



F1000095252B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

95252

**C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 01 1996**

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 409/06

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 870373

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 28.01.87

(24) Alkuperä - Löpdag 28.01.87

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 29.07.87

(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.09.95

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

28.01.86 JP 61-16501 P

27.09.86 JP 61-228769 P

(71) Hakija - Sökande

1. Sankyo Company Limited, 5-1 Nihonbashi, Honcho, 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Terada, Atsuke, c/o Sankyo Chemical Research Labs., Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan, (JP)
2. Anemiya, Yoshiya, c/o Sankyo Chemical Research Labs., Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan, (JP)
3. Matsuda, Keiichi, c/o Sankyo Chemical Research Labs., Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan, (JP)
4. Oshima, Takeshi, c/o Sankyo Chemical Research Labs., Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Forssén & Salomaa Oy

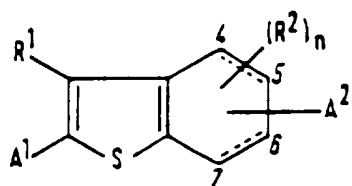
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten dihydrotianaftaleeniyhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av som läkemedel användbara dihydrotianaftalenföreningar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

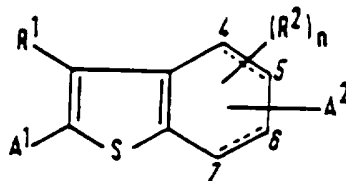
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Yhdisteillä, joilla on kaava (I):



(I)

Föreningar med formeln (I):



(I)

(missä n on 0 tai 1, R¹ ja R² on vety tai alkyyl, toinen ryhmistä A¹ ja A² on -Z-Y ja toinen -W-COOH, missä W ja Z on alkenyleni tai alkyleeni ja Y on imidatsolyyli tai pyridyyl, ja katkoviivat tarkoittavat kahta yksinkertaista sidosta tai yhtä yksinkertaista sidosta ja yhtä kaksoissidosta) ja niiden suoloilla, estereillä ja amideilla on kyky estää tromboksaani A₂:n synteesiä ja siksi ne ovat hyödyllisiä tromboottisten tilojen käsittelyssä tai hoidossa. Niitä voidaan valmistaa tuomalla imidatsolyyli- tai pyridyyliryhmä vastaavaan yhdisteeseen, jossa Y korvataan aktiivisella ryhmällä tai atomilla.

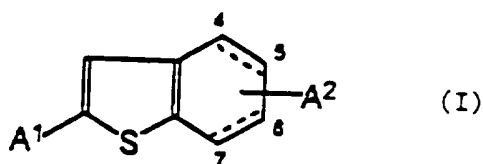
(där n är 0 eller 1, R¹ och R² är vate eller alkyl, en av A¹ och A² är -Z-Y och den andra är -W-COOH, där W och Z är alkenylen eller alkylen och Y är imidazolyl eller pyridyl, och de brutna linjerna avser två enkelbindningar eller en enkelbindning och en dubbelbindning) och deras salter, estrar och amider har förmågan att inhibera syntesen av tromboksan A₂ och är sålunda användbara vid behandling eller profylax av trombotiska förhållanden. De kan framställas genom introducering av en imidazolyl- eller pyridylgrupp till motsvarande förening där Y ersätts med en aktiv grupp eller atom.

Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten
dihydrotianaftaleeniyhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av som läkemedel
användbara dihydrotianaftenföreningar

5

Keksinnön kohteena on menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten kaavan (I)
mukaisten dihydrotianaftaleeniyhdisteiden valmistamiseksi:

10



15

jossa:

20

toinen ryhmistä A^1 ja A^2 tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava $-Z-Y$, jossa
Y tarkoittaa imidatsolyyli- tai pyridyyliryhmää ja Z tarkoittaa mety-
leen-, etyleeni-, trimetyleen- tai vinyleeniryhmää tai metyleeni-,
etyleeni-, trimetyleen- tai vinyleeniryhmää, jossa on ainakin yksi
25 substituentti valittuna ryhmästä, johon kuuluu C_1-C_4 alkyyliryhmiä, C_3-C_6
sykloalkyyliryhmiä, fenyyl- tai naftyyliryhmiä, substituoituja fenyyl-
ryhmiä, joissa on ainakin yksi substituentti valittuna ryhmästä, johon
kuuluu C_1-C_4 alkyyliryhmät, C_1-C_4 alkoksiryhmät, halogeeniatomit, nitro-
ryhmät, syanoryhmät ja aminoryhmät; ja tienyyliryhmät;

30

toinen ryhmistä A^1 ja A^2 tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava $-W-COOH$, missä
W tarkoittaa suoraa sidosta, metyleeniryhmää, metiiniryhmää,
edellyttäen että W tarkoittaa vain mainittua metiiniryhmää kun A^1
tarkoittaa mainittua kaavan $-Z-Y$ ryhmää;

35

A^2 on 5- tai 6-asemassa tianafteenisysteemissä;

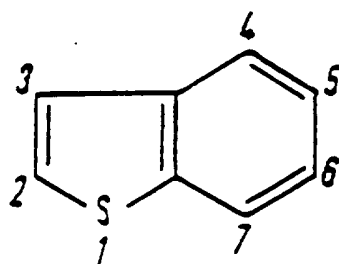
kukin katkoviiva tarkoittaa yksinkertaista tai kaksinkertaista hiili-hiilisidosta 4- ja 5- tai 6- ja 7-asemien välillä, edellyttäen että kun A^2 on 5-asemassa 6- ja 7-asemien välillä on yksinkertainen sidos ja että kun A^2 on 6-asemassa 4- ja 5-asemien välillä on yksinkertainen sidos;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen, amidien ja este-
reiden valmistamiseksi.

Esilläoleva keksintö koskee sarjaa tianafteenijohdannaisia, joilla on
havaittu tiettyjä arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia.

Keksinnön yhdisteillä on kyky inhibioida verihiutaleaggregaatiota ja
tromboksaani $A_2:n$ (johon tästä lähtien viitataan tavanmukaisella tavalla
merkinnällä " TXA_2 ") biosynteesiä.

Esilläolevan keksinnön yhdisteitä voidaan pitää tianafteenijohdannaisina
["The Merck Index, 10. Edition (1983) monograph 9142], joilla on kaava
(A):



(A)

Esilläolevan keksinnön yhdisteitä nimetään puoli-systemaattisesti pitäen
tianafteenia emäyhdisteenä järjestön International Union of Pure and
Applied Chemistry, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry anta-
mien suositusten mukaisesti. Epävarmuuden välttämiseksi tässä käytetty
numerointisysteemi on ylläolevassa kaavassa (A) käytetty.

TXA_2 näyttelee merkittävää osaa verihiutaleaggregaation syntymisessä ja
sen biosynteesin inhibioimisen uskotaan vähentävän verihiutaleaggregaa-
tion määrää puhumattakaan suorasta vaikutuksesta, jota näillä yhdisteil-
lä saattaa olla sellaiseen aggregaatioon. On tunnettua, että TXA_2 :ta
syntyy endoperoksidi PGH_2 :sta $PGG_2:n$ kautta. On tunnettua, että $TXA_2:n$

- aktiivisuus on yleensä vastakkainen PGI_2 :n aktiivisuudelle, mikä aiheuttaa verisuonten laajennuskasvua ja estää verihiutaleaggregaatiota. Sen mukaisesti on ehdotettu, että TXA_2 :n ja PGI_2 :n välinen tasapaino veressä on hallitseva tekijä verisuonitukoksen kehityksessä ja/tai parannuksessa. Siten on suotavaa veritulpan käsittelyn tai hoidon kannalta inhibioida selektiivisesti TXA_2 :n biosynteesiä ja siten edistää PGI_2 :n aktiivisuutta (jolla on inhibioivaa vaikutusta verihiutaleaggregaatioon) ja myös lisätä PGI_2 :n tasoa PGH_2 :n kerääntymisen tuloksena.
- 10 TXA_2 :n biosynteesin tehokkaalla inhibiittorilla uskotaan olevan melkoista arvoa lukuisten erilaisten tautien ja verenkiertosysteemiin liittyvien häiriöiden käsittelyssä tai hoidossa. On kuitenkin tärkeää, että tästä inhibioivasta aktiivisuudesta ei seuraa niiden entsyymien inhibiitio, jotka ovat vastuussa muiden prostaglandiinien synteesistä.
- 15 On ehdotettu erilaisia yhdisteitä sellaiseen käyttöön. Erään ehdotuksen mukaan on ehdotettu käytettäväksi tiettyjä tianafteenijohdannaisia tähän tarkoitukseen ja ne yhdisteet, jotka on esitetty EP-patenttijulkaisussa 73663 B1 omaavat välttämättömän aktiivisuuden.
- 20 Olemme nyt havainneet, että tietyillä tianafteeneilla, joissa 6-jäseninen rengas on osittain tyydytetty, on TXA_2 -synteesin huomattava inhibiointikyky, joka on kertaluokkaa tai useampia kertaluokkia parempi kuin tähän tarkoitukseen nykyään saatavissa olevilla tunnetuilla yhdisteillä. Vaikka EP-patenttijulkaisun 73663 B1 yhdisteet ovat näennäisesti samanlaisia kuin keksinnön yhdisteet, niissä on täysin tyydytetty ja aromatisoitu tianafteenirengassysteemi. Keksinnön yhdisteillä on päinvastoin osittain tyydytetty 6-jäseninen rengas. Aikaisempien yhdisteiden aromaattisuus johtaa molekyyliarakenteen ja konfiguraation jäykkyyteen ja
- 25 elektronivirran fluiditeettiin, jota esilläolevan keksinnön yhdisteet eivät omaa ja jolla voisi odottaa olevan olennaista vaikutusta yhdisteiden biologisiin ominaisuuksiin. Siksi on hämmästyttävää, että keksinnön yhdisteet omaavat biologisia ominaisuuksia, jotka ovat luonteeltaan samanlaisia kuin aikaisempien yhdisteiden ominaisuudet, erikoisesti
- 30 koska kysymyksessä oleva aktiivisuus on yhteydessä entsyymien aktiivisuuteen, missä olisi odotettavissa, että eroilla aikaisempien yhdisteiden ja keksinnön yhdisteiden välillä olisi huomattavaa vaikutusta.

Keksintö aikaansaa edelleen farmaseuttisen koostumuksen, joka käsittää TXA₂:n biosynteesin inhibiittoria seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantimen tai laimentimen kanssa, jolloin mainittu inhibiittori on valittu ryhmästä, joka käsittää kaavan (I) yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät esterit, amidit ja suolat.

Keksintö aikaansaa lisäksi menetelmän sellaisten tautien ja häiriöiden käsittelemistä tai hoitoa varten, jotka johtuvat TXA₂:n tason epätasapainosta eläimessä, normaalissa imettäväisessä, ihminen mukaanluettuna, joka menetelmä käsittää sen, että mainitulle eläimelle annetaan tehokas määrä TXA₂:n biosynteesin inhibiittoria, mainitun inhibiittorin ollessa valittuna ryhmästä, joka käsittää kaavan (I) yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät esterit, amidit ja suolat.

Kun karboksiryhmä esteröidään, tuloksena olevan esterin laatu ei ole kriittillinen esilläolevan keksinnön kannalta. Periaatteessa keksinnön yhdisteet, ollen karboksyylihappoja, voivat muodostaa estereitä minkä tahansa esterin muodostavan alkoholin kanssa ja kaikki sellaiset esterit muodostavat osan esilläolevasta keksinnöstä. Kuitenkin kun estereitä on tarkoitus käyttää terapeuttisiin tarkoituksiin, on tietenkin välttämätöntä että tuloksena olevat esterit ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä, joka tarkoittaa sitä, kuten alalla tiedetään, että estereillä ei saisi olla alentunutta aktiivisuutta (tai epäsuotavan alentunutta aktiivisuutta) eikä niillä pitäisi olla lisääntynyttä myrkyllisyyttä (tai epäsuotavan lisääntynyttä myrkyllisyyttä) verrattuna vapaaseen happoon. Kuitenkin kun esteriä on tarkoitus käyttää muihin tarkoituksiin, esimerkiksi välituotteena muiden yhdisteiden valmistuksessa, tämäkään kriteerio ei ole voimassa.

Esimerkkeihin sellaisista estereistä kuuluvat: C₁-C₆, edullisesti C₁-C₄ alkyylesterit, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sec-butyyli-, t-butyyli-, pentyyli- ja heksyyli-esterit; aralkyyli- ja diaralkyyliesterit, kuten bentsyyli-, p-nitrobentsyyli- ja bentshydryliesterit; alkoksikarbonyylialkyylesterit, joissa alkoksi- ja alkyylisosat ovat kummatkin C₁-C₄, erikoisesti alkoksikarbonyylimetyylesterit, kuten etoksikarbonyylimetyyli- ja t-butoksikarbonyylimetyylesterit; alkoksikarbonylioksialkyylesterit, joissa

alkoksi- ja alkyylisosat ovat kummatkin C_1 - C_4 , erikoisesti 2-(alkoksikarbonyylioksi)etyyliesterit, kuten 2-metoksikarbonyylioksietyyli-, 2-etoksikarbonyylioksietyyli- ja 2-t-butoksikarbonyylioksietyyliesterit; ja muut spesifiset esterit kuten ftalidyli-, substituoitu ftalidyli-,
5 fenasyyli-, substituoitu fenasyyli (esim. p-nitrofenasyyli) ja (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyliesterit.

Samoin kun yksi tai useampi karboksiryhmä on muodostanut amidin, amidin tarkka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että kun amidia on tarkoi-
10 tus käyttää terapeuttisiin tarkoituksiin, tuloksena oleva amidi on farmaseuttisesti hyväksyttävä. Sen mukaisesti yksi tai useampi näistä karboksiryhmistä voidaan korvata karbamoyyliryhmällä tai substituoitulla karbamoyyliryhmällä, edullisesti alkyylikarbamoyyli- tai dialkyylikarbamoyyliryhmällä, jossa alkyyliryhmä tai kukin alkyyliryhmä on C_1 - C_4
15 alkyyliryhmä, esimerkiksi metyylikarbamoyyli-, etyylikarbamoyyli-, dimetyylikarbamoyyli- tai dietyylikarbamoyyliryhmä.

Yksi tai useampi näistä karboksiryhmistä voi muodostaa myös suoloja sopivien happojen kanssa. Lisäksi koska imidatsolyyli- ja pyridyylityyp-
20 piatomit ovat luonteeltaan emäksisiä, keksinnön yhdisteet voivat muodostaa myös happoadditiosuoloja. Sellaisten suolojen laatu ei ole myöskään kriittillinen, edellyttäen että kun niitä on tarkoitus käyttää terapeuttisiin tarkoituksiin, suolat ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä. Laaja valikoima happoja voi muodostaa happoadditiosuoloja keksinnön yhdisteiden kanssa ja esimerkkeihin sellaisista hapoista kuuluvat: mineraaliha-
25 pot kuten suolahappo, bromivetyhappo, typpihappo ja fosforihappo; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo, trifluoroetikkahappo, asparagiinihappo, glutamiinihappo, oksaalihappo, viinihappo, sitruunahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, salisyylihappo, maloni-
30 happo ja meripihkahappo; ja orgaaniset sulfonihapot kuten metaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo ja p-tolueenisulfonihappo.

Esimerkkeihin suoloista emäksien kanssa kuuluvat: suolat metallien kanssa, erityisesti alkalimetallien ja maa-alkalimetallien kanssa, kuten
35 litium-, natrium-, kalium-, kalsium- ja magnesiumsuolat; ammoniumsuola; suolat orgaanisten amiinien, kuten sykloheksyyliamiinin, di-isopropyli-

amiinin tai trietyyliamiinin kanssa; ja suolat emäksisten aminohappojen, kuten lysiinin tai arginiinin kanssa.

Keksinnön yhdisteet voivat sisältää useita asymmetrisiä hiiliatomeja ja sen mukaisesti yhdisteiden optiset isomeerit ovat mahdollisia. Vaikka erilaisia optisia isomeerejä on kaikkia esitetty tässä yhdellä kaavalla, esilläoleva keksintö sulkee sisäänsä sekä yksityiset eristetyt isomeerit että niiden seokset.

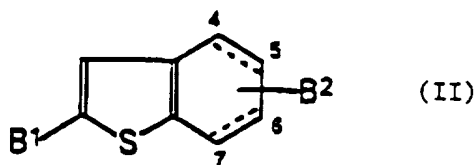
Kaikkein suositeltavimpia keksinnöllä valmistettavia yhdisteitä ovat:

4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyylitianafteeni-6-karboksyylihappo ja

4,5-dihydro-2-(1-imidatsolyyli)metyylitianafteeni-6-karboksylihappo.

Suosittelavia ovat myös edelläolevien yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, esterit ja amidit, erikoisesti suolat ja esterit, varsinkin alkalimetallisuolat (erikoisesti natrium) ja alempi alkyylies-
terit (erikoisesti metyyli).

Keksinnön mukainen menetelmä on tunnettu siitä, että annetaan yhdisteen, jolla on kaava (II):



(jossa katkoviivat ovat kuten edellä on määritelty; toinen ryhmistä B¹ ja B² tarkoittaa A¹:n tai A²:n edustamaa kaavan -WCOOH ryhmää tai sel-

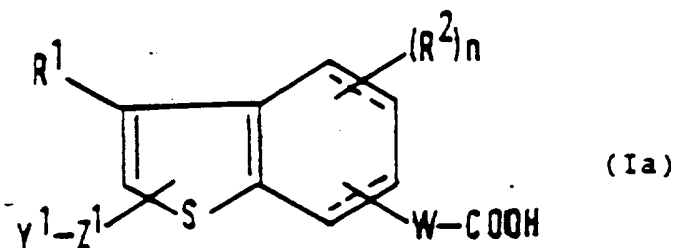
laista ryhmää, jossa karboksiryhmä on suojattu; ja toinen ryhmistä B^1 ja B^2 tarkoittaa reaktiivista ryhmää kuten hydroksi-, halogeeni-, alempaa alkaanisulfonyylioksi- tai aryylisulfonyylioksi- tai se on ryhmän Z karbonyylijohtannainen, jossa Z on määritelty kuten edellä) reagoida
 5 imidatsolyyli- tai pyridyyliyhdisteen kanssa Y:n edustaman imidatsolyyli- tai pyridyyliryhmän tuomiseksi mainittuun yhdisteeseen ja tarvittaessa tuloksena olevan yhdisteen alistamisen pelkistykseen ja/tai hydrolyysiin ja/tai suojaamattomaksi tekemiseen, ja haluttaessa suolat valmistetaan tunnetuilla tavoilla, edullisesti saattamalla kontaktiin
 10 sopivan hapon tai emäksen kanssa.

Yksityiskohtaisemmin keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa kuten seuraavista menetelmistä A-F minkä tahansa yhteydessä on kuvattu.

15 Menetelmä A

Tässä menetelmässä yhdiste, jolla on kaava (Ia):

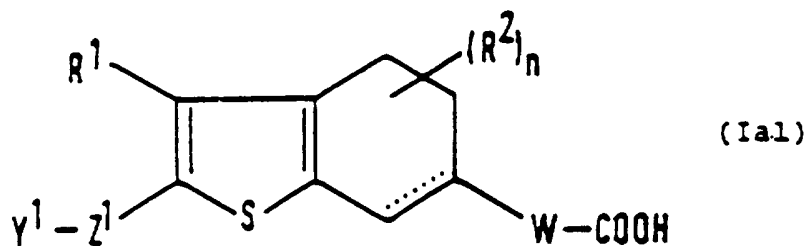
20



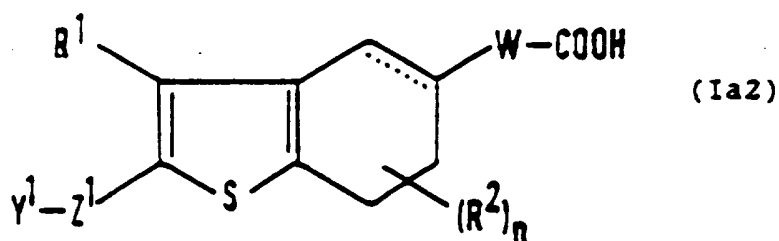
25

30 [missä R^1 on H, R^2 on H ja n on 1 ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritelty; Y^1 tarkoittaa imidatsolyyliryhmää; ja Z^1 tarkoittaa metyleeni-, etyleeni- tai trimetyleeniryhmää, joka on substituoimaton tai jossa on ainakin yksi substituentti valittuna ryhmästä, joka käsittää substituentit (b) kuten edellä on määritelty; mainitun kaavan $-Z^1-Y^1$ ryhmän
 35 ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6- asemista ja mainitun kaavan $-W-COOH$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-,

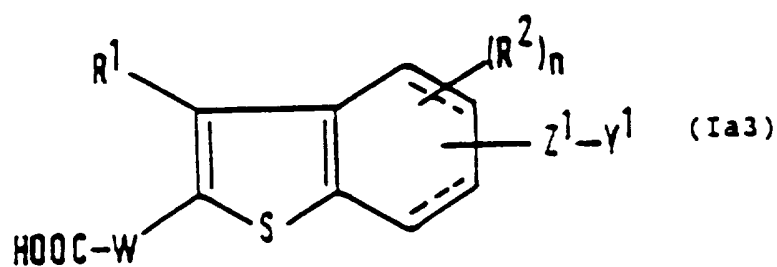
5-tai 6-asemista, jossa ei ole mainittua kaavan $-Z^1-Y^1$ yhdistettä],
nimittäin yhdiste, jolla on kaava (Ia1) :



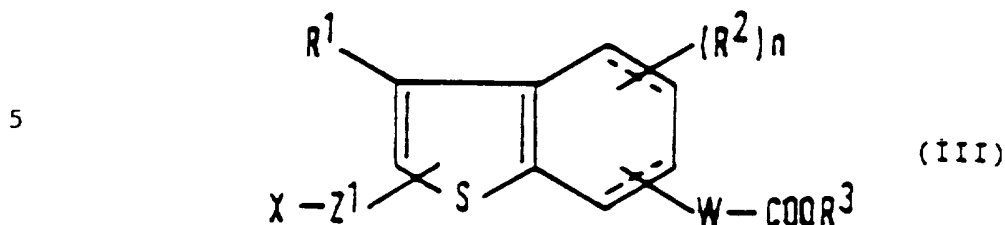
yhdiste, jolla on kaava (Ia2):



tai yhdiste, jolla on kaava (Ia3):



(jossa R^1 , R^2 , n , W , Y^1 , Z^1 ja katkoviivat ja pisteviivat ovat kuten edellä on määritelty), voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (III):



10

(jossa R^1 , R^2 , W , n , $Z1$ ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritelty; R^3 tarkoittaa karboksisuojaryhmää; ja X tarkoittaa halogeeniatomia, alempaa alkaanisulfonyylioksiryhmää tai aryyliisulfonyylioksiryhmää mainitun kaavan $-Z^1-X$ ryhmän ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6- asemista ja mainitun kaavan $-W-COOR^3$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6- asemista, jossa ei ole mainittua kaavan $-Z^1-X$ ryhmää) reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):



20

(jossa Y^1 on kuten edellä on määritelty), eli imidatsolin kanssa, tai sen alkalimetallisuolan (esim. litium-, natrium- tai kaliumsuolan) kanssa ja, mikäli tarpeen, hydrolysoimalla tuloksena oleva yhdiste.

