavanomaisessa ponneaineessa tai paineistetussa kaassussa, jolloin antaminen voidaan toteuttaa paineistetusta aerosolisäiliöstä. Valmisteen saattavat myös käsittää kiinteän aktiivisen aineen kiinteällä laimentimella laimennettuna, jolloin antaminen voidaan toteuttaa jauhemaisen aineen hengitys-

laitteesta. Edellä mainituissa valmisteissa kantaja-aineen tai laimentimen määrä vaihtelee, mutta se muodostaa mieluiten suurimman osan aktiivisen aineen suspensiosta tai liuoksesta. Laimentimen ollessa kiinteää ainetta voi sitä olla läsnä pienempiä, yhtä suuria tai suurempia määriä kuin kiinteätä aktiivista ainetta.

Ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti tapahtuvaa antamista varten farmaseuttinen valmiste on steriilin, injektoitavissa olevan nesteen muodossa, kuten ampullina tai vesipitoisena tai vettä sisältämättömänä nestemäisenä suspensionä.

Paikallisesti tapahtuvaa antamista varten farmaseuttinen valmiste on voiteen tai rasvan muodossa.

Tavallisesti kaavan I mukaista yhdistettä annetaan eläinkohteelle valmisteena, joka käsittää yhdisteen myrkyttömän määrän, joka on riittävä tuottamaan allergisen reaktion oireiden inhibition. Tällä tavalla käytettynä valmisteen annostus valitaan alueelta 350 mg:sta 700 mg:aan aktiivista ainetta kussakin antokerrassa. Yksinkertaisuuden vuoksi samansuuruiset annokset annetaan 1-4 kertaa vuorokaudessa, valiten vuorokautiseksi annossuuruudeksi noin 350 mg:sta noin 2800 mg:aan.

Täten kuvatut farmaseuttiset valmisteet valmistetaan farmaseuttisessa kemiassa tavanomaisten toivotulle lopputuotteelle sopivien tekniikoiden mukaisesti.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamista.

Esimerkki 1

4.6-ditia-5-(2-dodekyylifenyyli)nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2-(2-dodekyylifenyyli)-4.4-dimetyylioksatsoliini

Tislatussa tetrahydrofuraanissa (50 ml) olevaan, juuri valmistettuun dodekyylimagnesiumbromidiin (30,13 mmoolista dodekyylibromidia ja 26,20 mmoolista magnesiumia) lisättiin tetrahydrofuraanissa (30 ml) olevaa 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinia (17,88 mmoolia) [A.I. Meyers et al., J. Org. Chem., 43, 1372 (1978)]. Tuloksena olevaa keltaista liuosta sekoitettiin argon-ilmakehässä huoneen lämpötilassa 20 h. Liuos jäädytettiin jäävesihauteessa ja siihen sekoitettiin nopeasti ammoniumkloridin vesiliuosta (100 ml). Reaktiotuote uutettiin dietyylieetteriin (100 ml) ja orgaaninen faasi pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella (50 ml), jonka jälkeen se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Orgaanisen faasin haihduttaminen tuotti värittömän öljyn, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti silikageeliä käyttäen, heksaanissa olevan 5-prosenttisen etyyliasetaatin toimiessa eluenttina, jolloin toivottu tuote saatiin vaaleankeltaisena öljynä.

$C_{23}H_{37}NO$:n analyysi:

laskettu: C 80,41; H 10,85; N 4,08.

todettu: C 80,22; H 10,56; N 3,87.

(b) 2-(2-dodekyylifenyyli)-3.4.4-trimetyylioksatsoli-niumjodidi

Metyylijodidissa (20 ml) olevaa, esimerkin 1(a) mukaisen yhdis-

teen liuosta (17,2 mmoolia) palautusjäähdytettiin argonilma-kehässä 18 h. Haihtuvat yhdisteet poistettiin vakuuissa ja kiinteä jäännös hierottiin kuivana etyyliasetaatin (25 ml) kanssa, jolloin toivottu tuote saatiin valkeina kiteinä (sp. 78-84°C).

(c) 2-dodekyylibentsaldehydi

Metanolissa (50 ml) olevaan jääkylmään, esimerkin 1(b) mukaisen yhdisteen (10,0 mmoolia) liuokseen lisättiin 15 minuutin aikana pieninä annoksina natriumboorihydridiä (10,0 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 30 min ajan, jonka jälkeen siihen lisättiin nopeasti 5-prosenttista natriumhydroksidia (50 ml). Reaktioseos uutettiin dietyylieetterillä (2 x 50 ml) ja uutosta pestiin suolaliuoksella (50 ml) ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Uutteen haihduttamisen tuloksena saatiin öljyä, joka liuotettiin asetoniin (50 ml), ja 3N suolahappoa (10 ml) lisättiin. Seosta kuplitettiin argonilla ja sekoitettiin 16 h huoneen lämpötilassa. Haihtuvat yhdisteet poistettiin vakuuissa ja jäännös ositettiin dietyylieetterin (50 ml) ja veden (50 ml) kesken. Vesifaasi uutettiin ylimääräisellä dietyylieetterillä (50 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella (50 ml) ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Orgaanisen faasin haihduttaminen tuotti öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti silikageeliä käyttäen, heksaanissa olevan 2-prosenttisen etyyliasetaatin toimiessa eluenttina, jolloin toivottu tuote saatiin värittömänä öljynä.

$C_{19}H_{30}O$:n analyysi:

laskettu: C 83,15; H 11,02;

todettu: C 82,59; H 10,65.

(d) 4,6-ditia-5-(2-dodekyylifenylyli)-nonaanidihappo

Metyleenikloridissa (25 ml) olevaan jääkylmään, esimerkin 1(c) mukaisen yhdisteen (4,23 mmoolia) sekä 3-merkaptopropionihapon (9,3 mmoolia) liuokseen lisättiin pisaroittain tislattua booritrifluoridieteraattia (4,23 mmoolia). 15 minuutin kuluttua seos liuotettiin dietyylieetteriin (100 ml) ja pestiin vedellä (5 x 100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magne-

siumsulfaattilla, ja sen jälkeen kun haihtuvat yhdisteet oli haihdutettu vakuuissa, tuloksena oli väritöntä öljyä, jota säilytettiin argon-ilmakehässä pakastimessa. Se kiteytyi hitaasti, jolloin tuloksena oli toivottu tuote valkeana kiinteänä aineena (sp. 34-38 °C).

$C_{25}H_{40}O_4S_2$:n analyysi:

laskettu: C 64,06; H 8,60; S 13,68

todettu: C 64,19; H 8,47; S 13,63.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellä esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinista sekä sopivasta alkyylihalidista:

4,6-ditia-5-(2-dekyylifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 66-69,5 °C)

4,6-ditia-5-(2-oktyylifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 61-64 °C) ja

3,5-ditia-4-(2-dodekyylifenyyli)-heptaanidihappo (sp. 80-81,5 °C).

Esimerkki 2

4,6-ditia-5-(2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2-undekyylioksibentsaldehydi

Sekoitettuun, etukäteen petrolieetterillä pestyn natriumhydridin (10,0 mmoolia) suspensioon, joka oli valmistettu molekyyliseulalla kuivattuun dimetyyliformamidiin (10 ml), lisättiin pisaroittain dimetyyliformamidissa (1 ml) olevaa salisyylialdehyvin (10,1 mmoolia) liuosta. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisättiin undekyylibromidia (10,0 mmoolia) ja seosta sekoitettiin 16 h huoneen lämpötilassa typpi-ilmakehässä. Reaktioseos sekoitettiin heksaaniin (50 ml) ja pestiin 10-prosenttisella natriumhydroksidilla (2 x 50 ml) sekä kylläisellä natriumkloridilla (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin vedettö-

mällä magnesiumsulfaatilla ja hiilellä. Haihtuvien yhdisteiden haihduttamisen tuloksena saatiin väritöntä nestettä, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti silikageelillä heksaanissa olevan 2-prosenttisen etyyliasetaatin toimiessa eluentina, jolloin toivottu tuote saatiin öljynä.

$C_{18}H_{28}O_2$:n analyysi:

laskettu: C 78,21; H 10,21

todettu: C 77,92; H 9,95.

(b) 4,6-ditia-5-(2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää esimerkin 2(a) mukaisen yhdisteen (3,62 mmoolia) annettiin reagoida 3-merkaptopropionihapon (8,03 mmoolia) kanssa, jolloin toivottu tuote saatiin valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena (sp. 76-78,5°C).

$C_{24}H_{38}O_5S_2$:n analyysi:

laskettu: C 61,24; H 8,14; S 13,62

todettu: C 61,56; H 8,08; S 13,51.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellä esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti sopivasti substituoidusta hydroksibentsaldehydistä sekä sopivasta alkyylihalidista.

4,6-ditia-5-(2-nonyylioksifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 76-78,5°C);

4,6-ditia-5- $\underline{2}$ -(2(Z),5(Z)-undekadienyylioksi)-fenyyli $\underline{7}$ -nonaanidihappo (öljy);

4,6-ditia-5-(5-metoksi-2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 55-57°C);

4,6-ditia-5-(5-bromi-2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 79-81°C);

4,6-ditia-5-(5-nitro-2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 99-101°C);

4,6-ditia-5-(5-hydroksi-2-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 102-105°C);

4,6-ditia-5-(3-undekyylioksifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 59-60,5°C);

4,6-ditia-5-(3-nonyylioksifenyyli)-nonaanidihappo (sp. 78-79°C); ja

4,6-ditia-5- $\underline{3}$ -(2(Z),5(Z)-undekadienyylioksi)-fenyyli $\underline{7}$ -nonaanidihappo (öljy).

4,6-ditia-5-(2-undekyyli-1-tyofenyyli)-nonaanidihappo $\overline{Z}$ kaava (III), jossa R_3 on $-SC_{11}H_{23}$ ja R_4 on $H\overline{Z}$ valmistettiin 2-(undekyyli-1-tyo)-bentsaldehydistä, ja se saatiin öljyn muodossa.

$C_{24}H_{38}O_4S_3$:n analyysi:

laskettu: C 59,22; H 7,87; S 19,76

todettu: C 58,90; H 7,91; S 19,06, 18,92.

Esimerkki 3

Alkoksibentsaldehydin välituotteiden vuorottainen valmistaminen

(a) 2-undekyylioksibentsaldehydi

Dimetyyliformamidissa (10 ml) olevaa salisyylialdehydin (10,15 mmoolia), undekyylibromidin (10,3 mmoolia) ja kaliumkarbonaatin (11,7 mmoolia) seosta lämmitetään 100 C:ssä tunnin ajan, jonka jälkeen seos jäädytetään. Reaktioseos liuotetaan heksaaniin ja pestään 5-prosenttisellä natriumhydroksidilla sekä suolaliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla sekä hiilellä suoritettua käsittelyn jälkeen haihtuvat yhdisteet poistetaan vakuuissa ja jäännös puhdistetaan flash-kromatografisesti toivotun tuotteen saamiseksi.

Esimerkki 44,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(1-dodekyn-1-yyli)-fenyyli $\bar{7}$ -nonaanidihapon valmistaminen(a) 2-(1-dodekyn-1-yyli)-bentsaldehydi

Juuri tislatussa trietyyliamiinissa (30 ml) olevaa 2-bromo-bentsaldehydin (10,05 mmoolia) 1-dodekyynin (12,03 mmoolia) kuparijodidin (0,11 mmoolia) ja bis-(trifenyylifosfiini)-palladiumkloridin (0,20 mmoolia) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären tunnin ajan, jolloin syntyi valkea sakka. Reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuivaksi alennetussa paineessa, jonka jälkeen se liuotettiin dietyylieetteriin (50 ml) ja pestiin suolaliuoksella (50 ml). Vedettömällä magnesiumsulfaatilla sekä hiilellä tapahtuneen käsittelyn jälkeen liuos haihdutettiin, jolloin saatiin tummaa öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti (2 %:nen Et₂O/heksaani) toivotun tuotteen saamiseksi.

(b) 4,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(1-dodekyn-1-yyli)-fenyyli $\bar{7}$ -nonaanidihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää esimerkin 4(a) mukaisen yhdisteen (2,26 mmoolia) annettiin reagoida merkaptopropionihapon (4,93 mmoolia) kanssa, jolloin toivottu tuote saatiin vaaleankeltaisena nesteenä.

C₂₅H₃₆O₄S₂:n analyysi:

laskettu: C 64,62; H 7,81; S 13,80

todettu: C 63,90; H 7,72; S 13,76.

Esimerkki 54,6-ditia-5-(4-dodekyyli-2-tienyyli)-nonaanidihapon valmistaminen(a) 3-dodekyylitiofeeni

Vedettömässä dietyylieetterissä (100 ml) olevaan, juuri valmistettuun dodekyylimagnesiumbromidiin (45 millimoolista dodekyylibromidia ja 45 millimoolista magnesiumia) lisättiin dietyylieetterissä (25 ml) olevaa 3-bromotiofeeniä (45 mmoolia) huoneen lämpötilassa argonilmakehässä, jonka jälkeen lisättiin bis-(1,2-difenyylifosfino)-etaaninikkeli-(II)-kloridia (0,25 g). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se hydrolysoitiin jäällä ja kylläisellä ammoniumkloridin vesiliuoksella. Vesikerros uutettiin dietyylieetterillä (3 x 25 ml) ja orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin vedellä

(3 x 25 ml), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin vakuumitislauksella, sitten flash-kromatografisesti toivotun tuotteen saamiseksi.