25 Ylläolevissa kaavoissa (II), (Ia) ja (III) varaukset, jotka ovat voi-
massa A²:een nähden kaavan (I) yhdisteissä, pätevät mutatis mundi
vastaavaan ryhmään B², -Z¹-Y¹, -W-COOH, -Z¹-X tai -W-COOR³, nimittäin kun
sen ollessa 5-asemassa yksinkertaisen sidoksen tulisi olla 6- ja 7-
asemien välillä ja sen ollessa 6-asemassa yksinkertaisen sidoksen tulisi
30 olla 4- ja 5-asemien välillä. Sama on voimassa vastaavissa tämän jälkeen
annettavissa kaavoissa.

Kun X tarkoittaa halogeeniatomia, tämä on edullisesti kloori-, bromi- tai jodiatomi. Kun X tarkoittaa alempaa alkaanisulfonyylioksiryhmää, 35 tämä on edullisesti C₁-C₄ alkaanisulfonyylioksiryhmä, esimerkiksi metaanisulfonyylioksi- tai etaanisulfonyylioksiryhmä. Kun X tarkoittaa aryylisulfonyylioksiryhmää, suositeltaviin sellaisiin aryylisulfonyy-

lioksiryhmiin kuuluvat bentseenisulfonyylioksi- ja p-tolueenisulfonyylioksiryhmät.

5 Kun karboksiryhmä kaavan -W-COOH ryhmässä on suojattu, se on suojattu edullisesti muuttamalla esteriryhmäksi, erikoisesti alemmaksi alkyyliesteriksi, ja R^3 on edullisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli- tai t-butyyliryhmä.

10 Reaktio kaavan (III) yhdisteen ja kaavan (IV) yhdisteen välillä suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Esimerkkeihin sopivista liuottimista kuuluvat: halogenoidut hiilivedyt, erikoisesti halogenoidut alifaattiset hiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi tai hiilitetrakloridi; alkoholit kuten metanoli, etanoli tai 15 t-butanoli; aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; nitriilit kuten asetonitriili; ja alemmat alifaattiset happoamidit kuten dimetyyliformamidi.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu tietty lämpötila 20 ei ole kriittillinen keksinnön kannalta. Kuitenkin yleisesti olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötilassa alueella 10 °C:sta käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen. Reaktioon tarvittava aika vaihtelee laajasti riippuen monista tekijöistä, varsinkin reagenssien luonteesta ja reaktiolämpötilasta; suositellulla alueella olevassa lämpötilassa riittää normaalisti kuitenkin aika, joka on 1-20 tuntia. 25

Kun tuloksena oleva yhdiste on tarkoitus hydrolysoida, se voidaan saada aikaan tavanomaisella tavalla saattamalla ylläolevassa reaktiossa saatu ester i kosketukseen hydrolysointiaineen kanssa, joka voi olla happo tai 30 emäs. Hydrolysointiaineena käytettävän hapon tai emäksen laadun suhteen ei ole erityistä rajoitusta ja mitä tahansa sellaista tavallisesti hydrolyysiin käytettyä yhdistettä voidaan käyttää esilläolevassa reaktiossa. Kuitenkin esimerkkeihin sopivista hydrolysointiaineista kuuluvat: mineraalihatot kuten suolahappo, bromivetyhappo ja rikkihappo; ja 35 alkalimetallihydroksidit kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi.

Reaktio suoritetaan normaalisti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Yleisesti suosittelemme käytettäväksi liuottimena alkoholia, kuten metanolia tai etanolia tai sellaisen alkoholin ja veden seosta.

5

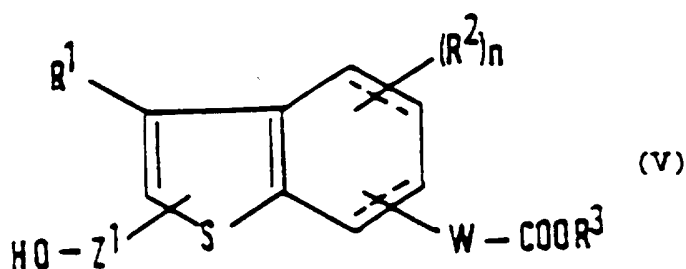
Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja käytetyn tarkan lämpötilan suhteen ei ole erityistä rajoitusta. Yleisesti olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötila-alueella, joka on huoneenlämpötilasta 110 °C:een. Reaktioon tarvittava aika voi vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, varsinkin reaktiolämpötilasta ja käytetyn hydrolysointiaineen laadusta. Kuitenkin edellä ehdotetuissa lämpötiloissa riittää normaalisti aika, joka on 10 minuutista 6 tuntiin.

Kun reaktio on suoritettu loppuun, haluttu tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisilla talteenottotekniikoilla ja sitten tarvittaessa puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla tekniikoilla kuten uudelleenkiteytys, tislauk tai erilaiset kromatografiatekniikat, erikoisesti pylväskromatografia.

20 Menetelmä B

Kaavan (Ia) tianafteeniyhdisteitä, jotka on määriteltä edellä menetelmässä A, voidaan valmistaa myös saattamalla yhdiste, jolla on kaava (V):

25



30

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , W , Z^1 , n ja katkoviivat ovat kuten edellä on määriteltä; mainitun kaavan $-Z^1-OH$ ryhmän ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6-aseamista ja mainitun kaavan $-W-COOR^3$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6-aseamista, jossa ei ole mainittua kaavan $-Z^1-OH$ ryhmää) reagoimaan tionyyliidi-imidatsolijhdisteen kanssa, jolla on kaava (VI):

35



(jossa Y^1 on kuten edellä on määritelty) ja, mikäli tarpeen, hydrolysoimalla tuloksena oleva yhdiste.

5

Kuten menetelmässä A on selitetty, A^2 :een liittyvät varaukset pätevät mutatis mutandis riippumatta siitä, kumpi ryhmistä $-Z^1-OH$ ja $-W-COOR^3$ on 5- tai 6-asemassa.

- 10 Kaavan (V) yhdisteen reaktio kaavan (VI) tionyyliidi-imidatsolihydriin kanssa suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Esimerkkeihin sopivista liuottimista kuuluvat: halogenoidut hiilivedyt, erikoisesti halogenoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten
- 15 metyleenikloridi tai kloroformi; eetterit kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; ja aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni. Vaikka se ei ole oleellista, reaktiota avustetaan suorittamalla se emäksen, edullisesti orgaanisen emäksen, ja vielä mieluummin tertiäärin amiinin, kuten 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnä-
- 20 ollessa.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valitulla tietyllä lämpötilalla ei ole erityistä rajoitusta. Yleisesti olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötila-alueella $0^\circ C$:sta käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen. Reaktioon tarvittava aika voi vaihdella laajasti, riippuen monistatekijöistä, varsinkin reagenssien luonteesta ja reaktiolämpötilasta. Kuitenkin edellä ehdotetulla alueella olevassa lämpötilassa riittää normaalisti aika, joka on 1 minuutista 12 tuntiin.

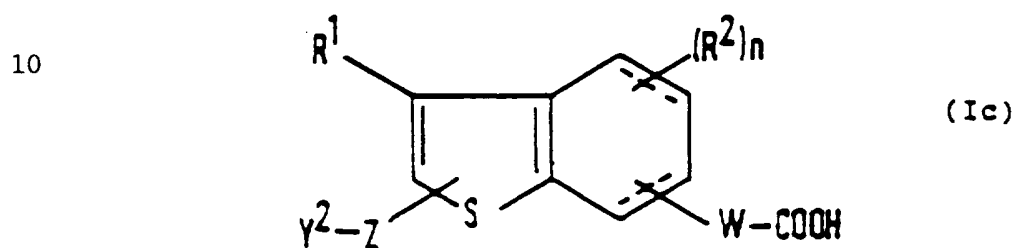
- 30 Kun reaktio on suoritettu loppuun, reaktioseos valutetaan edullisesti veteen ja käsitellään sitten tavanomaisilla tavoilla halutun yhdisteen talteenottamiseksi. Tarvittaessa tämä voidaan puhdistaa edelleen tavanomaisella tavalla, esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä, tislamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, varsinkin pylväskromatografialla.

35

Jos hydrolyysi on tarpeen, se voidaan suorittaa ennen tai jälkeen talteenoton ja/tai puhdistuksen tavanomaisella menetelmässä A kuvatulla menetelmällä.

5 Menetelmä C

Yhdisteitä, joilla on kaava (Ic):

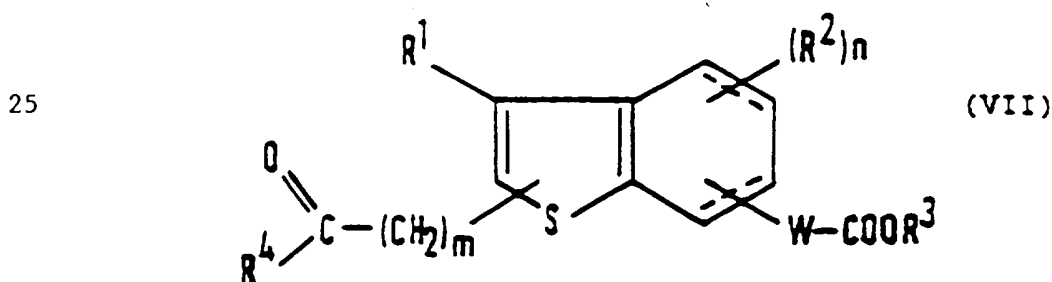


15

(jossa R^1 , R^2 , W , Z , n ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritelty; ja Y^2 tarkoittaa pyridyyliryhmää; mainitun kaavan $-Z-Y^2$ ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6-asemista ja mainitun kaavan $-W-COOH$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6-asemista, jossa ei ole mainittua kaavan $-Z-Y^2$ ryhmää) voidaan valmistaa saat-

20

tamalla yhdiste, jolla on kaava (VII):



30

[jossa R^1 , R^2 , R^3 , W , n ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritelty; R^4 tarkoittaa vetyatomia tai mitä tahansa substituentteina (b) määritellyistä ryhmistä, nimittäin C_1-C_4 alkyyli ryhmää, C_3-C_6 sykloalkyyli ryhmää, C_6-C_{10} aryyli ryhmää, substituoitua C_6-C_{10} aryyli ryhmää, jossa on ainakin

35

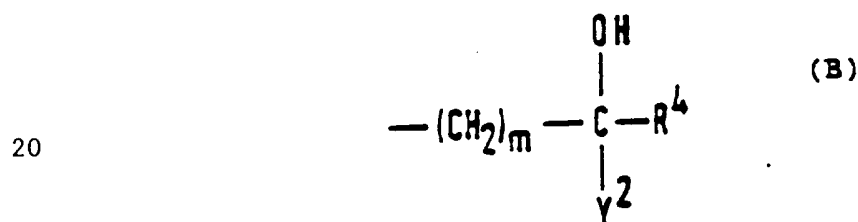
yksi substituentista (a) tai heterosyklistä ryhmää; ja m tarkoittaa numeroa 0 tai kokonaislukua 1 tai 2; mainitun kaavan

5 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^4$ ryhmän ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6-asemista ja mainitun kaavan $-W-COOR^3$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6-asemista, jossa ei ole mainittua kaavan $-(CH_2)_m-C(=O)-R^4$ ryhmää] reagoimaan litiumyhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII):



10 (jossa Y^2 on kuten edellä on määritelty), pelkistämällä tai dehydratoimalla tuloksena oleva yhdiste ja sitten, mikäli tarpeen, hydrolysoimalla siten saatu yhdiste.

Tämän reaktion ensimmäinen vaihe, nimittäin kaavan (VII) yhdisteen reaktio kaavan (VIII) litiumyhdisteen kanssa muuttaa kaavan
15 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^4$ ryhmän yhdisteessä (VII) ryhmäksi, jolla on kaava:



(jossa m , Y^2 ja R^4 ovat kuten edellä on määritelty). Tämä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopiviin liuottimiin kuuluvat eetterit, erikoisesti dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani. Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu tarkka lämpötila ei ole erikoisen kriittillinen, vaikka yleensä olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötila-alueella $-73^\circ C$
30 $- +30^\circ C$. Reaktioon tarvittava aika vaihtelee laajasti riippuen monista tekijöistä, varsinkin reaktiolämpötilasta ja reagenssien laadusta; kuitenkin ehdotetulla alueella olevassa lämpötilassa riittää normaalisti aika, joka on 30 minuutista 5 tuntiin.

35

Kun reaktio on suoritettu loppuun, litiumyhdisteen (VII) ylimäärä hajotetaan, esim. lisäämällä vettä tai mieluummin suolan, erikoisesti ammo-

niumsuolan kuten ammoniumkloridin vesiliuosta. Sitten reaktioseos käsitellään edullisesti tavanomaisella tavalla edellämainitun kaavan (B) ryhmän sisältävän halutun yhdisteen talteenottamiseksi ja sitten tuloksena oleva yhdiste voidaan, mikäli halutaan, puhdistaa edelleen tavanomaisella tavalla kuten takaisinkiteytyksellä, tislauksella tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, varsinkin pylväskromatografialla.

Reaktion seuraavassa vaiheessa edellä määritellyn kaavan (B) ryhmän sisältävä yhdiste pelkistetään. Pelkistys suoritetaan edullisesti vedyn avulla katalyytin, kuten hiilellä olevan palladiumin tai platinaoksidin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan edullisesti mineraalihapon, kuten suolahapon, bromivetyhapon tai rikkihapon läsnäollessa. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Esimerkkeihin sopivista liuottimista kuuluvat: esterit kuten etyyliasetatti: aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueeni; ja alkoholit kuten metanoli tai etanoli. Kun reaktio on suoritettu loppuun, tuloksena oleva tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisilla tavoilla saaden kaavan (Ic) yhdistettä, jossa Z tarkoittaa metyleeni-, etyleeni- tai trimetyleeniryhmää, joka on substituimaton tai jossa on yksi tai useampi substituentaista (b).

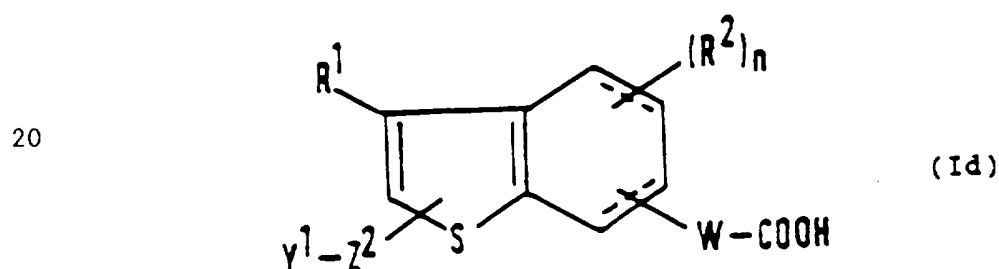
Kun m tarkoittaa kokonaislukua 1, tuloksena oleva yhdiste voidaan dehydratoida saaden kaavan (Ic) yhdistettä, jossa Z tarkoittaa vinyleeniryhmää. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti orgaanisen liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Esimerkkeihin sopivista liuottimista kuuluvat: aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; ja eetterit kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani. Dehydrotointireaktio suoritetaan edullisesti lisäämällä katalyyttinen määrä vahvaa happoa, esimerkiksi orgaanista sulfonihappoa kuten p-tolueenisulfonihappoa tai mineraalihappoa kuten suolahappoa, bromivetyhappoa tai rikkihappoa. Reaktiossa syntyvä vesi poistetaan, edullisesti reaktion kuluessa, reaktion loppuunmenemisen avustamiseksi, ja edullisesti atseotrooppisella tislauksella lämmittäen.

Tarpeen vaatiessa tuote alistetaan sitten hydrolyysiin kuten menetelmässä A on kuvattu. Kun reaktio on suoritettu loppuun, haluttu tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisilla tavoilla saaden yhdistettä, jolla on kaava (Ic), jossa Z tarkoittaa vinyleeniryhmää, joka voi olla substituimaton tai siinä voi olla ainakin yksi substituenteista (b).

Tarvittaessa yllä kuvatulla tavalla valmistettu yhdiste voidaan puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla tekniikoilla kuten takaisinkiteytys tai erilaiset kromatografiatekniikat, varsinkin pylväskromatografia.

Menetelmä D

Yhdisteitä, joilla on kaava (Id):

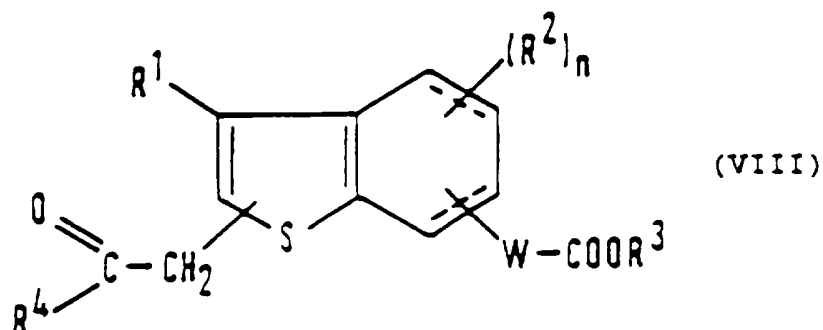


25

[jossa R^1 , R^2 , W, Y^1 , n ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritelty; ja Z^2 tarkoittaa vinyleeniryhmää tai vinyleeniryhmää, jossa on ainakin yksi edellä määritellyistä substitueista (b), nimittäin alkyyli-ryhmä, sykloalkyyli-ryhmä, substituoitu tai substituimaton aryyli-ryhmä tai heterosyklinen ryhmä; mainitun kaavan $-Z^2-Y^1$ ryhmän ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6-asemista ja mainitun kaavan $-W-COOH$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6-asemista, jossa ei ole mainittua kaavan $-Z^2-Y^1$ ryhmää] voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (VIII):

30

35



10

[jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W , n ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritetty; mainitun kaavan $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ ryhmän ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6- asemista ja mainitun kaavan $-\text{W}-\text{COOR}^3$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6- asemista, jossa ei ole mainittua kaavan $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ ryhmää], nimittäin kaavan (VII) yhdiste (katso menetelmä C), jossa m on 1, reagoimaan tionyyliidi-imidatsolihyhdisteen kanssa, jolla on kaava (VI):

15

20

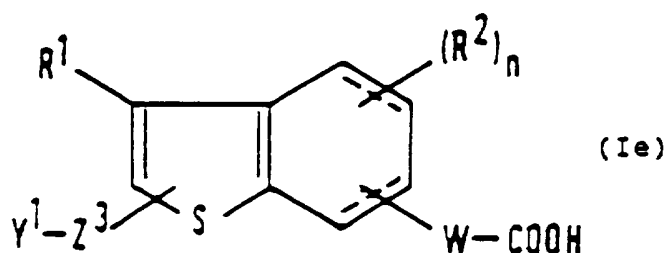


(jossa Y^1 on kuten edellä on määritetty - katso menetelmä B) ja mikäli tarpeen hydrolysoimalla tuloksena oleva yhdiste.

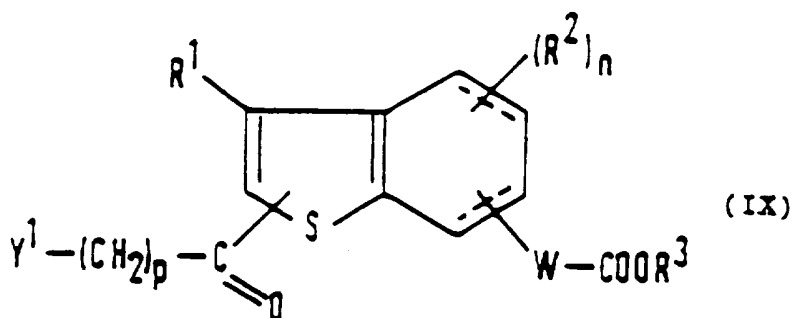
25 Näiden yhdisteiden reaktio voidaan suorittaa käyttäen samoja reaktioolosuhteita ja jälkikäsittelyä kuin menetelmässä B on kuvattu.

Menetelmä E

30 Tianafteenijohdannainen, jolla on kaava (Ie):



[jossa R^1 , R^2 , W , Y^1 , n ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritelty; ja Z^3 tarkoittaa etyleeni-, trimetyyleeni- tai vinyleeniryhmää tai sellaista ryhmää, jossa on ainakin yksi substituentti valittuna ryhmästä, joka käsittää substituentit (b), nimittäin edellä määritellyt alkyyli-,
 5 sykloalkyyli-, substituoitua ja substituoimattomat aryyli- ja heterosykliset ryhmät; mainitun kaavan $-Z^3-Y^1$ ryhmän ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6-asemista ja mainitun kaavan $-W-COOH$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6-asemista, jossa ei ole mainittua kaavan $-Z^3-Y^1$ ryhmää] voidaan valmistaa saattamalla yhdiste,
 10 jolla on kaava (IX):



[jossa R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , W , n ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritelty; ja p on 1 tai 2; mainitun kaavan $-C(=O)-(CH_2)_p-Y^1$ ryhmän ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6-asemista ja mainitun kaavan $-W-COOR^3$ ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6-
 25 asemista, jossa ei ole mainittua kaavan $-C(=O)-(CH_2)_p-Y^1$ ryhmää] reagoimaan pelkistysaineen kanssa tai organolitiumyhdisteen kanssa, jolla on kaava (X):



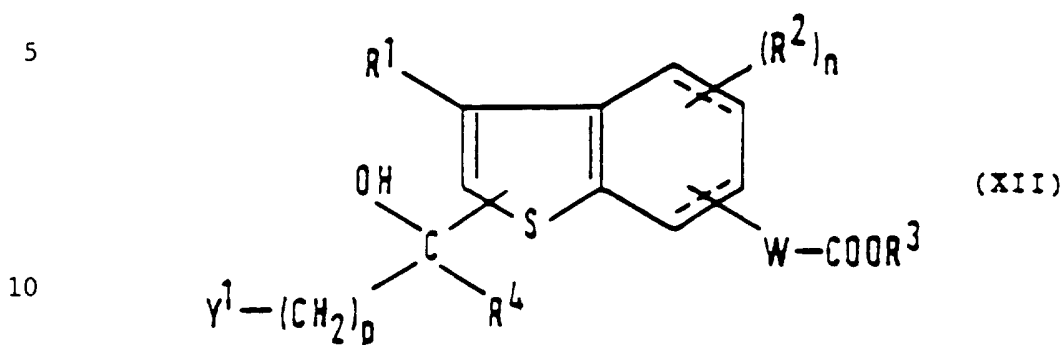
30

tai Grignard-reagenssin kanssa, jolla on kaava (XI):



35 [jossa R^5 tarkoittaa mitä tahansa edellä substituentteina (B) määriteltyistä ryhmistä, nimittäin C_1-C_4 alkyyliryhmää, C_3-C_6 sykloalkyyliiryhmää, C_6-C_{10} aryyliiryhmää, substituoitua C_6-C_{10} aryyliiryhmää tai heterosyklistä

ryhmää; ja X' tarkoittaa halogeeniatomia, esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodiatomia] yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava (XII):



[jossa R^1 , R^2 , R^3 , W, Y^1 , n , p ja katkoviivat ovat kuten edellä on
15 määriteltty; mainitun kaavan $-(OH)C(R^4)-(CH_2)_p-Y^1$ ryhmän ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6- asemista ja mainitun kaavan $-W-COOR^3$:n ryhmän ollessa missä tahansa mainituista 2-, 5- ja 6- ase-
mista, jossa ei ole mainittua kaavan $-(OH)C(R^4)-(CH_2)_p-Y^1$ ryhmää] ja
sitten pelkistämällä ja/tai dehydratoimalla mainittu kaavan (XII)
20 yhdiste ja, mikäli tarvitaan, hydrolysoimalla tuloksena oleva tuote.