(b) 3-dodekyyli-2-tiofeenikarboksialdehydi-5(b) (1)7 ja 4-dodekyyli-2-tiofeenikarboksialdehydi 5(b) (2)7

Fosforyylikloridin (30,3 mmoolia) ja N,N-dimetyyliformamidin (30,3 mmoolia) kylmään liuokseen lisättiin dimetyyliformamidissa (20 ml) olevaa, esimerkin 5(a) mukaista yhdistettä (20,2 mmoolia) argon-ilmakehässä sekoittaen. Seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, jonka jälkeen sitä lämmitettiin 60°C:ssa yön yli. Reaktioseos kaadettiin jääveteen (75 ml), ja sitten uutettiin dietyylieetterillä (3 x 25 ml). Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä (3 x 25 ml), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin yhdisteiden 5(b)(1) ja 5(b)(2) raakaseos, jotka yhdisteet puhdistettiin preparatiivisella korkeapainenestekromatografiolla.

(c) 4,6-ditia-5-(4-dodekyyli-2-tienyyli)-nonaanidihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää yhdisteen 5(b)(2) (4,6 mmoolia) annettiin reagoida 2-merkaptopropionihapon (10,7 mmoolia) kanssa toivotun tuotteen saamiseksi, joka tuote oli valkoista, kiteistä kiinteää ainetta (sp. 90-92°C).

$C_{23}H_{38}O_4S_3$:n analyysi:

laskettu: C 58,19; H 8,06

todettu: C 58,16; H 8,04.

4,6-ditia-5-(3-dodekyyli-2-tienyyli)-nonaanidihappo (sp. 61-62°C) valmistettiin samalla tavalla yhdisteestä 5(b)(1).

$C_{23}H_{38}O_4S_3$:n analyysi:

laskettu: C 58,19; H 8,06

todettu: C 57,90; H 8,03

Esimerkki 6

4,6-ditia-5-2-(6-fenyyliheksyylioksi)-fenyyli7-nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2-(6-fenyyliheksyylioksi)-bentsaldehydi

Molekyyliseulalla kuivatussa tetrahydrofuraanissa (5 ml) oleva

6-fenyyliheksaanihapon (19,8 mmoolia) liuos pelkistettiin tetrahydrofuraanissa (30 ml) olevalla diboraanilla (29,1 mmoolia) 0°C:ssa 4 h, jolloin saatiin 6-fenyyliheksanolia. Jääkylmään, metyleenikloridiin (50ml) valmistettuun heksanolin (noin 19,8 mmoolia) ja hiilitetrabromidin (21,98 mmoolia) liuokseen lisättiin metyleenikloridissa (50 ml) olevaa trifenyylifosfiinia (22,30 mmoolia), ja tuloksena olevaa liuosta sekoitettiin 2,5 h. Haihtuvat yhdisteet haihdutettiin ja jäännös liuotettiin eetteriin (100 ml), jäähdytettiin jäässä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja tislattiin, jolloin 6-fenyyliheksyylibromidi saatiin öljynä. Dimetyyliformamidissa (10 ml) olevaa, tämän bromidin (8,00 mmoolia), salisyylialdehydin (8,19 mmoolia) sekä kaliumkarbonaatin (9,33 mmoolia) seos kuumennettiin 100°C:een ja pidettiin tässä lämpötilassa tunnin ajan. Jäähdytetty reaktioseos liuotettiin heksaaniin (50 ml) ja pestiin 5-prosenttisellä natriumhydroksidilla (50 ml) ja kylläisellä natriumkloridilla (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja hiilellä. Haihduttamisen tuloksena saatiin väritöntä öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti silikageelillä, heksaanissa olevan 5-prosenttisen etyyliasetaatin toimiessa eluenttina, jolloin toivottu tuote saatiin öljynä.

$C_{19}H_{22}O_2$:n analyysi:

laskettu: C 80,82; H 7,85

todettu: C 80,62; H 7,72.

(b) 4,6-ditia-5-/2-(6-fenyyliheksyylioksi)-fenyyli7-nonaanidihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää esimerkin 6(a) mukaisen yhdisteen (5,35 mmoolia) annettiin reagoida 3-merkaptopropionihapon (11,47 mmoolia) kanssa, jolloin toivottu tuote saatiin valkeana kiinteänä aineena (sp. 71-74°C).

$C_{25}H_{32}O_5S_2$:n analyysi:

laskettu: C 63,00; H 6,77; S 13,45

todettu: C 62,88; H 6,74; S 13,40.

Esimerkki 7

4,6-ditia-5-/2-(8-fenyylioktyyli) - fenyyli7-nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2-(8-fenyylioktyyli)-bentsaldehydi

Noudattaen esimerkin 1(a), (b) ja (c) toimenpiteitä, tislatussa tetrahydrofuraanissa (40 ml) olevaan 8-fenyylioktyylimagnesiumbromidiin (24,25 millimoolista 8-fenyylioktyylibromidia ja 21,27 millimoolista magnesiumia) lisättiin tetrahydrofuraanissa (20 ml) olevaa 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinia (17,10 mmoolia). $\bar{8}$ -fenyylioktyylibromidi valmistettiin metyleenikloridissa olevista 8-fenyylioktanolista, hiilitetrabromidista ja trifenyylifosfiinista, kuten esimerkissä 6(a) on esitetty⁷. 24 tuntia kestäneen sekoittamisen jälkeen reaktioseosta käsiteltiin samalla tavalla, jolloin 2- $\bar{2}$ -(8-fenyylioktyyli)-fenyyli⁷-4,4-dimetyylioksatsoliini saatiin öljynä. Metyylijodidissa (20 ml) olevaa oksatsoliinin (11,58 mmoolia) liuosta palautusjäähdytettiin argon-ilmakehässä 18 h. Haihtuvien yhdisteiden poistamisen jälkeen vastaava 3,4,4-trimetyylioksatsoliniumjodidi saatiin valkeana kiinteänä aineena (sp. 76,5-78°C). Metanolissa (35 ml) olevaan jääkylmään jodidin (9,46 mmoolia) liuokseen lisättiin vähitellen natriumborohydridiä (9,20 mmoolia). Reaktioseoksen käsitteleminen esimerkin 1(c) mukaisesti johtaa toivotun tuotteen eristymiseen öljynä.

C₂₁H₂₆O:n analyysi:

laskettu: C 85,67; H 8,90

todettu: C 85,12, 85,22; H 8,94, 8,96.