Kun kaavan (IX) yhdiste tämän reaktion ensimmäisessä vaiheessa saatetaan
reagoimaan pekistysaineen kanssa, pelkistysaine on edullisesti metalli-
hydridi, kuten natriumborohydridi tai natriumsyanoborohydridi. Reaktio
25 suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopiviin liuottimiin kuuluvat esimerkiksi: eetterit kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani; ja alkoholit kuten metanoli. Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu tietty lämpötila
30 ei ole kriittinen keksinnön kannalta. Yleisesti olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötila-alueella 0 °C:sta käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen. Reaktioon tarvittava aika vaihtelee laajasti riippuen monista tekijöistä, varsinkin reagenssien laadusta ja reaktiolämpötilasta; suositellulla alueella olevassa lämpötilassa riittää
35 normaalisti kuitenkin aika, joka on 30 minuutista 5 tuntiin. Kun reaktio on suoritettu loppuun, reaktioseos voidaan käsitellä tavanomaisilla tavoilla halutun tuotteen talteenottamiseksi, jonka jälkeen tuote,

kaavan (XII) yhdiste, voidaan puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla tekniikoilla kuten takaisinkiteytys, tislauk tai erilaiset kromatografiatekniikat, varsinkin pylväskromatografia.

5 Vaihtoehtoisesti reaktion ensimmäisessä vaiheessa kaavan (IX) yhdiste voidaan saattaa reagoimaan kaavan (X) organolitiumyhdisteen kanssa. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopiviin liuottimiin kuuluvat eetterit kuten dietyylieetteri
10 tai tetrahydrofuraani. Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu tarkka lämpötila ei ole kriittillinen keksinnön kannalta. Yleisesti olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötila-alueella -73 °C:sta +30 °C:een. Reaktioon tarvittava aika voi vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, varsinkin reagenssien laadusta ja reaktio-
15 lämpötilasta; suositellulla alueella olevassa lämpötilassa riittää normaalisti kuitenkin aika, joka on 30 minuutista 5 tuntiin. Kun reaktio on suoritettu loppuun, suosittelemme organometalliyhdisteen ylimäärän hajottamista lisäämällä vettä tai mieluummin suolan, erikoisesti ammoniumsuolan kuten ammoniumkloridin vesiliuosta reaktioseokseen. Tämän
20 jälkeen seosta voidaan käsitellä tavanomaisilla tekniikoilla halutun kaavan (XII) yhdisteen talteenottamiseksi, joka voidaan sitten tarvittaessa puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla tekniikoilla kuten tislauk, takaisinkiteytys tai erilaiset kromatografiatekniikat, varsinkin pylväskromatografia.

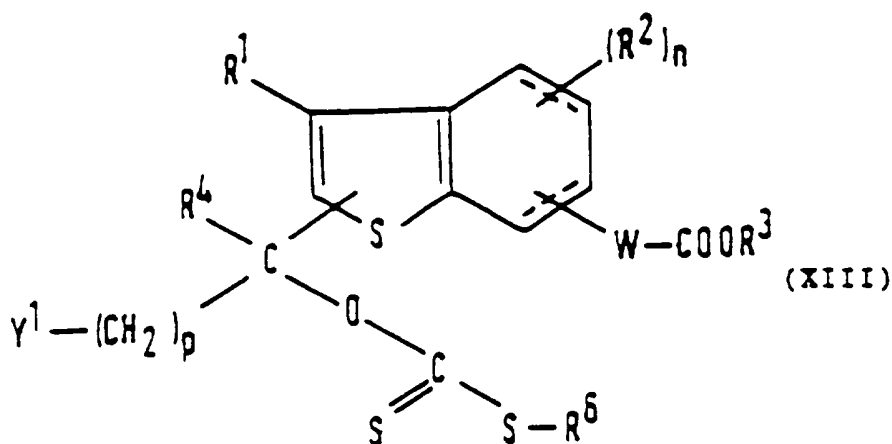
25

Lisävaihtoehtona kaavan (IX) yhdiste voidaan saattaa reagoimaan kaavan (XI) Grignard-reagenssin kanssa. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon ja että se on oleellisesti inertti Grignard-reagenssiin nähden; esimerkkejä sopivista
30 liuottimista ovat sellaiset eetterit kuten dietyylieetteri ja tetrahydrofuraani. Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu tietty lämpötila ei ole kriittillinen keksinnön kannalta. Yleensä olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötila-alueella
35 0 °C:sta käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen. Reaktioon tarvittava aika voi vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, varsinkin

reagenssien luonteesta ja reaktiolämpötilasta; suositellulla alueella olevissa lämpötiloissa riittää normaalisti kuitenkin aika, joka on 30 minuutista 10 tuntiin. Kun reaktio on suoritettu loppuun, suosittelemme ylimääräisen Grignard-reagenssin (XI) hajottamista lisäämällä vettä tai mieluummin suolan, erikoisesti ammoniumsuolan tai ammoniumkloridin vesiliuosta. Sitten reaktioseos voidaan käsitellä tavanomaisilla tavoilla halutun kaavan (XII) yhdisteen talteenottamiseksi, joka voidaan sitten, mikäli tarpeen, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla tekniikoilla kuten tislauk, takaisinkiteytys tai erilaiset kromatografiatekniikat, varsinkin pylväskromatografia.

Tuloksena oleva kaavan (XII) yhdiste, riippumatta siitä, miten se on valmistettu, alistetaan sitten pelkistykseen ja/tai dehydraatioon. Haluttaessa kaavan (XII) yhdiste voidaan sitten alistaa samoihin pelkistys- tai dehydraatioreaktioihin kuin menetelmän C yhteydessä on kuvattu. Kuitenkin suositeltavampi reaktiosekvenssi on seuraava.

Ensiksi kaavan (XII) yhdiste saatetaan reagoimaan alkalimetallihydridin, esimerkiksi natriumhydridin kanssa sekoittamalla yhdiste hydridin kanssa edullisesti sopivan liuottimen läsnäollessa. Liuottimen laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopiviin liuottimiin kuuluvat: eetterit kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani; ja aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueni. Reaktiolämpötila ei ole kriittillinen ja yleensä olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötila-alueella, joka on 0 °C:sta käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen. Senjälkeen lisätään hiilidisulfidia ja alempaa alkyylihalidia, esimerkiksi metyylihalidia kuten metyylijodidia. Näiden annetaan sitten reagoida saaden yhdistettä, jolla on kaava (XIII):



[jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W , Y^1 , n , p ja katkoviivat ovat kuten edellä on määritetty; ja R^6 tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää, edullisesti metyyli-ryhmää; kunkin kaavan $-W-COOR^3$ ja $-(R^4)C(OCS_2R^6)-(CH_2)_p-Y^1$ ryhmistä ollessa missä tahansa tianafteenisysteemin 2-, 5- ja 6-asemista, edellyttäen että ne eivät ole molemmat samassa asemassa]. Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu tietty lämpötila ei ole erityisen kriittillinen; yleensä olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio lämpötila-alueella $0\text{ }^\circ\text{C}$:sta käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen. Reaktioon tarvittava aika voi vaihdella laajasti riippuen reagenssien luonteesta ja reaktiolämpötilasta; kuitenkin ehdotetulla alueella olevassa lämpötilassa riittää normaalista aika, joka on 10 minuutista 1 tuntiin. Reaktio suoritetaan edullisesti samassa reaktioväliaineessa, jota käytetään reaktioon alkalimetallihydridin kanssa.

15 Tuloksena oleva yhdiste pelkistetään sitten edullisesti tributyyylitinahydridillä tai dehydratoidaan ja, mikäli tarpeen, hydrolysoidaan saaden haluttua kaavan (Ie) yhdistettä.

Kaavan (XIII) yhdisteen vapaaradikaalipelkistys dibutyyylitinahydridillä suoritetaan edullisesti orgaanisen liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että se ei häiritse reaktiota. Esimerkkeihin sopivista liuottimista kuuluvat: eetterit kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani; ja aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueeni; näistä liuottimista voidaan käyttää yksittäistä tai minkä tahansa kahden tai useamman seosta. Reaktio suoritetaan myös edullisesti α,α' -atsobisisobutyronitriilin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan edullisesti lämmittämällä, sopivasti refluksoiden, saaden haluttua kaavan (Ie) yhdistettä, jossa Z tarkoittaa etyleeni- tai trimetyleeniryhmää, joka on substituimaton tai jossa on ainakin yksi substituentaista (b). Reaktioon tarvittava aika voi vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, varsinkin reaktiolämpötilasta; mutta normaalista riittävä aika on 10-30 tuntia.

Vaihtoehtoisesti kaavan (XIII) yhdiste voidaan dehydratoida. Tämä suoritetaan edullisesti lisäämällä katalyyttinen määrä vahvaa happoa, esimerkiksi orgaanista sulfonihappoa kuten p -tolueenisulfonihappoa tai mineraalihappoa kuten suolahappoa, bromivetyhappoa tai rikkihappoa. Reaktio

suoritetaan edullisesti orgaanisen liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että se ei häiritse reaktiota. Sopiviin liuottimiin kuuluvat esimerkiksi: aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni; ja eetterit kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani. Reaktiossa syntyvä vesi poistetaan edullisesti reaktion kuluessa reaktion loppuunmenemisen avustamiseksi. Veden poistaminen suoritetaan edullisesti atseotrooppitislauksen avulla. Tuloksena oleva yhdiste on kaavan (Ie) yhdiste, jossa Z tarkoittaa vinyleeniryhmää, joka on substituimaton tai jossa on ainakin yksi substituentista (b).

10

Tarvittaessa tuloksena oleva yhdiste voidaan alistaa hydrolyysiin kuten Menetelmän A yhteydessä on kuvattu.

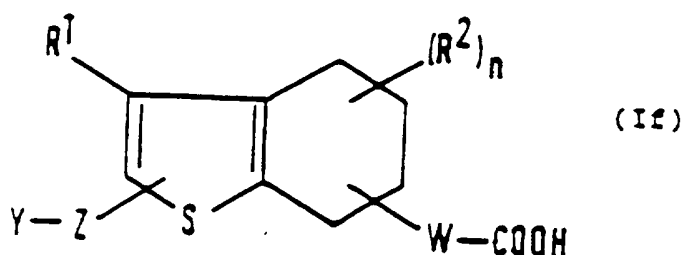
Tuloksena olevat yhdisteet voidaan erottaa vastaavista reaktioseoksista tavanomaisilla tavoilla ja, mikäli tarpeen, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla tekniikoilla kuten takaisinkiteytys tai erilaiset kromatografiatekniikat, varsinkin pylväskromatografia.

20

Menetelmä F

Tetrahydrotianafteenijohdannaisia, joilla on kaava (If):

25



30

(jossa R^1 , R^2 , W, Y, Z ja n ovat kuten edellä on määritelty; kummankin mainituista kaavan -Z-Y ja -W-COOH ryhmistä ollessa missä tahansa 2-, 5- ja 6-asemista, edellyttäen että ne eivät ole molemmat samassa asemassa), voidaan valmistaa vastaavasta dihydrotianafteenijohdannaisesta (nimitäin jossa on kaksoissidos 4- ja 5- tai 6- ja 7-asemien välillä) pelkis-

tävällä hydrauksella. Lähtöaine voidaan valmistaa millä tahansa edelläolevista menetelmistä A-E.

5 Pelkistysprosessi suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Esimerkkeihin sopivista liuottimista kuuluvat: esterit kuten etyyliasetaatti; aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueeni; alkoholit kuten metanoli tai etanoli; ja eetterit kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani. Reaktio tapahtuu vedyn ja katalyytin, 10 edullisesti hiilellä olevan palladiumin tai platinaoksidin läsnäollessa.

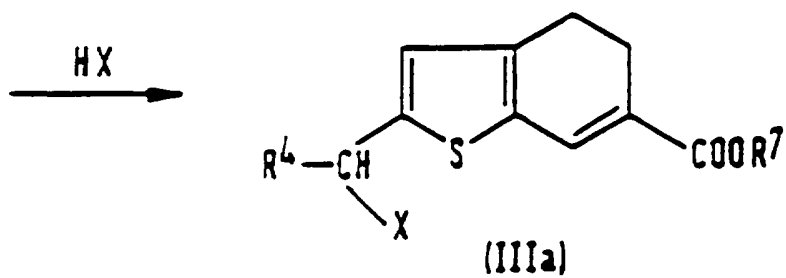
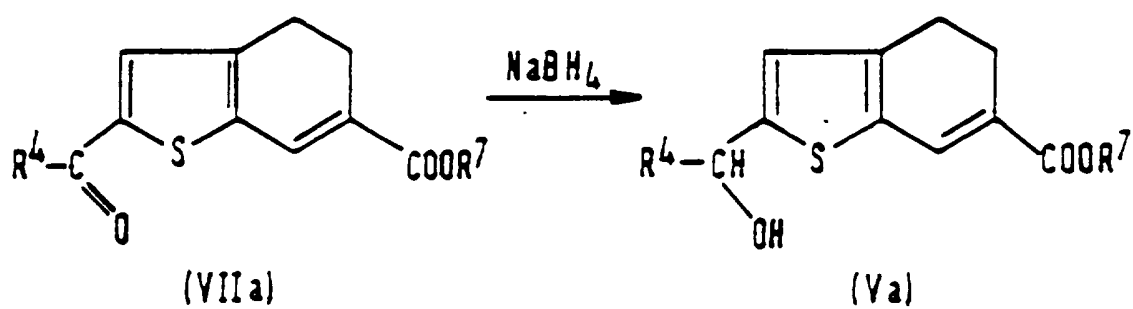
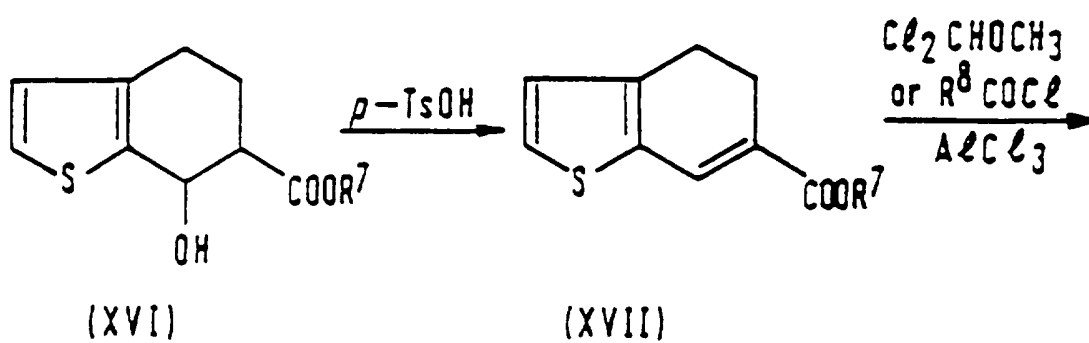
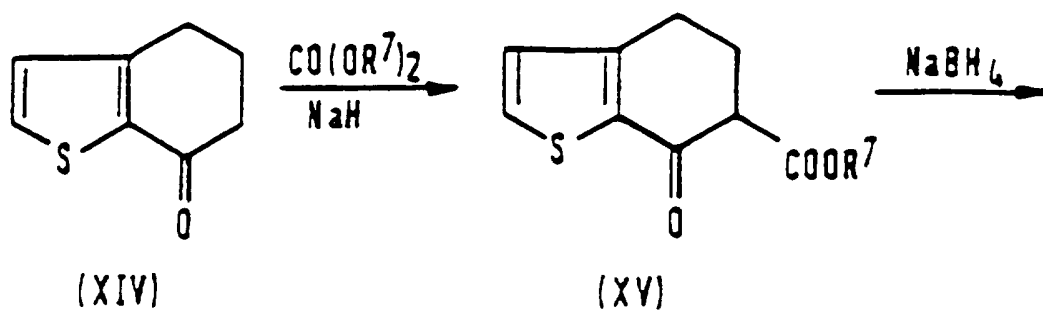
Kun reaktio on suoritettu loppuun, tuloksena oleva tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisilla tavoilla ja, mikäli tarpeen, se voidaan ennen tai jälkeen talteenoton alistaa hydrolyysiin kuten menetelmässä A on kuvattu. Kaavan (If) tuote voidaan sitten haluttaessa 15 puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla tekniikoilla kuten tislauksen, takaisinkiteytys tai erilaiset kromatografiatekniikat, varsinkin pylväskromatografia.

20 Edelläolevissa menetelmissä käytetyt lähtöaineet voidaan valmistaa monilla tämän tyyppisten yhdisteiden valmistuksessa tunnetuilla menetelmillä. Esimerkkinä voidaan käyttää seuraavia menetelmiä G-P.

Menetelmä G

25

Tässä menetelmässä kaavojen (III), (V) ja (VII) lähtöaineita, joissa Z tarkoittaa valinnaisesti substituoitua metyleeniryhmää, W tarkoittaa suoraa sidosta ja ryhmä $-W-COOR^3$ on 5- tai 6-asemassa, nimittäin kaavojen (IIIa), (Va) ja (VIIa) yhdisteitä voidaan valmistaa kuten seuraavissa reaktiokaavioissa on esitetty: 30

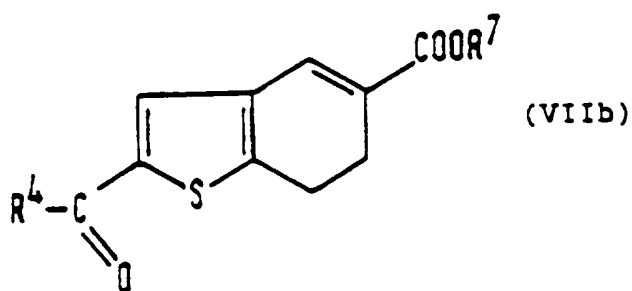


Edelläolevissa kaavoissa R^4 on kuten edellä on määritelty; R^7 tarkoittaa karboksi-suojaryhmää (esim. sellaista kuin edellä määritellyn ryhmän R^3 yhteydessä on esitetty); ja R^8 tarkoittaa alkyyliryhmää, sykloalkyyli-ryhmää tai substituoitua tai substituoimatonta aryyli-ryhmää kuten substituuttien (b) tarkoittamien vastaavien ryhmien yhteydessä on määritetty.

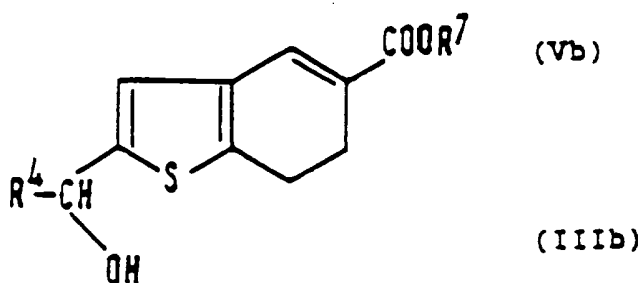
Vastaavia yhdisteitä, joilla on kaavat (VIIb), (Vb) ja (IIIb):

10

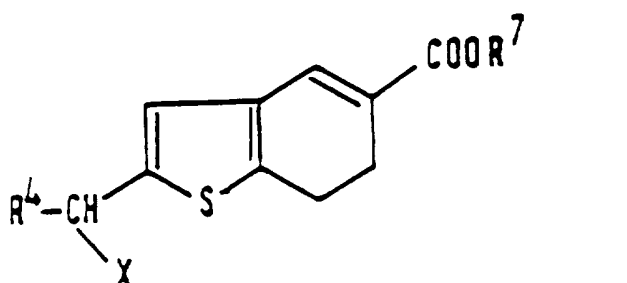
15



20



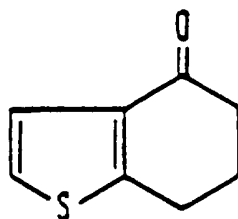
25



30

(jossa R^4 , R^7 ja X ovat kuten edellä on määritelty), nimittäin ryhmä $-COOR^7$ 5-asemassa, voidaan valmistaa tarkalleen samalla reaktiosekvenssillä kuin edellä on kuvattu mutta aloittaen yhdisteellä (XIVa):

5



(XIVa)

10

kaavan (XIV) yhdisteen sijasta.

Tämän reaktion ensimmäisessä vaiheessa kaavan (XIV) [tai (XIVa)] lähtöaine saatetaan reagoimaan kaavan $CO(OR^7)_2$ dialkyylikarbonaatin kanssa metallihydridin, esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa kaavan (XV) yhdisteen valmistamiseksi. Tämä saatetaan sitten reagoimaan pelkistysaineen kanssa, esimerkiksi natriumborohydridin kanssa ketonisen hapen pelkistämiseksi hydroksiryhmäksi kaavan (XVI) yhdisteessä. Tämä saatetaan sitten reagoimaan dehydratointiaineen, esimerkiksi p-tolueenisulfonihapon (p-TsOH) kanssa, edullisesti refluksoiden ja edullisesti liuoksessa, esimerkiksi bentseenissä kaavan (XVII) yhdisteen saamiseksi. Tämä alistetaan sitten Friedel-Crafts-reaktioon kaavan CL_2CHOCH_3 tai R^8COCl yhdisteen kanssa alumiinikloridin läsnäollessa saaden asyyliyhdistettä (VIIa) [tai (VIIb)]. Haluttaessa tämä voidaan pelkistää, esimerkiksi natriumborohydridillä saaden vastaavaa alkoholia (Va) [tai (Vb)] ja jälleen, mikäli halutaan, tämä voidaan halogenoida tai sulfonyloida tavanomaisilla tavoilla kaavan (IIIa) [tai (IIIb)] halogeeni- tai sulfonyyli johdannaisen saamiseksi.

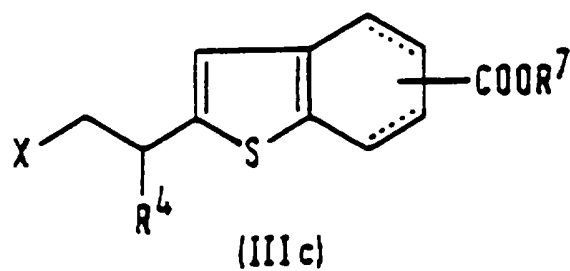
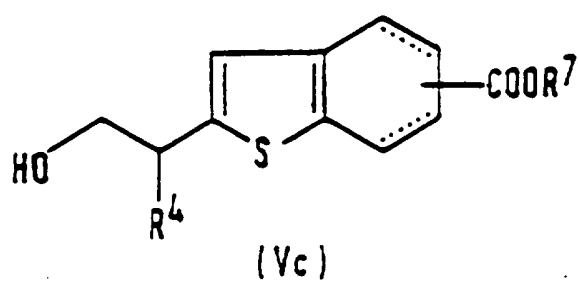
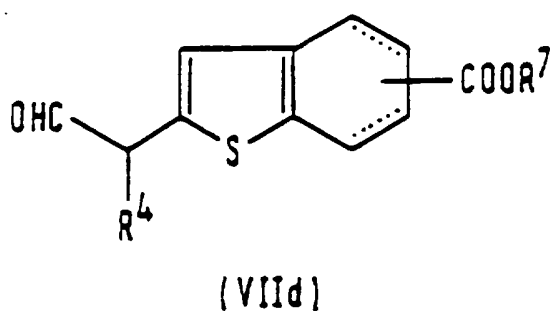
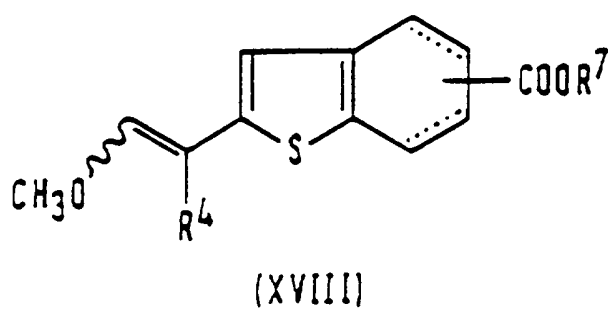
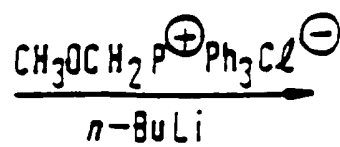
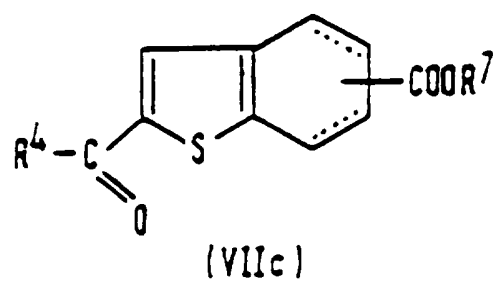
30

Menetelmä H

Kaavojen (III) ja (V) lähtöaineita, joissa Z^1 tarkoittaa valinnaisesti substituotua etyleeniryhmää ja ryhmä $-COOR^7$ on 5- tai 6-asemassa, nimittäin kaavojen (IIIc) ja (Vc) yhdisteitä, ja kaavan (VII) yhdisteitä, joissa $\underline{m}$ on 1, R^4 on vetyatomi, W tarkoittaa suoraa sidosta ja

35

ryhmä COOR^3 on 5- tai 6-asemassa, nimittäin kaavan (VIId) yhdisteitä, voidaan valmistaa kuten seuraavissa reaktiokaavioissa on kuvattu:



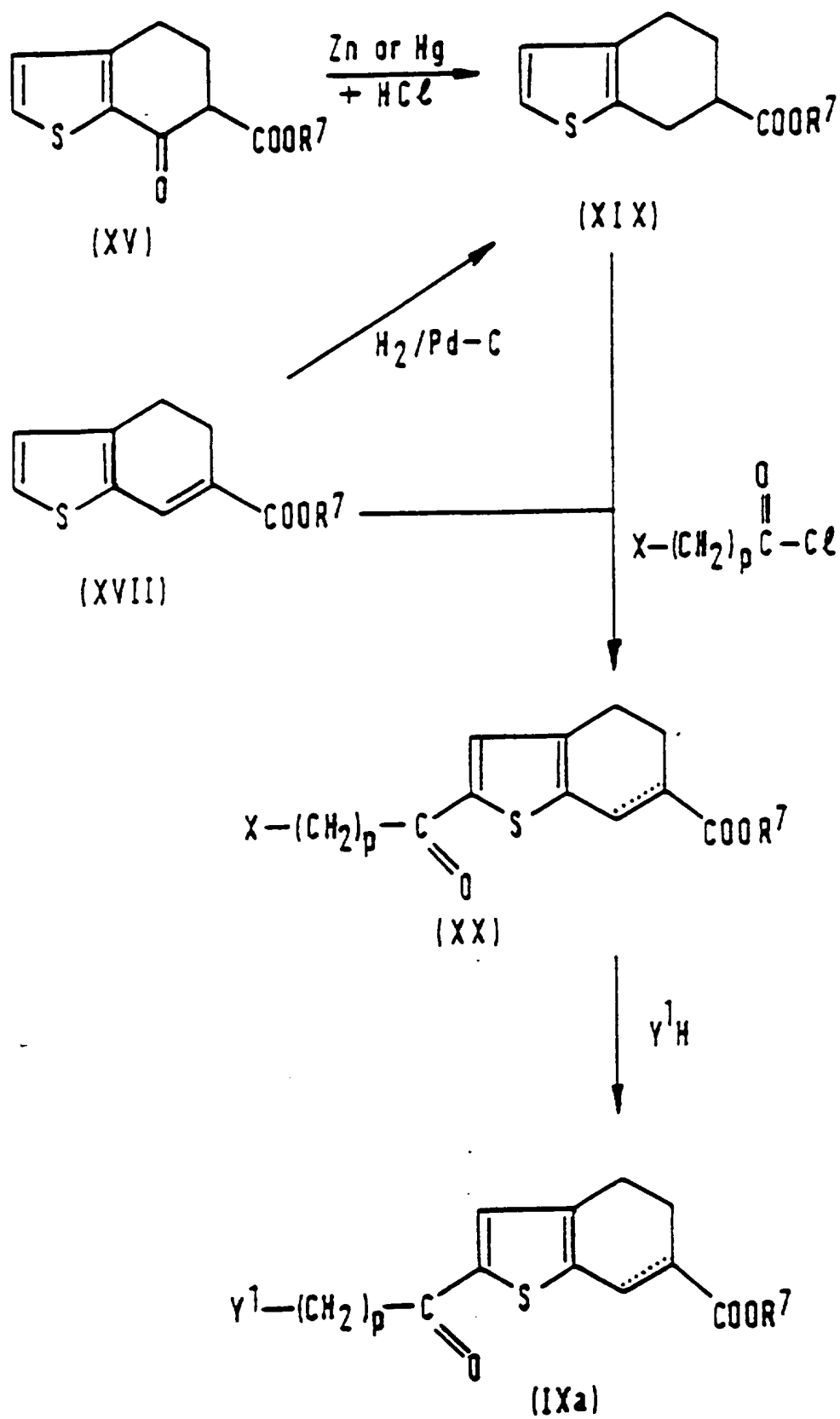
Edelläolevissa kaavoissa R^4 , R^7 ja X ovat kuten edellä on määritelty; ryhmä $-COOR^7$ on 5- tai 6-asemassa: ja pisteviivat merkitsevät sitä, että kun $-COOR^7$ on 5-asemassa, kaksoissidos on 4- ja 5-asemien välillä ja yksinkertainen sidos on 6- ja 7-asemien välillä, ja kun $-COOR^7$ on 6-
5 asemassa, kaksoissidos on 6- ja 7-asemien välillä ja yksinkertainen sidos on 4- ja 5-asemien välillä.

Tämän reaktion ensimmäisessä vaiheessa kaavan (VIIc) yhdiste [nimittäin kaavan (VIIa) tai (VIIb) yhdiste valmistettuna menetelmässä G kuvatulla
10 tavalla] alistetaan Wittig-reaktioon yhdisteen kanssa, jolla on kaava $CH_3OCH_2P^+Ph_3Cl^-$ (Ph on fenyyli), esimerkiksi butyyllilitiumin ($n-BuLi$) läsnäollessa kaavan (XVIII) yhdisteen saamiseksi. Tämä hydrolysoidaan sitten saaden kaavan (VIId) aldehydiä, esimerkiksi vesipitoisen suolahapon avulla. Haluttaessa tämä aldehydi voidaan pelkistää esimerkiksi
15 natriumborohydridillä alkoholin (Vc) saamiseksi ja tämä voidaan halogenoida tai sulfonyloida kaavan (IIIc) yhdisteen saamiseksi.

Menetelmä I

20 Tässä menetelmässä kaavan (IX) yhdiste, jossa W tarkoittaa suoraa sidosta ja ryhmä $-COOR^3$ on 5- tai 6-asemassa, nimittäin kaavan (IXa) yhdistettä voidaan valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on kuvattu:

25



Ylläolevissa kaavoissa R^7 , X , Y^1 ja p ovat kuten edellä on määritelty. Pisteviiva tarkoittaa yksinkertaista tai kaksoisidosta 6- ja 7-asemien välillä.

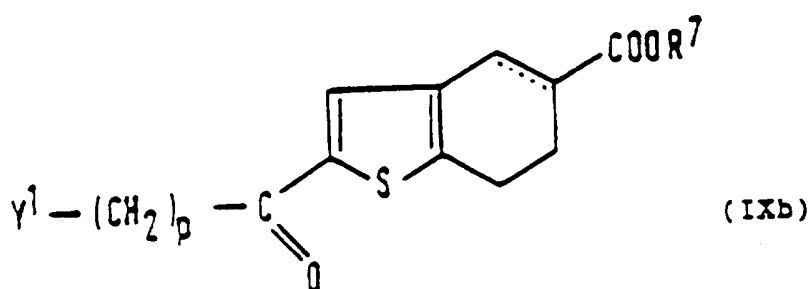
- 5 Lähtöaine on joko kaavan (XV) yhdiste tai kaavan (XVII) yhdiste - katso menetelmä G.

Kun lähtöaine on kaavan (XV) yhdiste, tämä alistetaan Clemmensen-pelkistykseen käyttäen metallia kuten sinkkiä tai elohopeaa, ja happoa kuten suolahappoa tai etikkahappoa kaavan (XIX) yhdisteen saamiseksi. Vaihtoehtoisesti kaavan (XIX) yhdiste voidaan valmistaa kaavan (XVII) yhdisteestä katalyyttisellä hydruksella käyttäen katalyyttinä esimerkiksi hiilellä olevaa palladiumia tai platinaoksidia.

- 15 Kaavan (XVII) tai (XIX) yhdiste (joiden erona on ainoastaan kaksoisidoksen läsnäolo tai poissaolo 6- ja 7-asemien välillä) alistetaan sitten Friedel-Crafts reaktioon kaavan $X-(CH_2)_pC(=O)-Cl$ yhdisteen kanssa kaavan (XX) asylyliyhdisteen saamiseksi. Tämä saatetaan sitten reagoimaan imidatsolin (Y^1H) kanssa halutun kaavan (IXa) lähtöaineen saamiseksi.

20

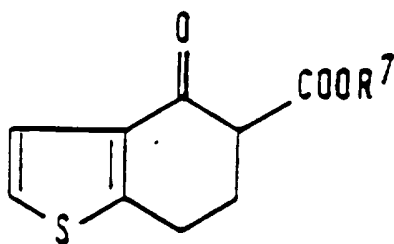
Yhdisteitä, joilla on kaava (IXb):



30

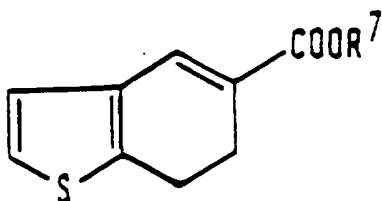
- (jossa R^7 , Y^1 , p ja pisteviiva ovat kuten edellä on määritelty) voidaan valmistaa samalla reaktioiden sekvenssillä kuten edellä on esitetty, mutta aloittaen kaavan (XVa) tai (XVIIa) vastaavalla yhdisteellä:
- 35

5



(XVa)

10

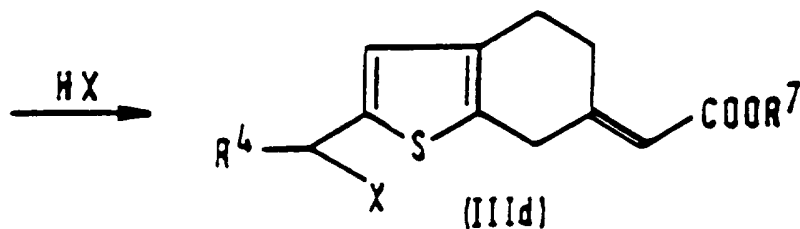
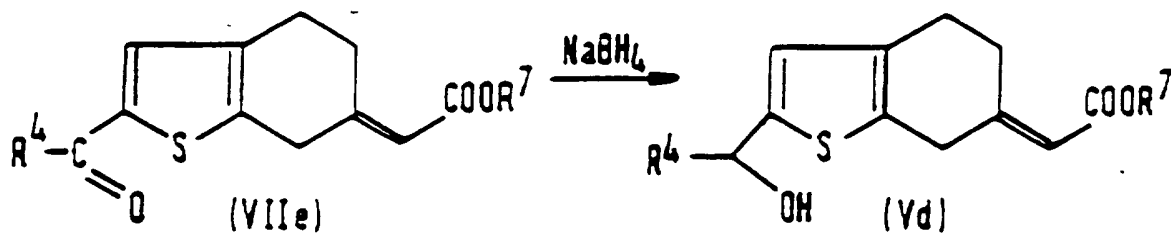
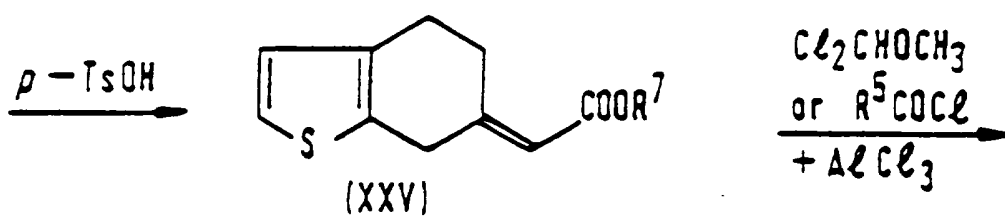
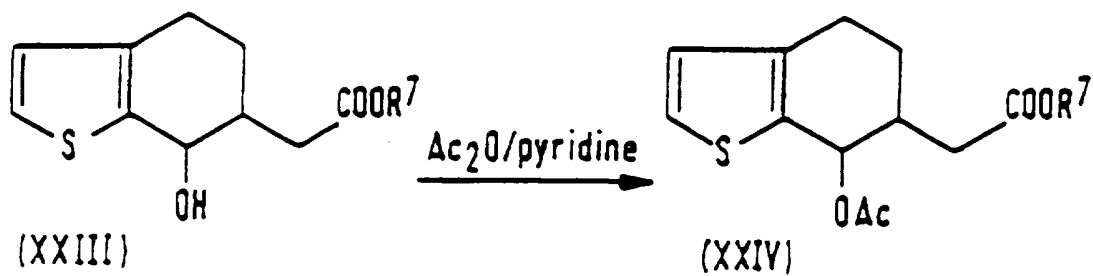
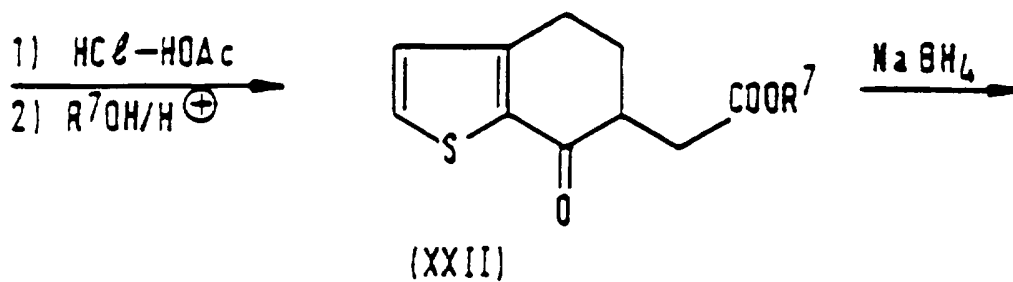
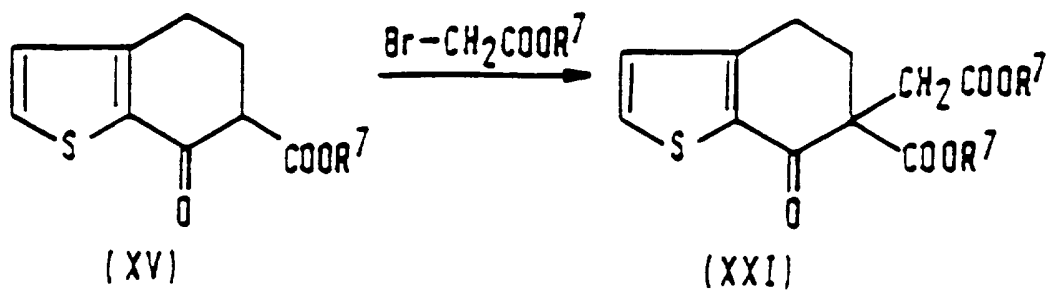


(XVIIa)

(jossa R^7 on kuten edellä on määritelty).

15 Menetelmä J

Kaavojen (VIIe), (Vd) ja (IIId) lähtöaineita, nimittäin kaavan (VII), (V) ja (III) yhdisteitä, joissa W tarkoittaa metiiniryhmää 6-asemassa (ja siten molemmat katkoviivat tarkoittavat yksinkertaisia sidoksia), m on 0 ja Z^1 tarkoittaa metyleeniryhmää, joka on substituoimaton tai jossa on ainakin yksi substituentista (b), voidaan valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on esitetty:



Ylläolevissa kaavoissa R^4 , R^5 , R^7 ja X ovat kuten edellä on määritelty. Kaavan (XXI) yhdisteessä R^7 :n edustamat kaksi ryhmää voivat olla samoja tai erilaisia. Ac tarkoittaa asetyyli-ryhmää.

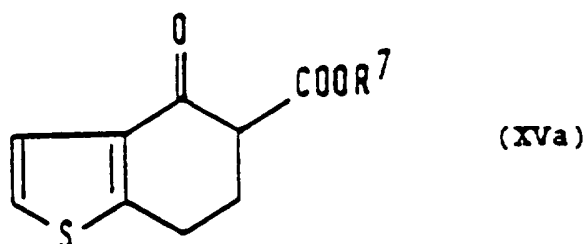
- 5 Tämän prosessin ensimmäisessä vaiheessa kaavan (XV) yhdiste saatetaan reagoimaan haloetikkahappoesterin, edullisesti bromoetikkahappoesterin $Br-CH_2COOR^7$ kanssa kaavan (XXI) yhdisteen valmistamiseksi. Tämä alis-
- 10 tetaan sitten hydrolyysiin, dekarboksylaatioon ja sitten esteröintiin kaavan (XXII) yhdisteen saamiseksi. Tämän kaavan (XXII) yhdisteen pelkistys tavanomaisilla tavoilla, esimerkiksi natriumborohydridillä antaa tulokseksi kaavan (XXIII) hydroksiyhdistettä, joka asetyyloidaan
- 15 sitten esim. etikkahappoanhydridillä, edullisesti emäksen (kuten pyridiini) läsnäollessa kaavan (XXIV) asetoksiyhdisteen saamiseksi. Tämän yhdisteen reaktio vahvan emäksen kanssa, kuten *p*-tolueenisulfonihapon
- 20 kanssa, eliminoi etikkahapon ja antaa saaliiksi kaavan (XXV) metiiniyhdistettä. Tämä alistetaan sitten Friedel-Crafts reaktioon ryhmän $R^4-C(=O)-$ tuomiseksi ja kaavan (VIIe) yhdisteen saamiseksi. Haluttaessa tämä voidaan pelkistää, esim. natriumborohydridillä kaavan (Vd) alko-
- holin saamiseksi, joka voidaan sitten haluttaessa halogenoida tai sulfonyloida kaavan (IIId) yhdisteen saamiseksi.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavojen (VIIe), (Vd) ja (IIId) yhdisteitä, mutta joissa W:n edustama metiiniryhmä on korvattu metyleeniryhmällä, voidaan valmistaa alistamalla kaavan (XXV) yhdiste katalyyttiseen hyd-

25 raukseen, esim. katalyytin kuten hiilellä olevan palladiumin tai platinaoksidin läsnäollessa ja alistamalla tuloksena oleva yhdiste sitten seuraaviin reaktioihin kaavan (XXV) yhdisteen sijasta.

Lisäksi vastaavia yhdisteitä, joissa on ryhmä $-W-COOR^7$ (missä W tarkoittaa metiiniryhmää tai metyleeniryhmää) 5-asemassa, voidaan valmistaa suorittamalla sama reaktiosarja, mutta aloittaen kaavan (XVa) yhdisteellä:

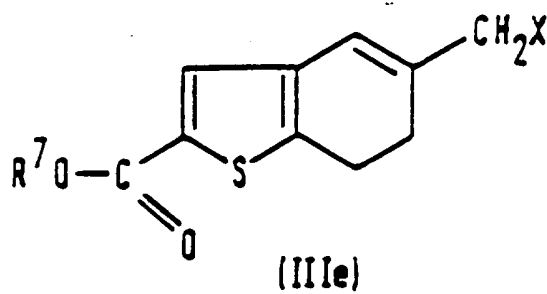
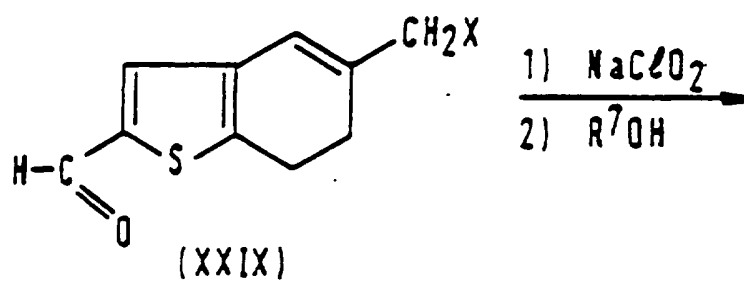
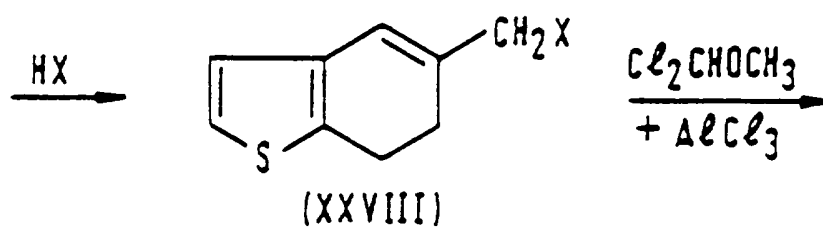
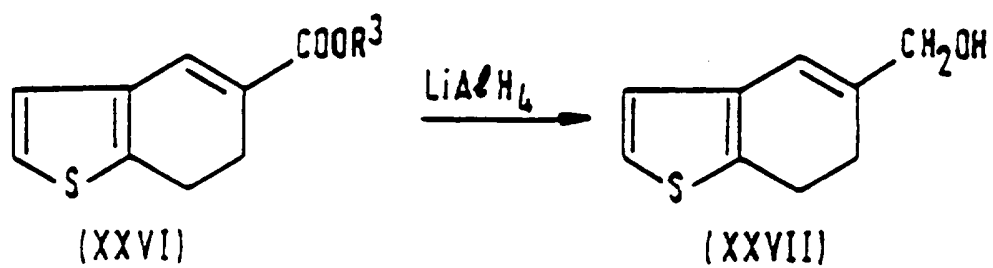
30



(jossa R^7 on kuten edellä on määritelty) kaavan (XV) yhdisteen sijasta.