(b) 2-(8-fenyylioktyyli)-bentsaldehydin vuorottainen valmistaminen

Pyridiinissä (150 ml) oleva 5-heksynyylialkohol (102 mmoolia) liuos, argon-ilmakehässä, jäähdytettiin 0°C:een ja p-tolueenisulfonyylikloridia (204 mmoolia) lisättiin. Reaktioseosta pidettiin noin 4°C:ssa 18 h, kaadettiin jääveteen ja sitten liuotettiin eetteriin. Eetteriuutos pestiin kylmällä 10-prosenttisella suolahapolla, vedellä ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin 5-heksynyylip-tolueenisulfonaattia. Tetrahydrofuraanissa (200 ml) oleva fenyyliasetyleenin (97 mmoolia) liuos, joka sisälsi pienen määrän trifenyylimetaania, jäähdytettiin 0°C:een, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain n-butyylilitiumia (2,6 mmoolia 37,3 ml:ssa heksaania). Tuloksena olevaa liuosta sekoitettiin 0°C:ssa 10 min ajan ja heksametyylifosforiamidia (21 ml) lisättiin pisaroittain. 10 minuutin sekoittamisen

jälkeen siihen lisättiin tetrahydrofuraanissa (200 ml) olevaa 5-heksynylyli-p-tolueenisulfonaatin (97,1 mmoolia) liuosta. Reaktioseosta sekoitettiin 18 h ajan, laimennettiin eetterillä ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella. Kuivattu orgaaninen liuos haihdutettiin ja tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti, jolloin saatiin 1-fenyyliokta-1,7-diyyä. Trietyyliamiinissa (100 ml) oleva, tämän yhdisteen (43 mmoolia), 2-bromobentsaldehydin (35,8 mmoolia), kuparijodidin (0,5 mmoolia) ja bis-(trifenyylifosfiini)-palladiumkloridin (0,7 mmoolia) seosta kuumennettiin öljyhauteessa (95°C) tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin 0°C:een, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin eetteriin, pestiin 10-prosenttisella suolahapolla, vedellä ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin tuotteen saamiseksi, joka tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti, jolloin saatiin 2-(8-fenyylioktadiyn-1,7-yyli)-bentsaldehydiä. Tämän yhdisteen (24,1 mmoolia) etyyliasetaatissa (100 ml) oleva liuos, yhdessä hiileen (1 g) sidotun 10-prosenttisen palladiumin kanssa, hydrattiin (vedyn paine 276 kPa) huoneen lämpötilassa 15 minuutin ajan. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 2-(8-fenyylioktyyli)-bentsaldehydiä.

(c) 4,6-ditia-5-/ $\bar{2}$ -(8-fenyylioktyyli)-fenyyli7-nonaanidihappo Metyleenikloridissa (32 ml) olevaan, esimerkin 7(a) tai 7(b) mukaisen aldehydin (5,94 mmoolia) ja 3-merkaptopropionihapon (12,97 mmoolia) jääkylmään liuokseen lisättiin pisaroittain booritrifluoridieteraattia (5,94 mmoolia). 15 minuutin kuluttua reaktioseos laimennettiin eetterillä (100 ml) ja pestiin vedellä (5 x 100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja hiilellä. Haihtuvien yhdisteiden haihduttaminen tuotti öljyn, joka kiteytyi toivotuksi tuotteeksi valkoisena kiinteänä aineena (sp. 56-59°C).

$C_{27}H_{36}O_4S_2$:n analyysi:

laskettu: C 66,36; H 7,42; S 13,12

todettu: C 66,16; H 7,34; S 13,16

Esimerkki 8

4,6-ditia-5-/ $\bar{2}$ -(12,12,12-trifluorododekyyli)-fenyyli7-nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2-(12,12,12-trifluorododekyyli)bentsaldehydi

Esimerkin 1(a), (b) ja (c) toimenpiteiden mukaisesti 12,12,12-trifluorododekyylimagnesiumbromidin (29,19 mmoolista 12,12,12-trifluorododekyylibromidia ja 25,71 millimoolista magnesiumia) annettiin reagoida 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinin (20,17 mmoolia) kanssa tetrahydrofuraanissa, jolloin saatiin 2- $\overline{2}$ -(12,12,12-trifluorododekyyli)-fenyyli-7-4,4-dimetyylioksatsoliinia. Oksatsoliini (14,39 mmoolia) muunnettiin metiodidisuolaksi, jonka jälkeen se pelkistettiin natriumborohydridillä (13,43 mmoolia), jolloin toivottu tuote saatiin öljynä.

$C_{19}H_{27}F_3O$:n analyysi:

laskettu: C 69,49; H 8,29

todettu: C 69,04, 69,14; H 8,26; 8,31.

(12,12,12-trifluorododekyylibromidia saatiin siten, että 12-bromododekaanihapon annettiin reagoida rikkitetrafluoridin ylimäärän kanssa ylipaineessa 125°C:ssa 10 h ajan).

(b) 4,6-ditia-5- $\overline{2}$ -(12,12,12-trifluorododekyyli)-fenyyli-nonaanidihappo

Metyleenikloridissa (40 ml) olevaan, esimerkin 8(a) mukaisen aldehydin (8,65 mmoolia) ja 3-merkaptopropionihapon (18,93 mmoolia) jääkylmään liuokseen lisättiin pisaroittain booritrifluoridieteraattia (8,62 mmoolia). 15 minuutin kuluttua reaktioseos liuotettiin eetteriin (150 ml) ja pestiin vedellä (5 x 150 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja hiilellä, jonka jälkeen se haihdutettiin ja saatiin öljy, joka kiteytyi jäähdytyksessä, jolloin toivottu tuote saatiin valkeana kiinteänä aineena. Puhdistaminen suoritettiin flash-kromatografisesti silikageeliä käyttäen, heksaani/etyyliasetatti/muurahaishapposeoksen toimiessa eluenttina, jolloin saatiin puhdistettu tuote (sp. 42-44,5°C).

$C_{25}H_{37}F_3O_4S_2$:n analyysi:

laskettu: C 57,45; H 7,13; S 12,27

todettu: C 57,54; H 7,07; S 12,24.

Esimerkki 9

5-(2-dodekyylifenyyli)-4-sulfinyyli-6-tianonaanidihapon valmistaminen

Metyleenikloridissa (25 ml) oleva metaklooriperbentsoehapon (2,81 mmoolia) liuos lisättiin pisaroittain 15 minuutin aikana metyleenikloridissa (25 ml) olevaan, esimerkin 1(d) mukaisesti valmistetun 4,6-ditia-5-(2-dodekyylifenylyli)-nonaanidihapon (2,82 mmoolia) jääkylmään liuokseen. Liuosta sekoitettiin 0°C:ssa 45 min, haihtuvat yhdisteet poistettiin haihduttamalla ja kiinteä jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti silikageelillä etyyliasetaatti/heksaani/muurahaishapposeoksen toimiessa eluenttina, jolloin toivottu tuote saatiin öljynä.

$C_{25}H_{40}O_5S_2 \cdot 1/2 H_2O$:n analyysi:

laskettu: C 60,82; H 8,37; S 12,99

todettu: C 60,89; H 8,18; S 12,86.