Menetelmä K

- 5 Kaavan (III) lähtöaineita, missä W on suora sidos, 4- ja 5-asemien välillä on kaksoissidos ja Z^1 tarkoittaa metyleeniryhmää, nimittäin kaavan (IIIe) yhdisteitä) voidaan valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on kuvattu:



Ylläolevissa kaavoissa R^3 , R^7 ja X ovat kuten edellä on määritelty.

Tämän kaavion ensimmäisessä vaiheessa kaavan (XXVI) yhdiste pelkistetään sopivalla pelkistysaineella, kuten litiumalumiinihydridillä kaavan
5 (XXVII) yhdisteen saamiseksi. Tämä halogenoidaan tai sulfonyloidaan sitten tavanomaisilla tavoilla kaavan (XXVIII) yhdisteen saamiseksi. Kaavan (XVIII) yhdiste alistetaan sitten Friedel-Crafts reaktioon formyyli-ryhmän tuomiseksi 2-asemaan ja kaavan (XXIX) yhdisteen saamiseksi, joka hapetetaan sitten (esim. natriumkloriitilla) ja esteröidään
10 kaavan (IIIe) yhdisteen saamiseksi.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavan (IIIe) yhdisteitä, mutta joissa kaksoissidos on 6- ja 7-asemien välillä ja ryhmä $-CH_2X$ on 6-asemassa, voidaan valmistaa seuraten samaa edelläkuvattua reaktiosekvenssiä mutta
15 aloittaen yhdisteellä, joka vastaa kaavan (XXVI) yhdistettä, mutta jossa kaksoissidos on 6- ja 7-asemien välissä ja ryhmä $-COOR^3$ on 6-asemassa.

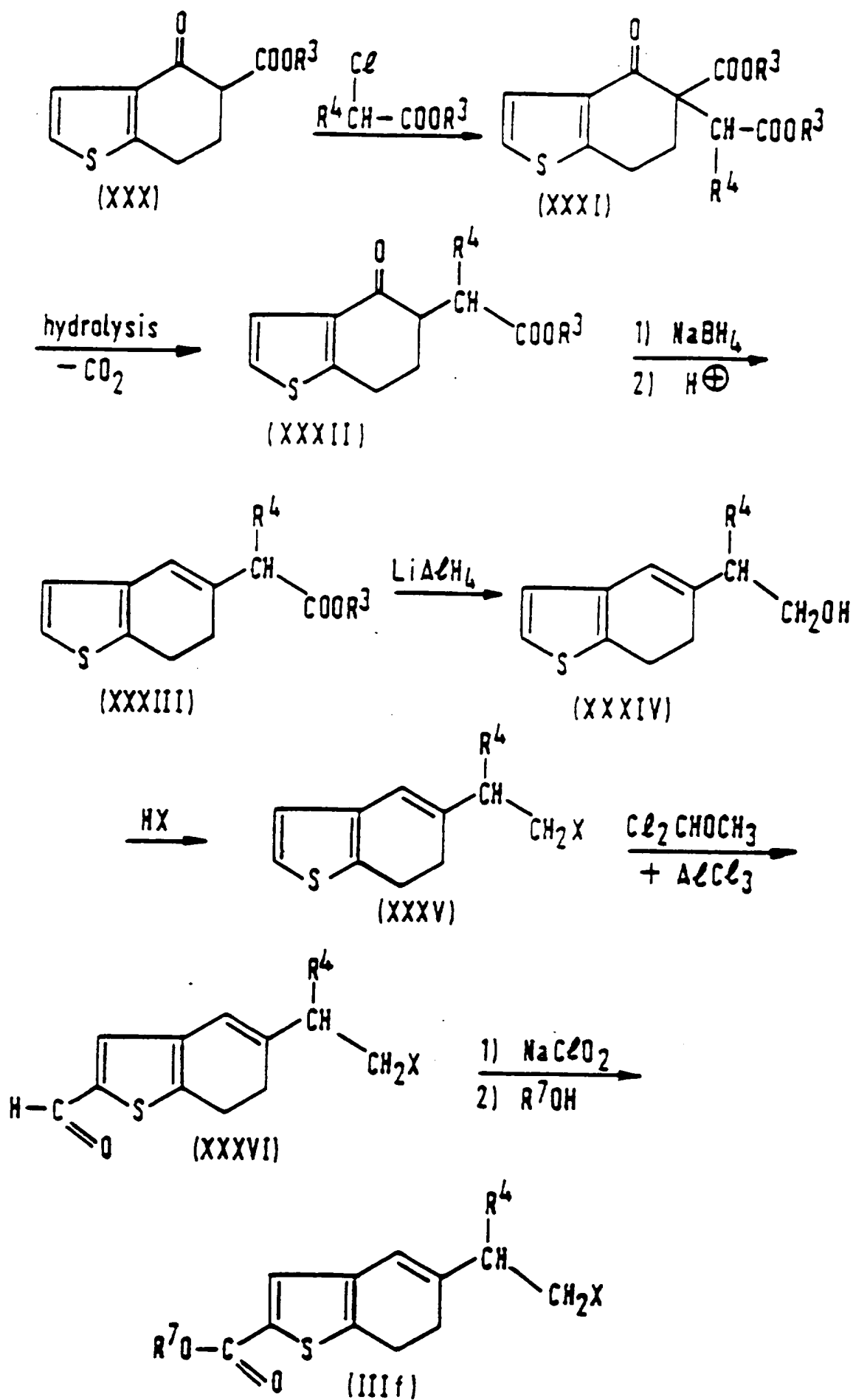
Myöskin tatrahydrotianafteenijohdannaisia (esim. yhdisteitä, joissa on yksinkertaiset sidokset sekä 4- ja 5-asemien että 6- ja 7-asemien
20 välillä) ja joissa ryhmä $-CH_2X$ on joko 5- tai 6-asemassa, voidaan valmistaa hydraamalla kaavan (XXVI) yhdistettä tai sen analogia, jossa on kaksoissidos 6- ja 7-asemien välillä ja ryhmä $-COOR^3$ asemassa, käyttäen edullisesti hiilellä olevaa palladiumia tai platinaoksidia katalyyttinä.

25

Menetelmä L

Kaavan (III) yhdisteitä, joissa W tarkoittaa suoraa sidosta, Z^1 tarkoittaa valinnaisesti substituoitua etyleeniryhmää, kaksoissidos on 4-
30 ja 5-asemien välillä ja ryhmä $-W-COOR^3$ on 5-asemassa, nimittäin kaavan (IIIIf) yhdisteitä, voidaan valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on kuvattu:

35



Edelläolevissa kaavoissa R^3 , R^4 , R^7 ja X ovat kuten edellä on määriteltty. Kaavan (XXXI) yhdisteessä kaksi R^3 :n edustamaa ryhmää voivat olla samoja tai erilaisia.

- 5 Tämän reaktion ensimmäisessä vaiheessa pitkäkö sivuketju tuodaan kaavan (XXX) yhdisteeseen saattamalla se reagoimaan valinnaisesti substituoitun haloetikkahapon (edullisesti kloroetikka-) tai sen esterin, $R^4CH(Cl)-COOR^3$ kanssa kaavan (XXXI) yhdisteen saamiseksi. Tämä hydrolysoidaan sitten ja dekarboksyloidaan kaavan (XXXII) yhdisteen saamiseksi, joka
10 pelkistetään, edullisesti natriumborohydridillä, ja dehydratoidaan vahvalla hapolla (esim. p-tolueenisulfonihapolla) kaavan (XXXIII) yhdisteen saamiseksi. Tämä pelkistetään sitten jälleen, tällä kerralla edullisesti litiumalumiinihydridillä kaavan (XXXIV) yhdisteen saamiseksi, joka halogenoidaan sitten tai sulfonyloidaan kaavan (XXXV) yhdisteen saamiseksi.
15 Tämä alistetaan Friedel-Crafts reaktioon kaavan (XXXVI) yhdisteen saamiseksi, joka hapetetaan sitten, edullisesti natriumkloriitilla, ja esteröidään halutun kaavan (III f) yhdisteen saamiseksi.

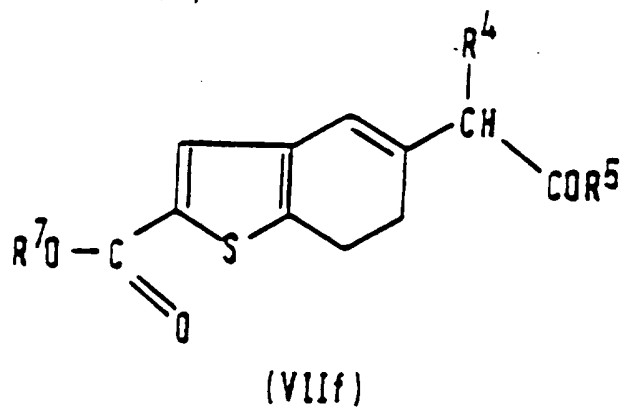
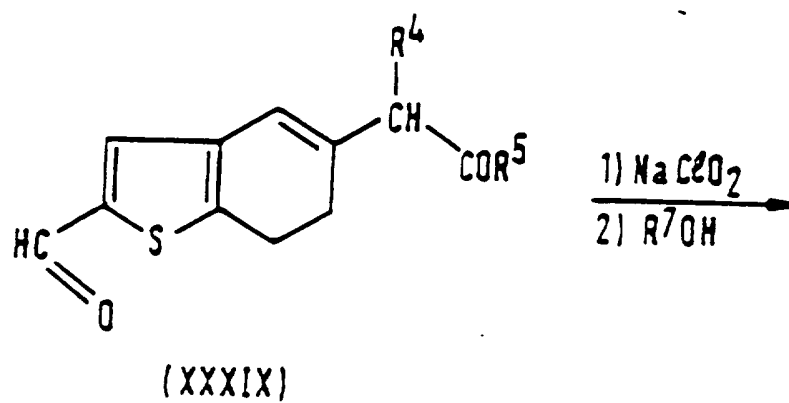
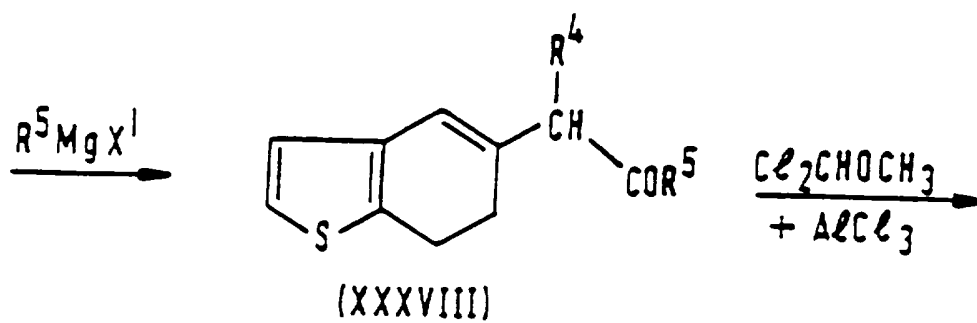
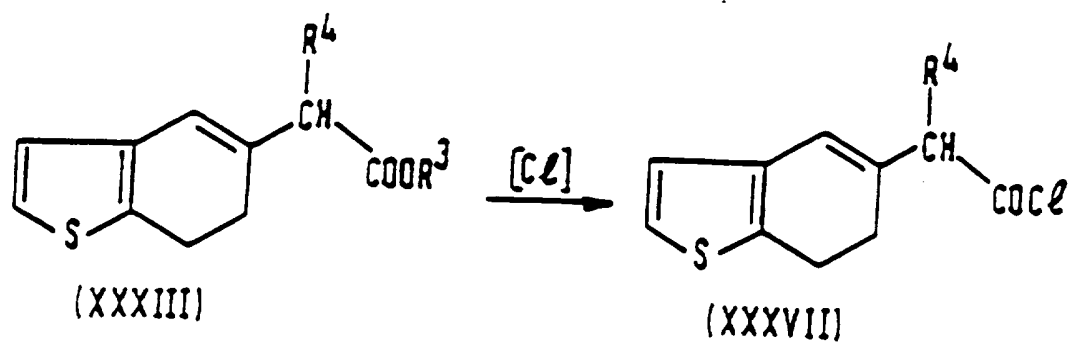
- Haluttaessa yhdistettä, joka vastaa kaavan (III f) yhdistettä, mutta
20 jossa kaksoissidos on 6- ja 7-asemien välillä ja kaavan $-CH(R^4)-CH_2X$ ryhmä on 6-asemassa, voidaan valmistaa samalla reaktioiden sekvenssillä, mutta aloittaen yhdisteellä, joka vastaa kaavan (XXX) yhdistettä, jossa ketoninen happi on 7-asemassa (4-aseman sijasta) ja ryhmä $-COOR^3$ on 6-asemassa (5-aseman sijasta).

- 25 Haluttaessa vastaavia tetrahydrotianafteenijohdannaisia, joissa on yksinkertaiset sidokset sekä 4- ja 5-asemien välillä että 6- ja 7-asemien välillä ja joissa on ryhmä $-CH(R^4)-CH_2X$ 5- tai 6-asemassa, voidaan valmistaa alistamalla kaavan (XXXIII) yhdiste tai sen analogi,
30 jossa on kaksoissidos 6- ja 7-asemien välillä ja ryhmä $-CH(R^4)-COOR^3$ 6-asemassa, katalyyttiseen hydruukseen, edullisesti käyttäen hiilellä olevaa palladiumia tai platinaoksidia katalyyttinä, 4,5- tai 6,7-kaksoissidoksen pelkistämiseksi ja alistamalla sitten tuloksena oleva yhdiste samaan reaktioiden sekvenssiin kuin kaavan (XXXIII) yhdiste.

35

Menetelmä M

Kaavan (VII) yhdisteitä, joissa W tarkoittaa suoraa sidosta, ryhmä
-W-COOR⁷ on 2-asemassa, m on 0, ryhmä -CH₂ on valinnaisesti substituoitu,
5 tuloksena oleva ryhmä -CH(R⁴)-COR⁵ on 5-asemassa ja 4- ja 5-asemien
välillä on kaksoissidos, nimittäin kaavan (VIIIf) yhdisteitä, voidaan
valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on kuvattu:



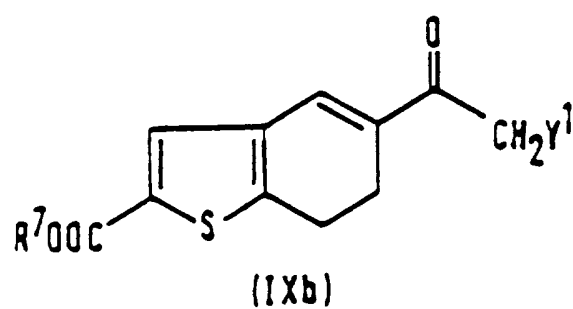
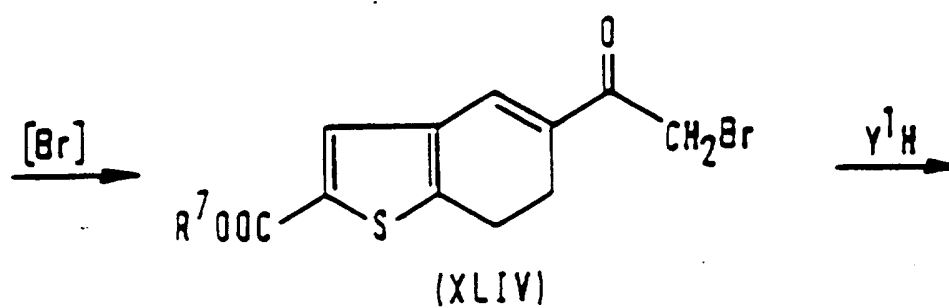
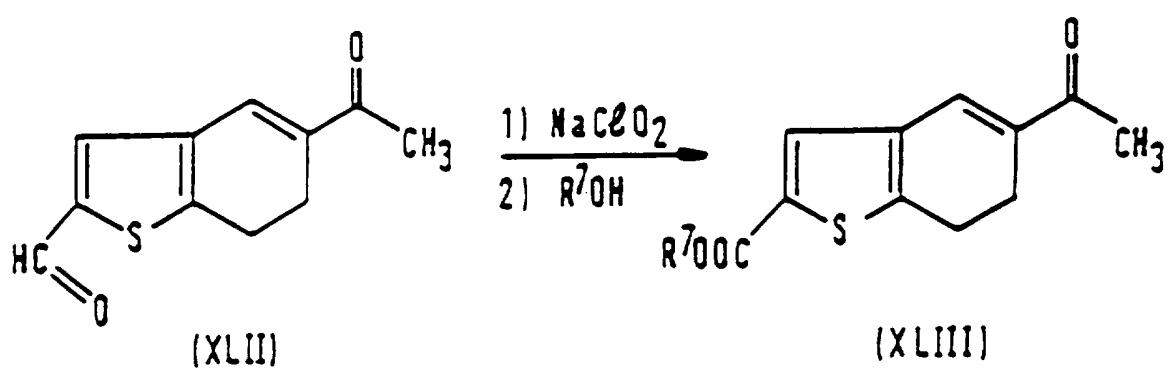
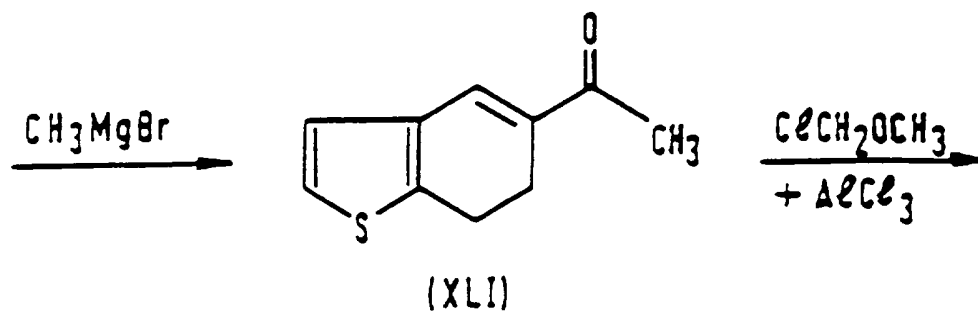
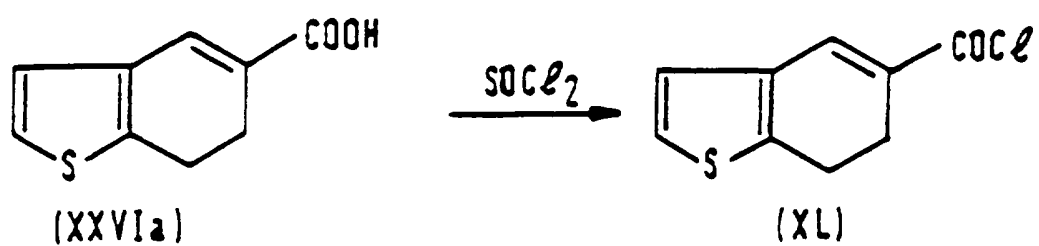
Ylläolevissa kaavoissa R^3 , R^4 , R^5 , R^7 ja X' ovat kuten edellä on määritelty.

- Tämän prosessin ensimmäisessä vaiheessa kaavan (XXXIII) yhdiste (joka
 5 voi olla valmistettu kuten edellä on kuvattu menetelmän L yhteydessä) muutetaan vastaavaksi happohalidikseen, edullisesti happokloridiksi, kaavan (XXXVII) yhdisteeksi, reaktiolla halogenointiaineen, esim. tionylikloridin tai fosforipentakloridin kanssa. Tämä saatetaan sitten reagoimaan Grignard-reagenssin R^5MgX' kanssa ketonisen yhdisteen
 10 (XXXVIII) saamiseksi, joka alistetaan sitten Friedel-Crafts reaktioon kaavan (XXXIX) yhdisteen saamiseksi. Sitten tuloksena oleva yhdiste ensin hapetetaan, esim. natriumkloriitilla ja sitten esteröidään halutun kaavan (VIIIf) yhdisteen samiseksi.
- 15 Yhdiste, joka vastaa kaavan (VIIIf) yhdistettä, mutta jossa kaksoissidos on 6- ja 7-asemien välillä ja kaavan $-CH(R^4)-COR^5$ ryhmä on 6-asemassa, voidaan valmistaa suorittamalla sama reaktioiden sekvenssi kuten edellä on kuvattu, mutta aloittaen yhdisteellä, joka vastaa kaavan (XXXIII) yhdistettä mutta jossa on kaksoissidos 6- ja 7-asemien välillä ja ryhmä
 20 $-CH(R^4)-COOR^3$ 6-asemassa (tämä itse voi olla valmistettu kuten on kuvattu vastaavan yhdisteen yhteydessä menetelmässä L).

- Vastaavia tetrahydrotianafteeni yhdisteitä, joissa on kaksoissidokset sekä 4- ja 5-asemien välillä että 6- ja 7-asemien välillä ja joissa on
 : 25 kaavan $-CH(R^4)COR^5$ ryhmä joko 5- tai 6-asemassa, voidaan valmistaa samoilla reaktioilla kuin edellä on kuvattu, paitsi että kaavan (XXXIII) lähtöaine tai sen analogi, jossa on kaksoissidos 6- ja 7-asemien välillä ja kaavan $-CH(R^4)-COOR^3$ ryhmä 6-asemassa, hydrataan (edullisesti hiilellä olevan palladiumin tai platinaoksidin ollessa läsnä katalyyttinä) ja
 : 30 tuloksena oleva hydrattu yhdiste alistetaan sitten edelläolevaan reaktiosekvenssiin.

Menetelmä N

- 35 Kaavan (IX) yhdisteitä, joissa W tarkoittaa suoraa sidosta, p on 0, kaksoissidos on 4- ja 5-asemien välillä ja ryhmä $-COOR^3$ on 2-asemassa, nimittäin kaavan (IXb) yhdisteitä voidaan valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on kuvattu:



Edelläolevissa kaavoissa R^7 ja Y^1 ovat kuten edellä on määritelty.

Tämän reaktion ensimmäisessä vaiheessa kaavan (XXVIa) yhdiste muutetaan happohalidikseen, esim. happokloridiksi (XL), reaktiolla halogenointi-
 5 aineen, esimerkiksi tionyylikloridin, forforipentakloridin tai fosfori-
 oksikloridin kanssa. Tuloksena oleva happohalidi (XL) alistetaan sitten
 vuorostaan seuraaviin reaktioihin: reaktio kaavan CH_3MgBr Grignard-rea-
 genssin kanssa ketonisen yhdisteen (XLI) saamiseksi;
 Friedel-Crafts reaktio aldehydin (XLII) saamiseksi; hapetus, edullisesti
 10 natriumkloriitilla ja sitten esteröinti esterin (XLIII) saamiseksi;
 bromaus bromidin (XLIV) saamiseksi; ja lopuksi reaktio imidatsolin (Y^1H)
 kanssa kaavan (IXb) yhdisteen saamiseksi.

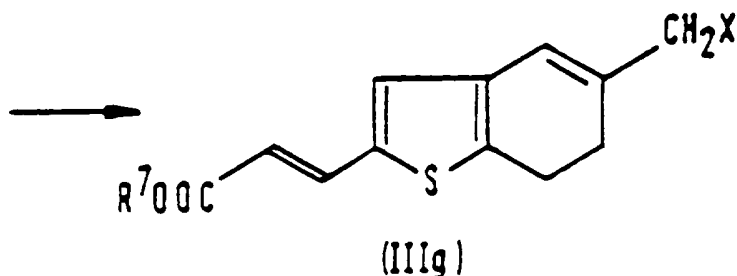
Vastaava yhdiste, jossa on kaksoissidos on 6- ja 7-asemien välillä ja
 15 ryhmä $-C(=O)-CH_2Y^1$ on 6-asemassa, voidaan valmistaa samalla reaktiosek-
 venssillä, mutta aloittaen yhdisteellä, joka vastaa kaavan (XXVIa)
 yhdistettä, mutta jossa on kaksoissidos 6- ja 7-asemien välillä ja ryhmä
 $-COOH$ on 6-asemassa.

20 Vastaavia tetrahydrotianafteeniyhdisteitä, joissa on yksinkertaiset
 sidokset sekä 4- ja 5-asemien välillä että 6- ja 7-asemien välillä ja
 joissa on ryhmä $-C(=O)-CH_2Y^1$ joko 5-asemassa tai 6-asemassa, voidaan
 valmistaa hydraamalla kaavan (XXVIa) yhdiste tai sen analogi, jossa on
 kaksoissidos 6- ja 7-asemien välillä ja karboksyyli-ryhmä 6-asemassa,
 25 edullisesti käyttäen hiilellä olevaa palladiumia tai platinaoksidia
 katalyyttinä.

Menetelmä O

30 Kaavan (III) yhdisteitä, joissa W tarkoittaa vinyleeniryhmää, ryhmä
 $-W-COOR^3$ on 2-asemassa, 4- ja 5-asemien välillä on kaksoissidos, Z^1
 tarkoittaa metyleeniryhmää ja ryhmä $-CH_2X$ (esim. $-Z^1-X$) on 5-asemassa,
 nimittäin kaavan (IIIg) yhdisteitä, voidaan valmistaa Wittig-reaktiolla
 kaavan (XXIX) yhdisteestä (katso menetelmä K), kuten seuraavassa reak-
 35 tiossa on kuvattu:

5



10

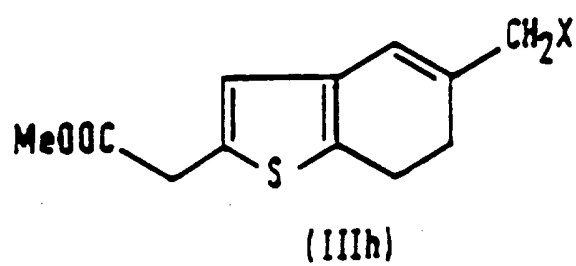
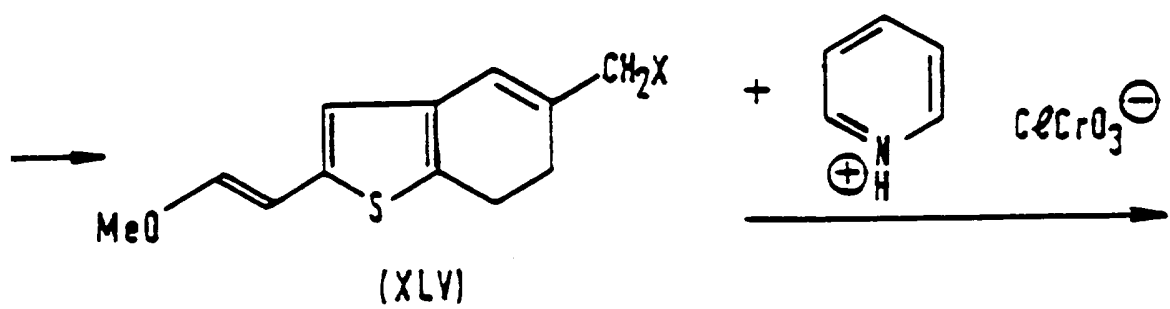
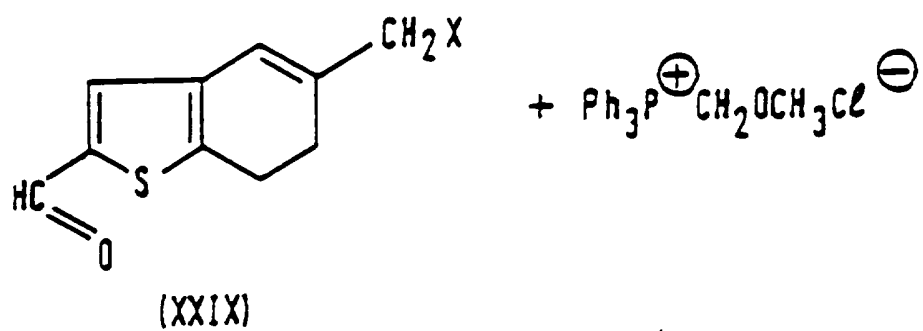
Vastaava yhdiste, jossa on kaksoissidos 6- ja 7-asemien välillä ja jossa on ryhmä $-CH_2X$ 6-asemassa, voidaan valmistaa samalla reaktiolla mutta aloittaen kaavan (XXIX) yhdisteen analogilla, jossa kaksoissidos ja ryhmä $-CH_2$ ovat noissa asemissa.

Samalla tavalla tetrahydrotianafteenijohdannaisia, joissa on kaksoissidokset sekä 4- ja 5-asemien välillä että 6- ja 7-asemien välillä ja joissa on ryhmä $-CH_2X$ joko 5-asemassa tai 6-asemassa, voidaan valmistaa hydraamalla ensin kaavan (XXIX) yhdiste tai sen edellämainittu analogi ennen Wittig-reaktion suorittamista.

Menetelmä P

Kaavan (III) yhdisteitä, joissa W tarkoittaa metyleeniryhmää, ryhmä $-W-COOR^3$ tarkoittaa metyleeniryhmää, ryhmä $-W-COOR^3$ on 2-asemassa, kaksoissidos on läsnä 4- ja 5-asemien välillä, Z^1 tarkoittaa metyleeniryhmää ja ryhmä $-CH_2X$ (esim. $-Z^1-X$) on 5-asemassa, nimittäin kaavan (IIIh) yhdisteitä, voidaan valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on kuvattu:

30



Edellä olevissa kaavoissa X ja Ph ovat kuten edellä on määriteltty.

Tämän reaktion ensimmäisessä vaiheessa kaavan (XXIX) yhdiste alistetaan Wittig-reaktioon kaksoissidoksen muodostamiseksi 2-aseman sivuketjussa ja kaavan (XLV) yhdisteen saamiseksi. Sitten tämä hapetetaan, sopivasti
5 pyridiniumklorokromaatilla halutun kaavan (IIIh) yhdisteen saamiseksi.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavan (IIIh) yhdisteitä, mutta joissa on kaksoissidos 6- ja 7-asemien välillä ja joissa ryhmä $-CH_2X$ on 6-ase-
10 massa, voidaan valmistaa samalla reaktiosekvenssillä, mutta aloittaen kaavan (XXIX) yhdisteen analogilla, jossa kaksoissidos on läsnä 6- ja 7-asemien välillä ja ryhmä $-CH_2X$ on läsnä 6-asemassa.

Vastaavia tetrahydrotianafteenijohdannaisia, joissa on yksinkertaiset
15 sidokset sekä 4- ja 5-asemien välillä että 6- ja 7-asemien välillä ja joissa on ryhmä $-CH_2X$ joko 5-asemassa tai 6-asemassa, voidaan valmistaa halogenoimalla ensin kaavan (XXIX) yhdiste tai sen edellä mainittu analogi ennen Wittig-reaktion ja sitten hapetuksen suorittamista.

20 Kaikissa edelläolevissa menetelmissä G-P lähtöaineet, joissa R^1 ja/tai R^2 tarkoittavat alkyyliryhmää, voidaan valmistaa täsmälleen sammoilla menetelmillä, mutta käyttäen vastaavia lähtöaineita, joissa on yksi tai useampi alkyylisubstituentti sopivassa asemassa.

25 Kun lähtöaineita valmistetaan estereinä, nämä voidaan haluttaessa muuttaa ennen käyttöä tavanomaisilla hydrolyysireaktioilla vapaaksi hapoksi.

Esilläolevan keksinnön yhdisteet voivat sisältää yhden tai useampia
30 asymmetrisiä hiiliatomeja ja ne voivat siten esiintyä erilaisten optisten isomeerien muodossa. Tarvittaessa yksittäisiä optisia isomeerejä voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineiden spesifisiä isomeerejä ja/tai stereospesifisiä synteesitekniikoita. Vaihtoehtoisesti jos isomeeriseos valmistetaan millä tahansa edelläolevista reaktioista, yksityiset
35 isomeerit voidaan saada tavanomaisilla optisilla resoluutiotekniikoilla. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää isomeerien seosta. Vaikka kaikkia isomeerejä on edellä edustettu yhdellä ainoalla rakennekaavalla, esil-

läoleva keksintö käsittää sekä yksityiset eristetyt isomeerit että niiden seokset.

- Esilläolevan keksinnön yhdisteillä on havaittu olevan erinomainen kyky
- 5 inhibioida verihiutaleaggregaatiota ja inhibioida TXA_2 -syntetaasin aktiivisuutta, jonka tuloksena niillä on erinomainen anti-tromboottinen aktiivisuus, kuten jäljempänä mainituissa farmakologisissa testeissä on osoitettu.
- 10 Siten keksinnön yhdisteet ovat osoittaneet kollageenin aiheuttaman hiutaleaggregaation 100 %:sta inhibiitiota kaniinin hiutalerikkaassa plasmassa konsentraatioissa, jotka ovat luokkaa 10^{-5} g/ml ja TXA_2 -biosynteesin 50 %:sta inhibiitiota luokkaa 10^{-8} olevissa molaarisissa konsentraatioissa. Toisaalta inhibioivat aktiivisuudet syklo-oksigenaasia ja
- 15 prostasyklinisyntetaasia vastaan ovat hyvin heikkoja osoittaen että esilläolevan keksinnön yhdisteet ovat suhteellisen epäaktiivisia muita metabolisesti tärkeitä entsyymejä vastaan, mikä on etu. In vivo-koesysteemeissä esilläolevan keksinnön yhdisteillä on osoitettu olevan suun kautta nautittaessa huomattavaa estävää vaikutusta kuolleisuuteen, joka
- 20 johtuu suoneen ruiskutetun arakidonihapon aiheuttamista tromboottisista häiriöistä hiirissä ja kaneissa. Näiden kokeiden katsotaan toimivan hyvinä kokeellisina malleina odotetun aktiivisuuden osoittamisessa ihmisissä.
- 25 Erikoisesti aktiivisuuden puuttuminen syklo-oksigenaasia ja prostasyklinisyntetaasia vastaan osoittaa, että keksinnön yhdisteet eivät inhibioi muiden prostaglandiinijohdannaisten synteesiä.
- Sen mukaisesti esilläolevan keksinnön yhdisteillä odotetaan olevan arvoa
- 30 sellaisten tautien ja häiriöiden terapiassa ja hoidossa, jotka aiheutuvat epätasapainosta veren TXA_2 -tasossa, esimerkiksi tulehdus, ylijännitys, tromboosi, aivoverenvuoto ja astma, ja niiden odotetaan olevan erityisen hyödyllisiä verisuonitukoksen käsittelyssä imettävissä, ihminen mukaanluettuna. Niiden odotetaan esimerkiksi olevan hyödyllisiä
- 35 sydäninfarktin, aivoveritulpan ja verettömien ääreisverisuonitautien tautien käsittelyssä ja hoidossa, samoin kuin leikkauksen jälkeisen

verisuonitukoksen käsittelyssä ja siirrettyjen verisuonien laajenemisen kiihdyttämiseksi leikkauksen jälkeen.

5 Keksinnön yhdisteitä voidaan nauttia millä tahansa sopivalla tavalla, suun kautta tai ruoansulatuskavan ulkopuolitse ja ne voidaan formuloida sen mukaisesti, esimerkiksi: suullista nauttimista varten tabletteina, kapsелеina, jauheina, rakeina tai siirappeina tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti peräpuikkoina tai ruiskutettavina liuoksina tai suspensioina ihonalaisena tai suonensisäisenä ruiskeena.

10

Keksinnön yhdisteitä voidaan formuloida tavanomaisten farmaseuttisten kantoaineiden tai laimentimien kanssa tai niitä voidaan nauttia sellaisinaan.

15 Keksinnön mukaisen yhdisteen annostusmäärä vaihtelee riippuen käsiteltävän taudin tai häiriön laadusta ja vakavuudesta, iästä, ruumiinpainosta, oireista ja potilaan kunnosta ja annostustavasta. Kuitenkin ohjeena aikuisen ihmisen annoksen voidaan odottaa olevan 50-1800 mg päivässä, mikä nautitaan edullisesti jaettuina annoksina, esim. noin 2- tai
20 3 kertaa päivässä.

Keksinnön tiettyjen yhdisteiden valmistusta kuvataan edelleen seuraavilla Esimerkeillä 1-45, samalla kun tiettyjen näissä esimerkeissä käytettyjen lähtöaineiden valmistusta kuvataan seuraavissa valmistuksissa. Keksinnön yhdisteiden biologista aktiivisuutta kuvataan kokeissa
25 1 ja 2. Ydinmagneettiresonanssispektreissä sisäisenä standardina käytettiin tetrametyylisilaaia kaikkia esimerkeissä.

Esimerkki 1

30

Metyyli 4,5-dihydro-2-(1-imidatsolyyli)metyyli-tianafteeni-6-karboksy-
laatti

1(a) 0,14 g natriumborohydridiä lisättiin liuokseen, jossa oli 0,75 g
35 metyyli 2-formyyli-4,5-dihydro-tianafteeni-6-karboksy-laattia metanolin ja tetrahydrofuraanin seoksessa (kumpaakin 4 ml) 3 °C:ssa ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haih-

duttamalla alipaineessa. Jäännös uutettiin vesipitoisella etyyliasetaatilla ja uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa saaden 0,75 g metyyli 4,5-dihydro-2-hydroksimetyylitianafteeni-6-karboksylaattia.

1(b) Liuos, jossa oli 0,73 ml tionyylikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 2,98 g imidatsolia ja 20 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä 60 ml:ssa metyleenikloridia, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Liuos, jossa oli 0,75 g metyyli 4,5-dihydro-2-hydroksimetyylitianafteeni-6-karboksylaattia [valmistettu kuten vaiheessa (a) edellä] 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin tipoittain liuokseen ja reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös uutettiin seoksella, jossa oli natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja etyyliasetaatia. Uute pestiin 5-6 kertaa vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva siirappimainen aine puhdistettiin pylväskrokromatografialla silikageelin läpi, eluoitiin etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin tilavuussuhteessa 50:1:1 olevalla seoksella saaden 0,21 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,80 (3H, singletti);
5,22 (2H, singletti).

Esimerkki 2

Natrium 4,5-dihydro-2-(1-imidatsolyyli)metyylitianafteeni-6-karboksylaatti ja sen hydraatti

0,21 g metyyli 4,5-dihydro-2-(1-imidatsolyyli)metyylitianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 1 on kuvattu) hydrolysoitiin natriumhydroksidin vesipitoisessa etanoliliuoksessa. Etanolitislattiin pois alipaineessa. Tuloksena oleva vesiliuos pestiin dietyylieetterillä ja sitten haihdutettiin kuiviin. Tuloksena oleva kiinteä

jäännös saostettiin uudelleen metanoli-dietyylieetteristä saaden 0,12 g
otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena amorfisena jauheena.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol-kauppanimi-mull) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:

5 1650, 1550.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}\cdot\text{H}_2\text{O}$:lle:

C, 51,99 %; H, 3,79 %; N, 9,33 %; S, 10,68 %.

10 Havaittu: C, 52,11 %; H, 3,78 %; N, 9,43 %; S, 10,25 %.

Edellä kuvatulla tavalla saatu amorfinen kiintoaine takaisinkiteytettiin
80 til-% vesipitoisesta metanoli-asetonista saaden vastaavaa anhydridiä
vaalean keltaisina neulasina (s.p. $>300^\circ\text{C}$).

15

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$:lle:

C, 55,31 %; H, 3,93 %; N, 9,92 %; S, 11,36 %.

Havaittu: C, 55,53 %; H, 3,96 %; N, 10,08 %; S, 11,24 %.

20

Esimerkki 3

Metyyli 4,5-dihydro-2-[α -(1-imidatsolyyli)bentsyyli]tianafteeni-6-kar-
boksylaatti

25

0,40 g metyyli 2-bentsyyli-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia
pelkistettiin natriumborohydridillä samalla tavalla kuin esimerkissä
1(a) on kuvattu ja sitten tuotiin imidatsolyyliryhmä esimerkissä 1(b)
kuvatulla menetelmällä. Sitten reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla
30 alipaineessa. Jäännös uutettiin natriumbikarbonaatin kyllästetyn vesi-
liuoksen ja etyyliasetaatin seoksella. Uute pestiin 5-6 kertaa vedellä,
kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin
haihduttamalla alipaineessa. Täten tuloksena saatu raaka öljyaines
alistettiin pylväskromatografiaan silikageelin läpi käyttäen etyyli-
35 asetaattia eluenttina saaden 0,21 g otsikkoyhdistettä.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,79 (3H, singletti);

6,65 (2H, singletti).

5

Esimerkki 4

Natrium 4,5-dihydro-2-[α -(1-imidatsolyyli)bentsyyli]tianafteeni-6-karboksylaattitrihydraatti

- 10 0,21 g metyyli 4,5-dihydro-2-[α -(1-imidatsolyyli)bentsyyli]tianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 3 on kuvattu) hydrolysoitiin natriumhydroksidin vesipitoisella etanoliliuoksella. Sitten etanoli tislattiin pois alipaineessa. Tuloksena oleva vesiliuos pestiin dietyylieetterillä ja sitten haihdutettiin kuiviin. Tuloksena oleva
- 15 jauhe uudelleensaostettiin etanoli-dietyylieetteristä saaden 70 mg otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauheena.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$:

1690, 1460.

20

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$:lle:

C, 55,33 %; H, 5,13 %; N, 6,79 %; S, 7,77 %.

Havaittu: C, 55,23 %; H, 4,85 %; N, 7,05 %; S, 7,79 %.

25

Esimerkki 5

Mettyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

30

5(a) Mettyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)-1-oksoetyyli]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

- 35 Friedel-Crafts reaktio suoritettiin käyttäen 15,0 g mettyli 4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia, 20,6 g alumiinikloridia ja 8,3 ml bromoasetyylikloridia. Sitten reaktioseos valutettiin jääveteen ja sekoitettiin 1 tunti. Sitten seosta uutettiin metyleenikloridilla. Uute

pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natrium-sulfaatilla, suodatettiin ja sitten haihdutettiin kuiviin alipaineessa saaden raakaa kiteistä ainetta, joka sisälsi metyyli 2-(2-bromo-1-oksoetyyli)-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia. Täten saatu raaka
5 kiteinen aine liuotettiin seokseen, jossa oli 300 ml metanolia ja 150 ml tetrahydrofuraania. Tuloksena olevaan liuokseen lisättiin 18,4 g imidat-solia ja seosta kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja tuloksena oleva liuos pestiin vuorotellen natrium-
10 bikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuok-sella. Sitten liuos suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipai-neessa. Tuloksena oleva jäännös alistettiin silikageelipylväskromatogra-fiaan käyttäen eluenttina etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin tilavuussuhteessa 40:1:1 olevaa seosta saaden 20,16 g otsikkoyhdistettä
15 öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3 δ ppm:

3,85 (3H, singletti);

5,20 (2H, singletti).

20

5(b) Metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)-1-metyylitio(tiokarbonyyli)oksi-
etyyli]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

2,01 g metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)-1-oksoetyyli]-4,5-dihydrotianaf-
25 teeni-6-karboksylaattia [valmistettu kuten edellä vaiheessa (a) on kuvattu] pelkistettiin natriumborohydridillä samalla tavalla kuin esimerkissä 1(a) saaden 1,72 g alkoholia. Tämä liuotettiin tetrahydro-furaaniin, lisättiin 0,30 g natriumhydridiä 3 °C:ssa tuloksena olevaan liuokseen ja seosta sekoitettiin 50 °C:ssa 1 tunti. Sitten seos jäähdy-tettiin antamalla sen seisoa huoneenlämpötilassa. Lisättiin 1,7 ml hiil-
30 idisulfidia ja 1,76 ml metyylijodidia tässä järjestyksessä ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia. Tämän ajan kuluttua reak-tioseos valutettiin seokseen, jossa oli jäävettä ja 0,39 ml jäätikkaa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vuorotellen natriumbikarbo-
35 naatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella. Sitten liuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös alistettiin silika-

geelipylväskromatografiaan käyttäen etyyliasetaatia, etanolin ja trietyyliamiinin tilavuussuhteessa 8:1:1 olevaa seosta eluenttina saaden 1,03 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

- 5 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:
 2,40 (3H, singletti);
 3,79 (3H, singletti).

10 5(c) Metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

1,00 g metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)-1-metyylitio(tiokarbonyyli)oksietyyli]-4,5-dihydrotianafteenia [valmistettu kuten vaiheessa (b) edellä on kuvattu] liuotettiin seokseen, jossa oli 15 ml tetrahydrofuraania ja 15 10 ml tolueenia. Liuokseen lisättiin 1,0 ml tributyyliitinahydridiä atso-bisisobutyronitriilin katalyyttisen määrän läsnäollessa ja seosta lämmitettiin refluksoiden 1 päivä typpi-atmosfäärissä. Tämän ajan kuluttua reaktioseos tiivistettiin tislaamalla liuotin pois alipaineessa ja jäännöksen liuosta asetonitriilissä pestiin heksaanilla. Sitten asetonitriili poistettiin tislaamalla alipaineessa ja jäännös alistettiin silika-
 20 geelipylväskromatografiaan käyttäen etyyliasetaatia, etanolin ja trietyyliamiinin tilavuussuhteessa 30:1:1 olevaa seosta eluenttina saaden 0,51 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

- 25 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:
 3,16 (2H, tripletti);
 3,80 (2H, singletti);
 4,19 (2H, tripletti);
 7,42 (1H, singletti).