Esimerkki 10

4,6-ditia-5- $\overline{2}$ -(8-sykloheksyylioktyyli)-fenyyli7-nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2-(8-sykloheksyylioktyyli)-bentsaldehydi

Juuri tislatussa tetrahydrofuraanissa (50 ml), joka sisältää pienen määrän trifenyylimetaania, olevaan 1-heksyynin (49,6 mmoolia) jääkylmään liuokseen lisättiin pisaroittain heksaanissa olevaa n-butyylilitiumia (49,5 mmoolia). Noin 10 minuutin kuluttua siitä kun lisääminen lopetettiin, liuokseen lisättiin molekyyliseulalla kuivattua heksametyylifosforiamidia (57,5 mmoolia) ja liuosta sekoitettiin 10 min. Tetrahydrofuraanissa (10 ml) oleva 2-sykloheksyylietyyliibromidin (51,3 mmoolia) liuos lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin noin 3 h, kunnes lämpötila oli kohonnut huoneen lämpötilaan. Seos liuotettiin eetteriin (100 ml) ja pestiin vedellä (3 x 100 ml) sekä natriumkloridiliuoksella (100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, kunnes jäljellä oli öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti, jolloin saatiin 1-sykloheksyyliokt-3-yni. Tämä yhdiste (20,8 mmoolia) käsiteltiin propyleenidiamiinissa olevalla kalliiumhydridillä (36,8 mmoolia), jolloin isomeerinen 8-sykloheksyyliokt-1-yni saatiin öljynä. Trietyyliamiinissa (35 ml) olevaa, 2-bromobentsaldehydin (12,59 mmoolia), 8-sykloheksyyliokt-1-ynin (14,87 mmoolia), kuparijodidin (0,17 mmoolia) ja bis-(trifenyylifosfiini)-palladiumkloridin (0,26 mmoolia)

seosta palautusjäähdytettiin argon-ilmakehässä 1,5 h. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Tuloksena oleva jäännös liuotettiin eetteriin (100 ml), pestiin 3N suolahapolla (50 ml) ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella (50 ml), jonka jälkeen se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja hiilellä. Liuos haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti (2 %:nen eetteri/heksaani) 2-(8-sykloheksyyli-1-oktynyli)-bentsaldehydin saamiseksi öljynä. Tämä bentsaldehydi (10,22 mmoolia) hydrattiin etyyliasetaatissa olevalla, hiileen kiinnitetyllä 10-prosenttisella palladiumilla, jolloin toivottu tuote saatiin öljynä kromatografian jälkeen (3 %:nen eetteri/heksaani).

$C_{21}H_{32}O$:n analyysi:

laskettu: C 83,94; H 10,73

todettu: C 82,70, 82,53; H 10,49, 10,68.

(b) 4,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(8-sykloheksyylioktyyli)-fenyyl $\bar{7}$ -nonaani-dihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää esimerkin 10(a) mukaisen yhdisteen (4,33 mmoolia) annettiin reagoida 3-merkaptopropionihapon (9,52 mmoolia) kanssa metyleenikloridissa, jolloin toivottu tuote saatiin valkeana kiinteänä aineena (sp. 61-63,5°C) kromatografian jälkeen (heksaani/etyyliasetatti/muurahaishappo).

$C_{27}H_{42}O_4S_2$:n analyysi:

laskettu: C 65,55; H 8,56; S 12,96

todettu: C 65,72; H 8,50; S 12,72.

Esimerkki 11

4,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(4-(4-butyylifenyyli)-butyyli)-fenyyl $\bar{7}$ -nonaani-dihapon valmistaminen

(a) 2- $\bar{4}$ -(4-butyylifenyyli)-butyyli $\bar{7}$ -bentsaldehydi

Alumiinikloridia (0,23 moolia) lisättiin annoksittain 7 minuutin aikana etyleenikloridissa (100 ml) olevaan butyyli-bentseeniin (0,10 moolia) ja meripihkahapon anhydridin (0,11 moolia) seokseen, ja jäähdytettiin noin 13°C:een. 30 minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin jääkylmään 3N suolahappoon (250 ml), jonka jälkeen seos uutettiin etyyliasetaa-

tilla (2 x 100 ml). Uutos pestiin kylläisellä natriumkloridilla (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4-(4-butyylifenyyli)-4-oksobutaanihappoa (sp. 107-111,5°C). Etyyliasetaatissa (150 ml) olevaa, tämän hapon (31,63 mmoolia), rikkihapon (0,5 ml) ja hiileen kiinnitetyn 10 %:sen palladiumin seosta ravisteltiin 345 kPa:n vetypaineessa noin 15 min pelkistyneen tuotteen, 4-(4-butyylifenyyli)-butaanihapon (sp. 56-58°C) saamiseksi. Tämän hapon (27,05 mmoolia) molekyyliseulalla kuivatussa tetrahydrofuraanissa (25 ml) oleva liuos pelkistettiin tetrahydrofuraanissa olevalla jääkylmällä diboraanilla (30 mmoolia) noin 1,5 h, jolloin 4-(4-butyylifenyyli)-butanoli saatiin öljynä. Metyleenikloridissa (50 ml) olevaan butanoliin (27 mmoolia) ja hiilitetrabromidin (32,56 mmoolia) jääkylmään liuokseen lisättiin metyleenikloridissa (50 ml) olevaa trifenyylifosfiinia (32,75 mmoolia) 15 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 45 min, ja haihtuvat yhdisteet haihdutettiin. Tuloksena oleva öljy hierottiin heksaanin (2 x 100 ml) kanssa, suodatettiin, ja suodos haihdutettiin ja käsiteltiin kromatografisesti, jolloin 4-(4-butyylifenyyli)-butyylibromidi saatiin öljynä.

Esimerkin 1(a), (b) ja (c) toimenpiteiden mukaisesti tislatussa tetrahydrofuraanissa (35 ml) olevaan 4-(4-butyylifenyyli)-butyylimagnesiumbromidiin (21,47 mmoolista 4-(4-butyylifenyyli)-butyylibromidia ja 18,96 mmoolista magnesiumia) lisättiin tetrahydrofuraanissa (15 ml) olevaa 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinia (16,32 mmoolia). Reaktioseoksen käsittelyn tuloksena 2- $\overline{2}$ -(4-(4-butyylifenyyli)-butyyli)-fenyyli $\overline{7}$ -4,4-dimetyylioksatsoliini saatiin öljynä. Metyylijodidissa (20 ml) olevaa oksatsoliinin (14,41 mmoolia) liuosta palautusjäähdytettiin argonilmakehässä 18 h. Haihtuvien aineiden poistamisen tuloksena vastaava 3,4,4-trimetyylioksatsoliniumjodidi saatiin valkeana kiinteänä aineena (sp. 91-94°C). Metanolissa olevaan jodidin (14,07 mmoolia) jääkylmään liuokseen lisättiin annoksittain natriumborohydridiä (14,30 mmoolia). Reaktioseoksen samankaltaisen käsittelyn tuloksena toivottu bentsaldehydituote eristyi öljynä.

$C_{21}H_{26}O$:n analyysi:

laskettu: C 85,67; H 8,90

todettu: C 86,06; 9,19.

(b) 4,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(4-(4-butyylifenyyli)-butyyli)-fenyyli $\bar{7}$ -nonaanidihappo

Metyleenikloridissa (30 ml) olevaan, esimerkin 11(a) mukaisen aldehydin (5,03 mmoolia) ja 3-merkaptopropionihapon (10,90 mmoolia) jääkylmään liuokseen lisättiin pisaroittain boori-trifluoridieteraattia (5,04 mmoolia). Seitsemän minuutin kulluttua reaktioseos liuotettiin eetteriin (100 ml) ja pestiin vedellä (5 x 100 ml). Magnesiumsulfaatilla ja hiilellä suoritettun käsittelyn, jota seurasi haihduttaminen, jälkeen saatiin öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti (silikageeli ja 2:1 heksaani/etyyliasetaatiksi), jossa 0,5 % muurahais-happoa, toimiessa eluenttina), jolloin saatiin toivottu tuote.