30

Esimerkki 6

Natrium 2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

35

0,45 g metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 5 on kuvattu) hydrolysoi-

tiin natriumhydroksidilla samalla tavalla kuin esimerkissä 2 on kuvattu, saaden kiintoainetta, joka uudelleensaostettiin metanolista ja dietyyli-eetteristä saaden 0,37 g otsikkoyhdistettä värittömänä, amorfisena jauheena.

5

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:

1630, 1560.

Alkuaineanalyysi:

10 Laskettu $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$:lle:

C, 56,75 %; H, 4,42 %; N=9,45 %; S, 10,82 %.

Havaittu: C, 56,58 %; H, 4,70 %; N, 9,44 %; S, 10,59 %.

Esimerkki 7

15

Metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyyli-tianafteeni-6--
karboksylaatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 1 on kuvattu saatiin

20 0,20 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,34 g:sta 2-formyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tianafteeni-6-karboksylaattia.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,77 (3H, singletti);

25 5,20 (2H, singletti).

Esimerkki 8

Natrium 4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyyli-tianafteeni-6-kar-
boksylaatti

30

0,30 g metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyyli-tianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 7 on kuvattu) hydrolysoitiin natriumhydroksidilla samalla tavalla kuin esimerkissä 2 on kuvattu saaden kiintoainetta, joka uudelleenkiteytettiin etanoli-dietyyli-eetteristä saaden 0,19 g otsikkoyhdistettä värittömänä, amorfisena jauheena.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:
1560.

Alkuaineanalyysi:

5 Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$:lle:

C, 54,92 %; H, 46,09 %; N, 9,85 %; S, 11,28 %.

Havaittu: C, 54,68 %; H, 45,87 %; N, 9,91 %; S, 11,45 %.

Esimerkki 9

10

Metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaatti

15

9(a) Metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)-1-oksoetyyli]-4,5,6,7-tetrahydro-tianafteeni-6-karboksylaatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 5(a) on kuvattu saatiin 0,54 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,80 g:sta metyyli 4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaattia.

20

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,74 (3H, singletti);

5,22 (2H, singletti).

25

9(b) Metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)-1-metyylitio(tiokarbonyyli)oksietyyli]-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 5(b) on kuvattu saatiin 0,42 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,54 g:sta edellä vaiheessa (a) kuvatulla tavalla valmistettua ketonia.

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

2,38 (3H, singletti);

3,77 (3H, singletti).

35

9(c) Metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaatti

0,41 g ksantaattiesteriä [valmistettu kuten edellä vaiheessa (b) on kuvattu] alistettiin vapaaradikaalipelkistykseen tributyylitinahydridillä samalla tavalla kuin esimerkissä 5(c) on kuvattu saaden 0,28 g otsikkoyhdistettä.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

10 3,18 (2H, tripletti);
3,79 (3H, singletti);
4,20 (2H, tripletti).

Esimerkki 10

15 2-[2-(1-Imidatsolyyli)etyyli]-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-6-karboksylihappohydrokloridi

Liuosta, jossa oli 0,25 g metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 9 on kuvattu) seoksessa, jossa oli 5 ml väkevää suolahappoa ja 5 ml jää-etikkahappoa, lämmitettiin refluksoiden 4 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin tislaamalla liuotin pois alipaineessa ja tuloksena oleva kiinteä jäännös takaisinkiteytettiin etanolin ja dietyylieetterin seoksesta saaden 0,19 g otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauheena.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

1720.

30

Alkuaineanalyysi:

Laskettu C₁₄H₁₆N₂O₂S.HCl:lle:

C, 53,76%; H, 5,48%; N, 8,96%; S, 10,25%; Cl, 11,33%

Havaittu: C, 53,72%; H, 5,73%; N, 9,01%; S, 9,95%; Cl, 11,30%.

35

Esimerkki 114,5,6,7-Tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyyli-6-metoksikarbonyylimetyli-deenitianafteeni

5

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 1 on kuvattu saatiin 0,39 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 1,50 g:sta 2-formyyli-4,5,6,7-tetrahydro-6-metoksikarbonyylimetylideenitianafteenia.

10 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,68 (3H, singletti);

5,20 (2H, singletti);

6,25 (1H, singletti);

6,73 (1H, singletti).

15

Esimerkki 124,5,6,7-Tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyyli-6-karboksimetylideenitianafteenin natriumsuola

20

0,29 g 4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyyli-6-metoksikarbonyylimetylideenitianafteenia (valmistettu kuten esimerkissä 11 on kuvattu) hydrolysoitiin natriumhydroksidilla samalla tavalla kuin esimerkissä 2 on kuvattu saaden kiintoainetta, joka uudelleensaostettiin etanoli-dietyylietteristä saaden 0,20 g otsikkoyhdistettä kalpean keltaisena amorfisena jauheena.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$:

1580.

30 Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$:lle

C, 56,75%; H, 4,42%; N, 9,45%; S, 10,82%.

Havaittu: C, 57,03%; H, 4,18%; N, 9,40%; S, 11,08%.

35

Esimerkki 13Metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-6-karboksyylaatti

5

13(a) Metyyli 4,5-dihydro-2-[(hydroksi)(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-6-karboksyylaatti

12 ml butyyllitiumin 15 p/t-% heksaaniliuosta lisättiin liuokseen,
10 jossa oli 2,17 ml 3-bromopyridiiniä 40 ml:ssa dietyylieetteriä
-78 °C:ssa typpiatmosfäärissä ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia.
Sitten siihen lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 2,5 g metyyli 2-
formyyli-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksyylaattia seoksessa, jossa oli
dietyylieetteriä ja tetrahydrofuraania kumpaakin 20 ml. Seos lämmitet-
15 tiin sitten huoneenlämpötilaan yhden tunnin aikana ja sitten se valu-
tettiin ammoniumkloridin vesiliuokseen. Seos uutettiin etyyliasetaatilla
ja uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä
natriumsulfaattilla ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös
pantiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen etyyliasetaattia
20 eluenttina saaden 1,61 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,80 (3H, singletti);
5,94 (1H, singletti);
25 6,65 (1H, singletti).

13(b) Metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-6-karboksyylaatti

30 1,0 g metyyli 4,5-dihydro-2-[(hydroksi)(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-
6-karboksyylaattia [valmistettu kuten vaiheessa (a) edellä on kuvattu]
etanoliliuoksessa pelkistettiin suolahapon 1N vesiliuoksen
(3,48 ml) läsnäollessa hiilellä olevalla 10 p-% palladiumkatalyytillä
(2,0 g) ja vetyatmosfäärissä. Kun pelkistys oli suoritettu loppuun,
35 reaktioseos säädettiin pH-arvoon 8 lisäämällä natriumbikarbonaatin
vesiliuosta. Sitten seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin haihdutta-
malla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös liuotettiin etyyliasetaat-

tiin ja liuos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella. Sitten liuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 1:2 olevaa seosta eluenttina saaden 0,15 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,71 (3H, singletti);
 10 4,08 (2H, singletti);
 6,44 (1H, singletti).

Esimerkki 14

15 4,5,6,7-Tetrahydro-2-[(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-6-karboksylaatti-hydrokloridi

0,15 g Metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 13 on kuvattu) liuotettiin seokseen, jossa oli väkevää suolahappoa ja jäätikkahappoa kumpaakin 2 ml, ja seosta kuumennettiin refluksoiden 9 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja tuloksena oleva jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-dietyylieetteristä saaden 0,12 g otsikkoyhdistettä värittöminä neulasina, jotka sulivat
 25 205-208 °C:ssa.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:lle:

C, 58,15%; H, 5,21%; N, 4,52%; S, 10,35%; Cl, 11,48%.
 30 Havaittu: C, 57,89%; H, 5,45%; N, 4,50%; S, 10,41%; Cl, 11,55%.

Esimerkki 15Metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)vinyleeni]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

5

1,02 g metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)-1-oksoetyyli]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia [valmistettu kuten esimerkissä 5(a) on kuvattu] pelkistettiin natriumborohydridillä samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on kuvattu saaden 0,87 g vastaavaa alkoholia. Tämän alkoholin liuosta 10 100 ml:ssa tolueenia lämmitettiin refluksoiden 2 tuntia p-tolueenisulfo-nihappomonohydraatin (0,59 g) läsnäollessa. Tämän ajan kuluttua reaktio-seos valutettiin natriumbikarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksel-la, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöi-15 tiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin tilavuussuhteessa 40:1:1 olevaa seosta eluenttina saaden 0,58 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

20 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,79 (3H, singletti);

6,5-7,3 (6H, multipletti);

7,75 (1H, singletti).

25

Esimerkki 16Natrium 2-[2-(1-imidatsolyyli)vinyleeni]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

30 0,38 g metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)vinyleeni]-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 15 on kuvattu) hydro-lysoitiin natriumhydroksidilla samalla tavalla kuin esimerkissä 2 on kuvattu ja kiinteä tuote uudellenkiteytettiin etanolin ja dietyyli-eetterin seoksesta saaden 0,29 g otsikkoyhdistettä värittömänä, amor-35 fisena jauheena.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:
1635, 1560.

Alkuaineanalyysi:

5 Laskettu $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$:lle

C, 57,14%; H, 3,77%; N, 9,52%; S, 10,89%.

Havaittu: C, 56,89%; H, 3,88%; N, 9,56%; S, 11,21%.

Esimerkki 17

10

6-[4.5.6.7-(Tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyyli)tianafteeni]karboksyliihappohydrokloridi

15 Liuos, jossa oli 2,90 g metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)-
metyyli)tianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 7 on
kuvattu) 30 ml:ssa väkevää suolahappoa ja 30 ml:ssa jääetikkahappoa,
kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos
haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin raa'an kitei-
sen aineen saamiseksi, joka takaisinkiteytettiin sitten 95 til-% vesipi-
20 toisesta etanoli-asetonista saaden 22,55 g otsikkoyhdistettä värittöminä
neulasina, jotka sulivat 197-198 °C:ssa.

Infrapuna-absorptiospektri (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:
1720.

: 25

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:lle:

C, 52,26%; H, 5,06%; N, 9,38%; S, 10,73%; Cl, 11,87%.

Havaittu: C, 52,15%; H, 5,09%; N, 9,31%; S, 10,63%; Cl, 11,77%.

30

:

Esimerkki 18

Metyyli 6,7-dihydro-2-[(1-imidatsolyyli)metyyli)tianafteeni-5-karboksy-
laatti

35

:

Liuos, jossa oli 0,78 ml tionyylikloridia 4 ml:ssa metyleenikloridia,
lisättiin liuokseen, jossa oli 2,91 g imidatsolia metyleenikloridissa,

ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Sitten siihen lisättiin tipoit-
 liuos, jossa oli 0,96 g metyyli 6,7-dihydro-2-(hydroksimetyyli)tianaf-
 teeni-5-karboksylaattia 15 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta
 sekoitettiin 15 tuntia huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen liuotin
 5 poistettiin tislamalla alipaineessa. Saatu jäännös liuotettiin etyyli-
 asetaattiin ja liuos pestiin vuorotellen natriumbikarbonaatin vesiliuok-
 sella ja natriumkloridin vesiliuoksella. Sitten se kuivattiin vedettö-
 mällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla
 alipaineessa ja jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan
 10 käyttäen etyyliasetaatin, etanolin ja dietyyliamiinin tilavuussuhteessa
 20:1:1 olevaa seosta eluenttina saaden 0,76 g otsikkoyhdistettä. Tämä
 tuote takaisinkiteytettiin asetoni-heksaanista saaden kalpean keltaisia
 neulasia, jotka sulivat 87,0-89,0 °C:ssa.

15

Esimerkki 19Natrium-6,7-dihydro-2-[(1-imidatsolyyli)metyyli]tianafteeni)karboksy-
laattihemihydraatti

20 0,13 g metyyli 6,7-dihydro-2-[(1-imidatsolyylimetyyli)]tianafteeni-5-
 karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 18 on kuvattu) hydroly-
 soitiin natriumhydroksidilla etanolissa tavanomaisella tavalla. Etanoli
 tislattiin pois alipaineessa ja jäännösvesifaasi pestiin dietyylieette-
 rillä ja sitten haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Tuloksena oleva
 25 tuote takaisinkiteytettiin metanoli-asetonista saaden 0,10 g otsikkoyh-
 distettä kalpean vihreinä neulasina, jotka eivät sulaneet 260 °C:ssa.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{13}H_{11}N_2O_2SNa \cdot 1/2 H_2O$:lle:

30

C, 53,60%; H, 4,15%; N, 9,62%; S, 11,01%.

Havaittu:

C, 53,77%; H, 3,97%; N, 9,19%; S, 11,10%.

Esimerkki 20Metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(1-imidatsolyyli)metyyli]tianafteeni-5-karboksylaatti

5

0,30 g metyyli 6,7-dihydro-2-[(1-imidatsolyyli)metyyli]tianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 18 on kuvattu) hydrattiin katalyyttisesti 10 p-% hiilellä olevan palladiumin (1,0 g) ja 1N suolahapon vesiliuoksen (1,15 ml) läsnäollessa vetyatmosfäärissä. Tämän ajan
 10 kuluttua reaktioseos säädettiin pH-arvoon 8 lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja sitten se suodatettiin. Suodos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Tuloksena oleva liuos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten se suodatettiin ja väkevöitiin
 15 haihduttamalla alipaineessa saaden 0,12 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,70 (3H, singletti);
 20 5,14 (2H, singletti);
 6,65 (1H, singletti).

Esimerkki 21

25 5-{4,5,6,7-tetrahydro-2-[(1-imidatsolyyli)metyyli]tianafteeni}karboksyyli-
lihappohydrokloridi 1/4 hydraatti

Liuosta, jossa oli 0,12 g metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(1-imidatsolyyli)metyyli]tianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä
 30 20 on kuvattu) 3 ml:ssa väkevää suolahappoa ja 3 ml:ssa jääetikkahappoa, kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin tislamalla liuotin alipaineessa. Jäännös takaisinkiteytettiin etanolin ja dietyylieetterin seoksesta saaden 0,09 g
 35 otsikkoyhdistettä värittöminä hiutalemaisina kiteinä, jotka sulivat 213,0-215,0 °C:ssa.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_2O_2S \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$:lle:

C, 51,48%; H, 5,15%; N, 9,23%; S, 10,57%; Cl, 11,69%.

Havaittu: C, 51,17%; H, 5,16%; N, 9,09%; S, 10,40%; Cl, 11,82%.

5

Esimerkki 22Metyyli 6,7-dihydro-2-[α (1-imidatsolyyli)bentsyyli]tianafteeni-5-karboksyylaatti

10

Liuos, jossa oli 1,22 ml tionyylikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia lisättiin liuokseen, jossa oli 4,92 g imidatsolia 20 ml:ssa metyleenikloridia ja 30 minuutin kuluttua siihen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 1,67 g metyyli 2-[(hydroksi)(fenyyli)metyyli]tianafteeni-5-karboksyylaattia 30 ml:ssa metyleenikloridia typpiatmosfäärissä. Reaktio-

15 seos väkevöitiin 10 minuutin kuluttua ja käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 18 on kuvattu. Saatu jäännös alistettiin silikageeli-pylväskromatografiaan käyttäen etyyliasetaattia eluenttina saaden 1,26 g otsikkoyhdistettä kalpean ruskeana, öljymäisenä aineena.

20

Ydinmagneettiresonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

3,77 (3H, singletti);

6,64 & 6,70 (kumpikin 1H, molemmat singlettejä).

25

Esimerkki 23Natrium 5-(6,7-dihydro-2-[α (1-imidatsolyyli)bentsyyli]tianafteeni)karboksylaattidihydraatti

30

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 19 on kuvattu 0,15 g metyyli 6,7-dihydro-2-[α (1-imidatsolyyli)bentsyyli]tianafteeni-5-karboksyylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 22 on kuvattu) hydrolysoitiin natriumhydroksidilla ja tuote saostettiin uudelleen etanolin ja dietyylieetterin seoksesta saaden 0,09 g otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauheena.

35 na.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:
1550.

Alkuaineanalyysi:

5 Laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:lle:

C, 57,86%; H, 4,86%; N, 7,10%; S, 8,13%.

Havaittu: C, 57,49%; H, 4,11%; N, 6,89%; S, 8,01%.

Esimerkki 24

10

Metyyli-4,5,6,7-tetrahydro-2-[(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-5-karboksyylaatti

24(a) Metyyli 6,7-dihydro-2-[(hydroksi)(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-5-karboksylaatti

15

12 ml 15 p/t-% butyyllitiumin heksaaniliuosta lisättiin liuokseen, jossa oli 2,17 ml 3-bromopyridiiniä 40 ml:ssa dietyylieetteriä -78 °C:ssa typpiatmosfäärissä ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia.

20

Siihen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 2,5 g metyyli-2-formyyli-6,7-dihydropianafteeni-5-karboksylaattia seoksessa, jossa oli dietyylieetteriä ja tetrahydrofuraania kumpaakin 20 ml. Sitten reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan noin yhden tunnin aikana ja valutettiin ammoniumkloridin vesiliuokseen. Sitten se uutettiin etyyliasetaatilla.

25

Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen etyyliasetaattia eluenttina saaden 1,61 g otsikkoyhdistettä kalpean ruskeana, öljymäisenä aineena.

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,74 (3H, singletti);

5,95 (1H, singletti);

6,67 (1H, singletti).

35

24(b) Metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-5-karboksylaatti

1,0 g metyyli 6,7-dihydro-2-[(hydroksi)(3-pyridyyli)metyyli]tianafteeni-
 5 5-karboksylaattia [valmistettu kuten vaiheessa (a) edellä on kuvattu]
 pelkistettiin katalyyttisesti 10 p-% hiilellä olevan palladiumin (2 g)
 ja 1N suolahappoliuoksen (3,48 ml) läsnäollessa vetyatmosfäärissä.
 Sitten reaktioseos käsiteltiin kuten esimerkissä 20 on kuvattu. Tuote
 alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen hekseenin ja
 10 etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 1:2 olevaa seosta eluenttina saaden
 0,12 g otsikkoyhdistettä kalpean keltaisena öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,71 (3H, singletti);
 15 4,03 (2H, singletti);
 6,47 (1H, singletti).

Esimerkki 25

20 5-{2-[(3-pyridyyli)metyyli]-4,5,6,7-tetrahydro-2-tianafteeni}karboksyyli-
happohydrokloridi 1/4 hydraatti

Liuosta, jossa oli 0,12 g metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(3-pyridyyli)-
 metyyli]tianafteeni-5-karboksylaattia [valmistettu kuten esimerkissä
 25 24(a) on kuvattu] seoksena väkevän suolahapon ja jääetikkahapon (kum-
 paakin 2 ml) kanssa, kuumennettiin refluksoiden 10 tuntia. Tämän ajan
 kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Saatu jäännös takaisinki-
 teytettiin etanolin ja dietyylieetterin seoksesta saaden 0,10 g otsik-
 koyhdistettä värittöminä neulasina, jotka sulivat 227-229 °C:ssa.

30

Alkuaineanalyysi:

Laskettu C₁₅H₁₅NO₂·HCl·1/4 H₂O:lle:

C, 57,32%; H, 5,29%; N, 4,46%; S, 10,20%; Cl, 11,28%.

Havaittu: C, 57,70%; H, 5,38%; N, 4,23%; S, 10,03%; Cl, 11,50%.

35

Esimerkki 26Metyyli-2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

5

Liuos, jossa oli 200 mg imidatsolyyliä 4 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli 70 mg natriumhydridiä (55 p-% suspensiona mineraaliöljyssä) 2 ml:ssa dimetyyliformamidia huoneenlämpötilassa typpiatmosfäärissä. 15 minuutin kuluttua siihen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 0,19 g metyyli 2-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia 4 ml:ssa dimetyyliformamidia, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti. Tämän ajan kuluttua reaktioseos valutettiin jääveteen ja sekoitettiin 1 tunti. Sitten se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin hyvin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduuttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin tilavuussuhteessa 10:1:1 olevaa seosta eluenttina saaden 90 mg otsikkoyhdistettä kalpean ruskeana, öljymäisenä aineena.

20

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,80 (3H, singletti);

6,56 (1H,, singletti).

:

25

Esimerkki 27Natrium 5-2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-6,7-dihydrotianafteenikarboksylaatti

30

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 19 on kuvattu 30 mg metyyli 2-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 26 on kuvattu) hydrolysoitiin natriumhydroksidilla ja tuote takaisinkiteytettiin etanolin ja dietyylieetterin seoksesta saaden 20 mg otsikkoyhdistettä värittöminä neulasina, jotka sulivat 180-183 °C:ssa (hajoten).

35

:

Esimerkki 284,5,6,7-Tetrahydro-2-[(1-imidatsolyyli)metyyli]-5-metoksikarbonyyli metylideenitianafteeni

5

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 18 on kuvattu 0,29 g otsikkoyhdistettä saatiin kalpean ruskeana, öljymäisenä aineena 1,24 g:sta 4,5,6,7-tetrahydro-2-hydroksimetyyli-5-metoksikarbonyylimetylideenitianafteenista.

10

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,71 (3H, singletti);

5,16 (2H, singletti);

6,24 (1H, singletti);

15 6,70 (1H, singletti).

Esimerkki 29[2-(1-Imidatsolyyli)metyyli]-5-karboksimetylideenitianafteenin natrium-suola

20

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 19 on kuvattu 0,29 g 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(1-imidatsolyyli)metyyli]-5-metoksikarbonyylimetylideenitianafteenia (valmistettu kuten esimerkissä 28 on kuvattu) hydrolysoitiin natriumhydroksidilla, ja tuote takaisinkiteytettiin etanolin ja dietyylieetterin seoksesta saaden 0,20 g otsikkoyhdistettä kalpean keltaisena jauheena, joka sulii 233-235 °C:ssa (hajoten).

25

Esimerkki 30

30

Metyyli 2-[1-(1-imidatsolyyli)-2,2-dimetyyli propyyli]-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 22 on kuvattu saatiin

35 0,95 g otsikkoyhdistettä kalpean ruskeana öljymäisenä aineena

1,05 g:sta metyyli 2-(2,2-dimetyyli-1-hydroksipropyyli)-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

1,06 (9H, singletti);

3,80 (3H, singletti);

6,91 (1H, singletti).

5

Esimerkki 31

Natrium 5-(6,7-dihydro-2-[1-(1-imidatsolyyli)-2,2-dimetyylipropyli]-
tianafteeni)karboksylaatti 3/2 hydraatti

10

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 19 on kuvattu 0,95 g metyyli
2-[1-(1-imidatsolyyli)-2,2-dimetyylipropyli]-6,7-dihydrotianafteeni-5-
karboksylaattia hydrolysoitiin ja tuote saostettiin uudelleen metanolin
ja dietyylieetterin seoksesta saaden 0,71 g otsikkoyhdistettä värittömä-
nä amorfisena jauheena.