$C_{27}H_{36}O_4S_2 \cdot 3/4$ moolia etyyliasetaatia, seoksen analyysi:

laskettu: C 64,95; H 7,63; S 11,56

todettu: C 64,74; H 7,31; S 11,85.

Esimerkki 12

4,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(1-transdodekenyyli)-fenyyli $\bar{7}$ -nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2-(1-transdodekenyyli)-bentsaldehydi

Tetrahydrofuraanissa (30 ml) olevaan litiumalumiinihydridin (22,2 mmoolia) suspensioon, argon-ilmakehässä ja jäädytettyinä $0^{\circ}C$:een, lisättiin sekoittaen tetrahydrofuraanissa (10 ml) olevaa, esimerkin 4(a) mukaisesti valmistettua 2-(1-dodekyn-1-yyli)-bentsaldehydiä (11,1 mmoolia) pisaroittain. Sen jälkeen, kun seoksen lämpötila oli palautunut huoneen lämpötilaan reaktioseosta palautusjäädytettiin 18 h. Tämän jälkeen reaktioseos jäädytettiin $0^{\circ}C$:een, jäätä lisättiin, mitä seurasi eetterin ja laimean suolahapon lisääminen, ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella. Kuivattu liuos haihdutettiin, jolloin saatiin 2-(1-transdodekenyyli)-bentsyylialkoholia, asetonitriilissä suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen. Bentsyylialkoholi (0,08 mmoolia) liuotettiin etyyliasetattiin (10 ml) argon-ilmakehässä, ja magnaanioksidia (12,6 mmoolia) lisättiin. Reaktioseosta

sekoitettiin 18 h huoneen lämpötilassa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä, joka on toivottu tuote.

(b) 4,6-ditia-5- $\sqrt{2}$ -(1-trans-1-dodekenyyli)-fenyyli $\sqrt{7}$ -nonaani-dihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää esimerkin 12(a) mukaisen yhdisteen (0,771 mmoolia) annettiin reagoida merkaptopropionihapon (1,7 mmoolia) kanssa, jolloin toivottu tuote saatiin valkeana kiinteänä aineena, sp. 37-40°C.

C₂₅H₃₈O₄S₂:n analyysi:

laskettu: C 64,34; H 8,21

todettu: C 64,52; H 8,20.

Esimerkki 13

4,6-ditia-5- $\sqrt{2}$ -(11-dodekynyyli)-fenyyli $\sqrt{7}$ -nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2-(11-dodekynyyli)-bentsaldehydi

Tetrahydrofuraaniin (25 ml) valmistettuun, argon-ilmakehässä olevaan, -15°C:n lämpötilaan jäähdytettyyn trimetyylisilyyliasetyleenin (66,6 mmoolia) liuokseen lisättiin pisaroittain n-butyylilitiumia (2,6 mmoolia 25,6 ml:ssa heksaania). Tuloksena olevaa liuosta sekoitettiin 15 min ja heksametyyli-fosforiamidia (25 ml) lisättiin. 15 min kestäneen sekoittamisen jälkeen liuos jäähdytettiin edelleen -78°C:een ja tetrahydrofuraanissa (150 ml) oleva dekyylidibromidi (66,6 mmoolia) lisättiin yhdellä kertaa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, jonka jälkeen se kaadettiin jäävesi/eetteriseokseen. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännöksenä saatu tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti (silika-kolonne, heksaanilla eluoituna), jolloin saatiin trimetyylisilyyli-11-dodekynyylibromidia. Tämä yhdiste (26,15 mmoolia) lisättiin tetrahydrofuraanissa (50 ml) magnesiumlastuihin (22,35 mmoolia) ja tuloksena olevaan Grignard:in reagenssiin lisättiin 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinia (14,9 mmoolia) tetrahydrofuraanissa (30 ml). Liuosta sekoitettiin argon-ilmakehässä huoneen lämpötilassa 18 h, jäähdytettiin ja siihen lisättiin pisaroittain ammoniumkloridin vesi-

liuosta. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja eetterillä, ja orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tuote, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti 2-(trimetyylisilyyli-11-dodekynyylifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsooliinin saamiseksi. Tämän yhdisteen (7,36 mmoolia) metyylijo-didissa (25 ml) olevaa liuosta palautusjäähdytettiin 15 h. Haihtuvat yhdisteet poistettiin vakuuissa, jolloin saatiin puolikiinteää 2-(trimetyylisilyyli-11-dodekynyylifenyyli)-3,4,4-trimetyylioksatsooliniumjodidia. Tämän yhdisteen (6,96 mmoolia) metanolissa (30 ml) olevaan jäähdytettyyn (0°C) liuokseen lisättiin annoksittain natriumborohydraattia (7,30 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 30 min ja sitten siihen lisättiin nopeasti 5 %:nen natriumhydroksidiliuos. Tuote uutettiin eetteriin ja kuivattu uutosto haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka liuotettiin asetoniin (50 ml). Siihen lisättiin suolahappoa (10 ml, 3N), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 h. Asetoni poistettiin vakuuissa ja jäännös ositettiin veden ja eetterin kesken. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tuote, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti 2-(trimetyylisilyyli-11-dodekynyylifenyyli)-bentsaldehydin saamiseksi öljynä. Tämä yhdiste (2,86 mmoolia) liuotettiin metanoliin (10 ml) argon-ilmakehässä ja siihen lisättiin kaliumkarbonaattia (100 mg). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 h ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja liuos pestiin 5 %:sella natriumbikarbonaattiliuoksella, vedellä ja suolahalluoksella. Kuivattu liuos haihdutettiin toivotun 2-(11-dodekynyylifenyyli)-bentsaldehydin saamiseksi öljynä.

(b) 4,6-ditia-5-yl-2-(11-dodekynyylifenyyli)-7-nonaanidihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää esimerkin 13(a) mukaisen yhdisteen (2,73 mmoolia) annettiin reagoida merkaptopropionihapon (6,01 mmoolia) kanssa, jolloin tuote saatiin valkeana kiinteänä aineena, sp. 34-38°C.

$C_{25}H_{36}O_4S_2$:n analyysi:

laskettu: C 64,62; H 7,81

todettu: C 64,51; H 7,80.

Esimerkki 144,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(8-fenyylioktyyli)-5-trifluorometyylifenyyli7-nonaanidihapon valmistaminen(a) 2-(8-fenyylioktyyli)-5-trifluorometyylibentsaldehydi

Metyleenikloridiin (50 ml) valmistettuun, argon-ilmakehässä olevaan, huoneenlämpöiseen 2-bromi-5-trifluorimetyylibentsonitriiliin (20,16 mmoolia) liuokseen lisättiin pisaroittain di-isobutyylialumiinihydridiä (25 mmoolia, 25 ml:ssa heksaania), ja tuloksena olevaa liuosta sekoitettiin 30 min. Reaktioseos laimennettiin eetterillä (50 ml), jäähdytettiin jäissä ja siihen lisättiin varovasti suolahappoa (50 ml, 3N). Jäähaude poistettiin ja seosta sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella (50 ml), käsiteltiin magnesiumsulfaatilla ja hiilellä ja haihdutettiin. Tuloksena oleva öljy puhdistettiin tislaamalla, jolloin saatiin 2-bromo-5-trifluorometyylibentsaldehydiä, kiehumispiste paineessa 0,05 mm Hg 50-55°C. Trietyyliamiinissa (50 ml) olevaa, tämän yhdisteen (16,24 mmoolia), 1-fenyyliokta-1,7-diyynin $\bar{19}$,54 mmoolia, valmistettu kuten esimerkissä 7 (b) $\bar{7}$, kuparijodidin (0,19 mmoolia) ja bis-(trifenyylifosfiini)-palladiumkloridin (0,34 mmoolia) seosta palautusjäähdytettiin argon-ilmakehässä 30 min. Reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin, liuotettiin eetteriin (100 ml), pestiin suolahapolla (50 ml, 3N) ja natriumkloridilla, ja käsiteltiin magnesiumsulfaatti-hiili-seoksella. Suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen jäi öljy, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti (5 %:nen eetteri/heksaani), jolloin 2-(8-fenyylioktadiyn-1,7-yyli)-5-trifluorometyylibentsaldehydi saatiin öljynä. Tämän yhdisteen (13,26 mmoolia) etyyliasetaatissa (100 ml) oleva liuos käsiteltiin hiilellä 30 minuutin ajan, jonka jälkeen se suodatettiin. Sitten liuosta ravisteltiin 345 kPa:n vetypaineessa hiileen sidotun 10 %:sen palladiumin (502 mg) kanssa noin 90 min ajan. Reaktioseoksen ohutkerroskromatografia osoitti aldehydin 50 %:sen pelkistymisen alkoholiksi. Alkoholin uudelleen hapettamiseksi palladiumkatalyytti suodatettiin pois, ja mangaanidioksidia (20 g) lisättiin. Sitten tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa

argon-ilmakehässä 18 h. Suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen saatiin öljy, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti (2 %:nen eetteri/heksaani), jolloin 2-(8-fenyylioktyyli)-5-trifluorometyyllibentsaldehydi saatiin öljynä.

(b) 4,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(8-fenyylioktyyli)-5-trifluorometyyllifenyli $\bar{7}$ -nonaanidihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää esimerkin 14(a) mukaisen yhdisteen (2,75 mmoolia) annettiin reagoida merkaptopropionihapon (5,97 mmoolia) kanssa, jolloin toivottu tuote saatiin vaalean keltaisena öljynä. Se muunnettiin dikaliumsuolakseen liuottamalla se kaliumkarbonaattiliuokseen (15 ml, 0,3M), ja eristettiin lyofilisoimalla.

$C_{28}H_{33}F_3O_4S_2K_2$:n analyysi:

laskettu: C 53,14; H 5,26

todettu: C 52,97; H 5,29

Samoin, noudattaen esimerkin 14(a) ja (b) toimenpiteitä, 3-bromibentsaldehydin (5,13 mmoolia) annettiin reagoida 1-fenyyliokta-1,7-diyynin (6,04 mmoolia) kanssa 3-(8-fenyylioktadiyn-1,7-yyli)-bentsaldehydin saamiseksi, joka aldehydi pelkistettiin/hapetettiin 3-(8-fenyylioktyyli)-bentsaldehydiksi, ja tämän (1,87 mmoolia) annettiin reagoida merkaptopropionihapon (4,02 mmoolia) kanssa, jolloin saatiin 4,6-ditia-5- $\bar{3}$ -(8-fenyylioktyyli)-fenyyli $\bar{7}$ -nonaanidihappo sp. 56-60°C.

Esimerkki 15

4,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)-pentoksi)-fenyyli $\bar{7}$ -nonaanidihapon valmistaminen

(a) 2- $\bar{5}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)-pentoksi $\bar{7}$ -bentsaldehydi

Asetonissa (50 ml) oleva salisyylialdehydin (82 mmoolia) liuos lisättiin pisaroittain asetonissa (200 ml) olevaan 1,5-dibromipentaanin (90,2 mmoolia), kaliumkarbonaatin (90,2 mmoolia) ja kaliumjodidin (0,4 g) palautusjäähdyttäen kuumenttavaan liuokseen. Seosta palautusjäähdytettiin 18 h, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin eette-

riin ja pestiin kylmällä 10 %:sella natriumhydroksidiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti (4 %:nen etyyliasetaatte/heksaani), jolloin saatiin 2-(5-bromipentoksi)-bentsaldehydiä. Asetonissa (30 ml) olevaa tämän yhdisteen (11,1 mmoolia), 4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyylifenolin (11,62 mmoolia) ja kaliumkarbonaatin (5,55 mmoolia) seosta palautusjäähdytettiin 5 vrk, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 vrk, jonka jälkeen sitä palautusjäähdytettiin 24 h. Suspensio jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etyyliasetaatteihin, jonka jälkeen se pestiin jääkylmällä 5 %:sella natriumhydroksidiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella. Kuivattu liuos haihdutettiin ja tuote käsiteltiin flash-kromatografisesti, jolloin saatiin toivottu tuote.

(b) 4,6-ditia-5- $\bar{2}$ -(5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyylifenoksi)-pentoksi)fenyyli $\bar{7}$ -nonaanidihappo

Käyttäen esimerkin 1(d) yleistä menetelmää esimerkin 15(a) mukaisen yhdisteen (2,6 mmoolia) annettiin reagoida merkaptopropionihapon (5,2 mmoolia) kanssa, jolloin toivottu tuote saatiin keltaisena nesteinä. Se muunnettiin dinatriumsuolakseen liuottamalla se natriumkarbonaattiliuokseen (0,5 M) ja se eristettiin lyofilisoimalla, sp. 146-148°C (hajooa).

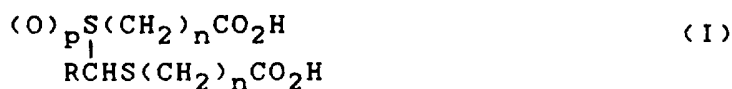
$C_{29}H_{36}O_8S_2Na_2 \cdot 3/4H_2O$:n analyysi:

laskettu: C 54,75; H 5,94; S 10,08

todettu: C 54,51; H 5,80; S 10,12.

Patenttivaatimukset

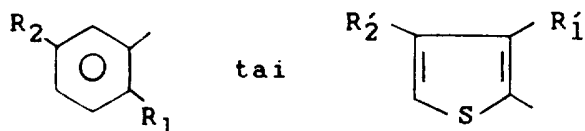
1. Menetelmä farmakologisesti aktiivisten ditia-alkaanidihiappojen valmistamiseksi, joilla on rakennekaava (I):



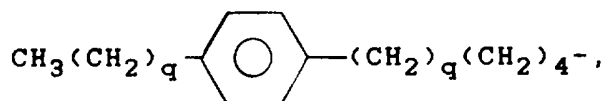
jossa n on 1 tai 2,

p on 0 tai 1,

R on ryhmä



joissa kaavoissa R_1 on C_8 - C_{13} -alkyyli, C_7 - C_{12} -alkoksi, C_7 - C_{12} -tioalkyyli, C_{10} - C_{12} -1-alkynylyli, 11-dodekynylyli, 1-transdodekenylyli, 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)pentoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienylylioksi, fenyyli- C_4 - C_{10} -alkyyli, fenyyli- C_3 - C_9 -alkoksi, trifluorimetyyli- C_7 - C_{12} -alkyyli, sykloheksylyli- C_4 - C_{10} -alkyyli tai



jossa kukin q on 0, 1, 2 tai 3, mutta kummankin q:n summa ei ylitä 3:a, ja R_2 on vety, bromi, trifluorimetyyli, hydroksi, metoksi tai nitro; tai R_1 on vety ja R_2 on C_8 - C_{13} -alkyyli, C_7 - C_{12} -alkoksi, 2(Z),5(Z)-undekadienylylioksi tai fenyyli- C_4 - C_{10} -alkyyli,

R_1 on C_8 - C_{13} -alkyyli ja R_2 on vety, tai

R_1 on vety ja R_2 on C_8 - C_{13} -alkyyli

edellyttäen, että R ei ole tiofeeniradikaali ja että mikään edellä olevista ryhmistä R_1 ja R_2 ei ole tioalkyyli p:n ollessa 1, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdisteen, jolla on kaava (VI)



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, annetaan reagoida sopivan merkaptoalkaanihapon kanssa, ja mahdollisesti täten valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa p on 0, ha-
petetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa p on 1,
ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan farma-
seuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
siitä, että reaktio suoritetaan -40°C :sta huoneen lämpöti-
laan, happamissa olosuhteissa inertissä liuottimessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
siitä, että 2-(8-fenyylioktyyli)bentsaldehydin annetaan
reagoida merkaptopropionihapon 2 ekvivalentin kanssa, jol-
loin syntyy 4,6-ditia-5- $\overline{2}$ -(8-fenyylioktyyli)fenyyli $\overline{7}$ nonaanidihappoa.

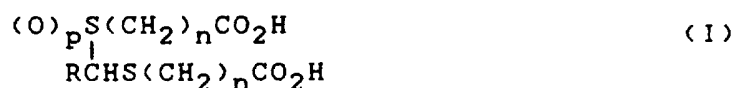
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
siitä, että 2-dodekyylibentsaldehydin annetaan reagoida
merkaptopropionihapon 2 ekvivalentin kanssa, jolloin saadaan
4,6-ditia-5-(2-dodekyylifenyyli)nonaanidihappoa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
siitä, että 2-(11-dodekynyyli)bentsaldehydin annetaan rea-
goida merkaptopropionihapon 2 ekvivalentin kanssa, jolloin
saadaan 4,6-ditia-5- $\overline{2}$ -(11-dodekyyli)fenyyli $\overline{7}$ nonaanidihap-
poa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
siitä, että 2-(8-fenyylioktyyli)-5-trifluorimetyylibentsal-
dehydin annetaan reagoida merkaptopropionihapon 2 ekvivalen-
tin kanssa, jolloin saadaan 4,6-ditia-5- $\overline{2}$ -(8-fenyylioktyy-
li)-5-trifluorimetyylifenyyli $\overline{7}$ nonaanidihappoa.

Patentkrav

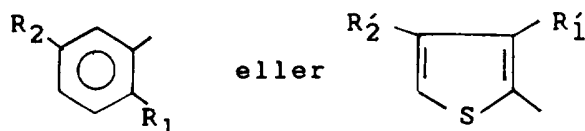
1. Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva ditiaalkandisyror med strukturformeln (I)



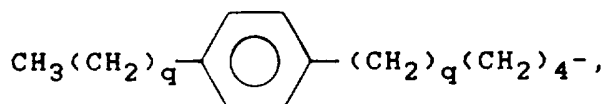
vari n är 1 eller 2,

p är 0 eller 1,

R är en grupp



i vilka formler R_1 är C_8 - C_{13} -alkyl, C_7 - C_{12} -alkoxi, C_7 - C_{12} -tioalkyl, C_{10} - C_{12} -1-alkynyl, 11-dodekynyl, 1-transdodekenyl, 5-(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)-pentoxi, 2(Z),5(Z)-undekadienyloxi, fenyl- C_4 - C_{10} -alkyl, fenyl- C_3 - C_9 -alkoxi, trifluormetyl- C_7 - C_{12} -alkyl, cyklohexyl- C_4 - C_{10} -alkyl eller



vari varje q är 0, 1, 2 eller 3, men summan av båda q överstiger ej 3, och R_2 är väte, brom, trifluormetyl, hydroxi, metoxi eller nitro; eller R_1 är väte och R_2 är C_8 - C_{13} -alkyl, C_7 - C_{12} -alkoxi, 2(Z),5(Z)-undekadienyloxi eller fenyl- C_4 - C_{10} -alkyl,

R_1 är C_8 - C_{13} -alkyl och R_2 är väte, eller

R_1 är väte och R_2 är C_8 - C_{13} -alkyl,

förutsatt att R ej är en tiofenradikal och att ingen av grupperna R_1 och R_2 ovan betecknar tioalkyl då p är 1, och farmaceutiskt acceptabla salter därav, kännetecknat av att en förening med formeln (VI)



vari R har ovan angiven betydelse, omsättes med en lämplig merkaptoalkansyra, och möjligen oxideras en på detta sätt framställd förening med formeln (I) där p är 0 till en förening med formeln (I) där p är 1, och om så önskas, överföres en förening med formeln (I) till ett farmaceutiskt acceptabelt salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att reaktionen utföres från -40°C till rumstemperatur under sura betingelser i ett inert lösningsmedel.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att 2-(8-fenyloktyl)bensaldehyd omsättes med 2 ekvivalenter merkaptopropionsyra för bildande av 4,6-ditia-5- $\sqrt{2}$ -(8-fenyl-oktyl)fenyl $\sqrt{7}$ nonandisyra.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att 2-dodekylbensaldehyd omsättes med 2 ekvivalenter merkaptopropionsyra för bildande av 4,6-ditia-5-(2-dodekyl-fenyl)nonandisyra.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att 2-(11-dodekynyl)bensaldehyd omsättes med 2 ekvivalenter merkaptopropionsyra för bildande av 4,6-ditia-5- $\sqrt{2}$ -(11-dodekynyl)fenyl $\sqrt{7}$ nonandisyra.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att 2-(8-fenyloktyl)-5-trifluormetylbensaldehyd omsättes med 2 ekvivalenter merkaptopropionsyra för bildande av 4,6-ditia-5- $\sqrt{2}$ -(8-fenyloktyl)-5-trifluormetylfenyl $\sqrt{7}$ nonandisyra.