15

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

1620, 1560.

20 Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa} \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$:lle:

C, 55,88%; H, 6,07%; N, 7,67%; S, 8,77%

Havaittu: C, 55,56%; H, 5,76%; N, 7,24%; S, 8,62%.

25

Esimerkki 32

Metyyli 6,7-dihydro-2-[(sykloheksyyli)(1-imidatsolyyli)metyyli]tianaf-
teeni-5-karboksylaatti

30

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 22 on kuvattu saatiin
0,41 g otsikkoyhdistettä kalpean ruskeana, öljymäisenä aineena
1,42 g:sta metyyli 6,7-dihydro-2-[(sykloheksyyli)(hydroksi)metyyli]-
tianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 25 on
kuvattu).

35

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,77 (3H, singletti).

Esimerkki 33

Natrium 5-{6,7-dihydro-2-[(sykloheksyyli)(1-imidatsolyyli)metyyli]tiana-
fteeni}karboksylaatti 3/2 hydraatti

5

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 19 on kuvattu hydrolysoitiin
 0,41 g metyyli 6,7-dihydro-2-[(sykloheksyyli)(1-imidatsolyyli)metyyli]-
 tianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 32 on
 kuvattu), ja tuote uudelleensaostettiin metanolin ja dietyylieetterin
 10 seoksesta saaden 0,25 g otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauhee-
 na.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:

1625, 1560.

15

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$:lle:

C, 58,30%, H, 6,18%; N, 7,16%; S, 8,19%.

Havaittu: C, 58,39%; H, 6,19%; N, 6,92%; S, 8,31%.

20

Esimerkki 34

Metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(sykloheksyyli)(1-imidatsolyyli)metyyli]-
tianafteeni-5-karboksylaatti

25

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 22 on kuvattu saatiin
 0,39 g otsikkoyhdistettä kalpean ruskeana, öljymäisenä aineena
 0,52 g:sta metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(sykloheksyyli)(hydroksi)met-
 yyli]tianafteenikarboksylaattia [valmistettu samalla tavalla kuin
 30 esimerkissä 24(a) on kuvattu, mutta käyttäen lähtöaineena metyyli 2-
 formyyl-6-7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia].

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,70 (3H, singletti);

35

6,63 (1H, singletti).

Esimerkki 355-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-[(sykloheksyyli)(1-imidatsolyyli)metyyli]tianafteeni)karboksyylihappohydrokloridihydraatti

5

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 21 on kuvattu hydrolysoitiin 0,38 g metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(sykloheksyyli)(1-imidatsolyyli)-metyyli]tianafteeni-5-karboksylaattia ja tuote takaisinkiteytettiin metanolin ja dietyylieetterin seoksesta saaden 0,19 g otsikkoyhdistettä

10

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{19}H_{24}N_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$:lle:

C, 57,20%; H, 6,82%; N, 7,02%; S, 8,05%; Cl, 8,89%.

15

Havaittu: C, 56,77%; H, 6,69%; N, 7,45%; S, 8,25%; Cl, 9,10%.

Esimerkki 36Metyyli 5-(1-imidatsolyyli)metyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksylaatti

20

Liuos, jossa oli 0,35 g imidatsolia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin tiipoittain huoneenlämpötilassa suspensioon, jossa oli 0,12 g natriumhydridiä (55 p-% mineraaliöljysuspensionä) 10 ml:ssa dimetyyli-

25

formamidia tyypiatmosfäärissä. 30 minuutin kuluttua lisättiin tiipoittain liuos, jossa oli 0,78 g metyyli 5-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksylaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 46 on kuvattu) 20 ml:ssa dimetyyliformamidia, ja seoksen annettiin reagoida 2 tuntia samalla lämmittäen 50 °C:ssa. Tämän ajan kuluttua

30

reaktioseos valutettiin jääveteen, joka sisälsi 0,17 ml jääetikkahappoa. Sitten seoksen pH säädettiin arvoon 8 lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridinvesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodattettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva

35

jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan, eluoitiin etyyliasetaatilla, etanolin ja trietyyliamiinin tilavuussuhteessa 20:1:1 olevalla seoksella saaden 0,49 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri(CDCl₃) δ ppm:

- 3,85 (3H, singletti);
3,95 (2H, dubletti, J = 6,0Hz);
6,85-7,6 (4H, multipletti).

5

Esimerkki 37

2-[5-(1-Imidatsolyyli)metyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni]karboksyyli-happohydrokloridi

10

0,47 g metyyli 5-(1-imidatsolyyli-metyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 36 on kuvattu) liuotettiin seokseen, jossa oli jääetikkahappoa ja väkevää suolahappoa, kumpaakin 5 ml ja seosta kuumennettiin refluksoiden 6 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja tuloksena oleva jäännös uudelleensaostettiin isopropyylialkoholien ja dietyylieetterin seoksesta saaden 0,47 g otsikkoyhdistettä värittömänä, amorfisena jauheena.

15

20 Infrapuna-absorptiospektri (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
1680.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu C₁₃H₁₄N₂O₂S.HCl:lle:

25

C, 52,26%; H, 5,06%; N, 9,38%; S, 10,73%; Cl, 11,87%.

Havaittu: C, 52,38%; H, 5,13%; N, 9,16%; S, 10,55%; Cl, 12,01%.

Esimerkki 38

30 Metyyli 5-(1-imidatsolyyli)metyyli-6,7-dihydrotianafteeni-2-karboksylaatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 36 on kuvattu saatiin

0,39 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,63 g:sta metyyli 5-metaanisulfonyylioksimetyyli-6,7-dihydrotianafteeni-2-karboksylaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 34 on kuvattu).

35

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 3,88 (3H, singletti);
- 4,63 (2H, singletti);
- 6,5-7,6 (5H, multipletti).

5

Esimerkki 39

2-[5-(1-Imidatsolyyli)metyyli-6,7-dihydrotianafteeni]karboksyylihappo-hydrokloridi

10

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 37 on kuvattu saatiin 0,27 g otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauheena 0,31 g:sta metyyli 5-(1-imidatsolyyli)metyyli-6,7-dihydrotianafteeni-2-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 38 on kuvattu).

15

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$:
1690.

Alkuaineanalyysi:

20

Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:lle:

C, 52,61%; H, 4,42%; N, 9,44%; S, 10,80%; Cl, 11,95%.

Havaittu: C, 52,77%; H, 4,44%; N, 9,20%; S, 11,03%; Cl, 12,01%.

Esimerkki 40

25

Metyyli 6-(1-imidatsolyyli)metyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksylaatti

30

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 36 on kuvattu saatiin 0,87 g otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauheena 1,00 g:sta metyyli 6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksylaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 38 on kuvattu).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

35

- 3,83 (3H, singletti);
- 3,96 (2H, dupletti, $J = 6,0\text{Hz}$);
- 6,9-7,6 (4H, multipletti).

Esimerkki 412-[6-(1-Imidatsolyyli)metyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni]karboksyyli-happohydrokloridi

5

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 37 on kuvattu saatiin 0,51 g otsikkoyhdistettä värittömänä, amorfisena jauheena 0,74 g:sta 6-(1-imidatsolyyli)metyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 40 on kuvattu).

10

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol mull) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:
1685.

Alkuaineanalyysi:

15

Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$:lle

C, 52,26%; H, 5,06%; N, 9,38%; S, 10,73%; Cl, 11,87%.

Havaittu: C, 52,03%; H, 4,99%; N, 9,53%; S, 10,71%; Cl, 11,72%.

Esimerkki 42

20

Metyyli 6-(1-imidatsolyyli)metyyli-4,5-dihydrotianafteeni-2-karboksylaatti

25

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 36 on kuvattu saatiin 0,29 g otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauheena 0,35 g:sta metyyli 6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5-dihydrotianafteeni-2-karboksylaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 42 on kuvattu).

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,84 (3H, singletti);

4,68 (2H, singletti);

6,5-7,6 (5H, multipletti).

Esimerkki 422-[6-(1-Imidatsolyyli)metyyli-4,5-dihydrotianafteeni]karboksyylihappo-hydrokloridi

5

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 37 on kuvattu saatiin 0,23 g otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauheena 0,29 g:sta metyyli 6-(1-imidatsolyyli)metyyli-4,5-dihydrotianafteeni-2-karboksy-laattia (valmistettu kuten esimerkissä 42 on kuvattu).

10

Infrapuna-absorptiospektri (KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:
1690.

Alkuaineanalyysi:

15

Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} : 11e$:

C, 52,61%; H, 4,42%; N, 9,44%; S, 10,80%; Cl, 11,95%.

Havaittu: C, 52,40%; H, 4,32%; N, 9,60%; S, 10,59%; Cl, 11,88%.

Esimerkki 44

20

Metyyli 5-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksy-laatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 36 on kuvattu saatiin

25

1,28 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 1,50 g:sta metyyli 5-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksy-laattia (valmistettu kuten valmistuksessa 30 on kuvattu).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

30

3,90 (3H, singletti);

4,05 (2H, tripletti, $J=6,5\text{Hz}$);

6,9-7,6 (4H, multiplletti).

Esimerkki 452-[5-[2-(1-Imidatsolyyli)etyyli]-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni]karboksylihappohydrokloridi

5

Käyttäen samaa proseduuria kuin esimerkissä 37 on kuvattu saatiin 0,27 g otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena jauheena 1,00 g:sta metyyli 5-[2-(1-imidatsolyyli)etyyli]-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksylaattia (valmistettu kuten esimerkissä 44 on kuvattu).

10

Infrapuna-absorptiospektri (KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:

1690.

Alkuaineanalyysi:

15

Laskettu $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} : 11e$:

C, 53,76%; H, 5,48%; N, 8,96%; S, 10,25%; Cl, 11,33%.

Havaittu C, 53,70%; H, 5,51%; N, 9,13%; S, 10,39%; Cl, 11,27%.

Valmistus 1

20

Metyyli 4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

Liuos, jossa oli 20 g 4,5,6,7-tetrahydro-7-ketotianafteenia dimetyyli-formamidissa lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli 6,31 g natriumhydridiä (55 p-% mineraaliöljysuspension) 100 ml:ssa dimetyyli-formamidia huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Sitten reaktioseokseen lisättiin tipoittain 33 ml dimetyylikarbonaattia 5 °C:ssa ja reaktioseosta sekoitettiin 90 minuuttia. Se valutettiin sitten seokseen, jossa oli jäävettä ja 8,7 ml jäätikkahappoa, ja suodatettiin. Saostuma kerättiin saaden 31,6 g raakatuotetta, joka sisälsi metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-4-okso-tianafteeni-6-karboksylaattia. Tämän raakatuotteen liuos seoksessa, jossa oli tetrahydrofuraania ja metanolia kumpaakin 100 ml, jäähdytettiin -15 °C:een ja siihen lisättiin 4,98 g natriumborohydridiä yhden tunnin aikana. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös uutettiin natriumbikarbonaatin kyllästetyn vesiliuoksen ja etyyliasetaatin seoksella. Uute pestiin 5-6 kertaa vedellä, kuivattiin vedettömällä natrium-

sulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös liuotettiin 500 ml:aan bentseeniä, liuokseen lisättiin 2,5 g p-tolueenisulfonihappoa ja seos alistettiin atseotrooppiseen tislaukseen kuumentamalla 30 minuuttia syntyneen veden poistamiseksi. Tämän ajan kuluttua reaktioseos valutettiin natriumbikarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuote alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen hekseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 1:1 olevaa seosta eluenttina saaden 20,1 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 3,80 (3H, singletti);
- 6,86 & 7,29 (kumpikin 1H, molemmat dupletteja, $J = 5,0\text{Hz}$);
- 7,54 (1H, singletti).

Valmistus 2

Metyyli 2-formyyli-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

30 ml liuosta, jossa oli 7,5 g 4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli 10,3 g alumiinikloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia $-10\text{ }^\circ\text{C}$:ssa typpiatmosfäärissä. 10 minuutin kuluttua siihen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 5,24 ml diklorometyylieetteriä 30 ml:ssa metyleenikloridia, yhden tunnin aikana ja reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja sitten tuloksena oleva liuos pestiin vuorotellen natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella. Sitten se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen hekseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 2:1 olevaa seosta eluenttina saaden 8,21 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 3,83 (3H, singletti);

7,50 & 7,57 (kumpikin 1H, molemmat singlettejä);
9,86 (1H, singletti).

Valmistus 3

5

Metyyli 2-bentsoyyli-4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 2 on kuvattu saatiin 1,65 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 1,78 g:sta alumiinikloridia, 10 1,17 ml:sta bentsoyylikloridia ja 1,30 ml:sta metyyli 4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:
3,81 (3H, singletti).

15

Valmistus 4

Metyyli 4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaatti

20 1,63 g metyyli 4,5-dihydrotianafteeni-6-karboksylaattia alistettiin katalyyttiseen pelkistykseen 10 p-% hiilellä olevan palladiumin (1,6 g) läsnäollessa vetyatmosfäärissä samalla kun liuosta ravisteltiin 4 tunnin ajan. Tämän ajan kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan
25 käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 10:1 olevaa seosta eluenttina saaden 1,31 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:
3,73 (3H, singletti);

30 6,75 & 7,08 (kumpikin 2H, molemmat dupletteja, J= 5,0Hz).

Valmistus 5

Metyyli 2-formyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaatti

35

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 2 on kuvattu saatiin 0,3 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,50 g:sta metyyli 4,5,6,7-

tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 4 on kuvattu).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 5 3,73 (3H, singletti);
 7,45 (1H, singletti);
 9,83 (1H, singletti).

Valmistus 6

10

4,5,6,7- Tetrahydro-6-metoksikarbonyylimetylideenitianafteeni

- Liuos, jossa oli 9,57 g 4,5,6,7-tetrahydro-7-ketotianafteenia
30 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin tipoittain suspensioon, jossa
15 oli 3,29 g natriumhydridiä (55 p-% suspensiona mineraaliöljyssä)
30 ml:ssa dimetyyliformamidia typpi-atmosfäärissä. Seos jäähdytettiin
5 °C:een, siihen lisättiin tipoittain dimetyylikarbonaattia ja seosta
sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Sitten lisättiin liuos, jossa
oli 6,6 ml metyylibromoasettaattia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia ja
20 seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti. Tämän ajan kuluttua
reaktioseos valutettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute
pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja väkevöitiin haihduttamalla
alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja tuloksena oleva
liuos pestiin vuorotellen vedellä, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä
25 vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella. Pesty liuos kuivattiin
sitten vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin
haihduttamalla alipaineessa, jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli
väkevää suolahappoa ja jäätikkahappoa kumpaakin 200 ml, ja liuosta
lämmitettiin refluksoiden 3 tuntia. Sitten reaktioseos haihdutettiin
30 kuiviin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 500 ml:aan metanolia ja 2
ml:aan väkevää rikkihappoa ja reaktioseosta lämmitettiin jälleen refluk-
soiden 2 tuntia. Tämän ajan kuluttua tuote väkevöitiin haihduttamalla
alipaineessa. Jäännös uutettiin natriumbikarbonaatin kyllästetyn vesili-
uoksen ja etyyliasetaatin seoksella. Uute pestiin 5-6 kertaa vedellä,
35 kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin
haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös alistettiin silika-
geelipylväskromatografiaan käyttäen hekseenin ja etyyliasetaatin tila-

vuussuhteessa 2:1 olevaa seosta eluenttina saaden 10,13 g 4,5,6,7-tetrahydro-7-keto-6-metoksikarbonyylimetyylitianafteenia öljymäisenä aineena.

- 5 2,0 g natriumborohydridiä lisättiin liuokseen, jossa oli 10,13 g täten valmistettua ketonia 200 ml:ssa metanolia, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös uutettiin natriumbikarbonaatin kyllästetyn vesiliuoksen ja etyyliasetaatin seoksella. Uute pestiin 5-6 kertaa vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös asetyloitiin 20 ml:lla etikkahappoanhydridiä 40 ml:ssa pyridiiniä. Lisättiin 0,7 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia liuokseen, jossa oli asetyloitua tuotetta 250 ml:ssa tolueenia ja seosta lämmitettiin refluksoiden 30 minuuttia. Tämän ajan kuluttua tuote valutettiin natriumbikarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös alistettiin silikaagelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 5:1 olevaa seosta eluenttina saaden 5,50 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 3,65 (3H, singletti);
25 6,34 (1H, singletti).

Valmistus 7

2-Formyyli-4,5,6,7-tetrahydro-6-metoksikarbonyylimetylideenitianafteeni

30

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 2 on kuvattu saatiin 1,50 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 2,50 g:sta 4,5,6,7-tetrahydro-6-metoksikarbonyylimetylideenitianafteenia (valmistettu kuten valmistuksessa 6 on kuvattu).

35

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 3,72 (3H, singletti);

6,33 (1H, singletti);

7,40 (1H, singletti);

9,81 (1H, singletti).

5

Valmistus 8

Etyyli 6-(4,5-dihydrotianafteeni)karboksylaatti

10 8(a) Liuos, jossa oli 57 ml tinatetrakloridia 600 ml:ssa metyleenikloridia jäähdytettiin -35 °C:ssa ja lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 60 g etyyli 4-(3-tienyyli)butyraattia 600 ml:ssa metyleenikloridia tyypiatmosfäärissä yhden tunnin kuluessa. Kun 20 minuuttia oli kulunut tipoit-
15 tipoitaisesta lisäyksestä tuloksena olevaan seokseen lisättiin tipoit-
tain liuos, jossa oli 35 ml diklorometyyli-metyyli-etteriä 600 ml:ssa metyleenikloridia yhden tunnin kuluessa samalla kun seosta pidettiin -35 °C:ssa ja sekoittamista jatkettiin vielä yksi tunti. Tämän ajan kuluttua reaktioseosta käsiteltiin tavanomaisella tavalla saaden siirappimaista ainetta, joka sisälsi 4-[3-(2-formyyli)tienyyli]butyraattia.

20 8(b) 18,5 ml etanolia lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli 13,86 g natriumhydridiä (55 p-% mineraaliöljysuspensionä) 500 ml:ssa tolueenia tyypiatmosfäärissä huoneenlämpötilassa ja tuloksena oleva seos lämmitet-
tiin sitten 80 °C:een. Siirappimaisen aineen [saatu kuten edellä vai-
heessa (a) on kuvattu] liuos 250 ml:ssa tolueenia lisättiin kerralla ja
25 tuloksena olevan seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilassa.

Kun reaktioseos oli kylmä, se käsiteltiin tavanomaisella tavalla saaden siirappimaista ainetta, joka tislattiin sitten alipaineessa saaden 32,80 g otsikkoyhdistettä, joka kiehui 125-128 °C/2 mmHg (266 Pa).

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

1,31 (tripletti, 7Hz);

4,24 (7Hz, kvartettti);

6,89 & 7,29 (kumpikin dupletti, 5Hz);

35 7,54 (singletti).

Valmistus 9Metyyli 6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

- 5 Liuos, jossa oli 20 g 4,5,6,7-tetrahydro-4-ketotianafteenia dimetyyli-
formamidissa lisättiin tipoittain huoneenlämpötilassa suspensioon, jossa
oli 6,31 g natriumhydridiä (55 p-% mineraaliöljysuspensionä) 100 ml:ssa
dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. 33 ml dimetyy-
likarbonaattia lisättiin tipoittain 5 °C:ssa ylläolevaan reaktioseokseen
10 ja sitten seosta sekoitettiin 90 minuuttia. Sitten reaktioseos valutet-
tiin seokseen, jossa oli jäävettä ja 8,7 ml jääetikkahappoa, ja seos
suodatettiin saaden 31,6 g raakatuotetta, joka sisälsi metyyli 4,5,6,7-
tetrahydro-4-keto-tianafteeni-5-karboksylaattia. Liuos, jossa oli
raakatuote seoksessa, jossa oli tetrahydrofuraania ja metanolia kumpaa-
15 kin 100 ml, jäähdytettiin -15 °C:een ja siihen lisättiin 4,98 g natrium-
borohydridiä yhden tunnin kuluessa. Tämän ajan kuluttua reaktioseos
väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliase-
taattiin ja tuloksena oleva liuos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella,
kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja sitten
20 väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Sitten jäännös liuotettiin 500
ml:aan bentseeniä. Siihen lisättiin 2,5 g p-tolueenisulfonihappomonohyd-
raattia ja seos alistettiin atseotrooppitislaukseen kuumentamalla 30
minuuttia syntyneen veden poistamiseksi. Tämän ajan kuluttua reaktioseos
valutettiin natriumbikarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutet-
25 tiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella,
kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja sitten
väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös alis-
tettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen hekseenin ja etyy-
liasetaatin tilavuussuhteessa 1:1 olevaa seosta eluenttina saaden 20,1
30 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 3,78 (3H, singletti);
6,93 & 7,8 (kumpikin 1H, molemmat dupletteja, J=8,0Hz);
35 7,52 (1H, singletti).

Valmistus 10Metyyli 2-formyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

- 5 Liuos, jossa oli 7,5 g metyyli 6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 9) 30 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin tipoittain -10 °C:ssa suspensioon, jossa oli 10,3 g alumiinikloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia typpiatmosfäärissä. 10 minuutin kuluttua siihen lisättiin yhden tunnin kuluessa tipoittain
- 10 liuos, jossa oli 5,24 ml diklorometyyli-metyyli-etteriä 30 ml:ssa metyleenikloridia ja reaktioseos valutettiin jääveteen ja seosta sekoitettiin 1 tunti. Sitten seos uutettiin metyleenikloridilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduuttamalla alipaineessa. Tulokse-
- 15 na oleva jäännös takaisinkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta saaden 8,21 g otsikkoyhdistettä kalpean punaisina neulasina, jotka sulivat 125-127 °C:ssa.

Valmistus 11

20

Metyyli 2-asetyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

- Liuos, jossa oli 2,0 metyyli 6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 9) 30 ml:ssa metyleenikloridia
- 25 ridia lisättiin tipoittain -10 °C:ssa suspensioon, jossa oli 2,75 g alumiinikloridia 30 ml:ssa metyleenikloridia. 10 minuutin kuluttua siihen lisättiin liuos, jossa oli 1,10 ml asetyylikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia 30 minuutin kuluessa. Tämän ajan kuluttua reaktioseos käsiteltiin kuten valmistuksessa 10 on kuvattu valuttamalla jääveteen
- 30 sen konsentroimiseksi ja saatu jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen hekkaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 3:1 olevaa seosta eluenttina. Sitten tuote takaisinkiteytettiin etyyliasetaatin ja hekkaanin seoksesta saaden 2,25 g otsikkoyhdistettä kalpean keltaisina neulasina, jotka sulivat 116-118 °C:ssa.

35

Valmistus 12Metyyli 2-bentsoyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

- 5 Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 11 on kuvattu 1,78 g alumiinikloridia, 1,17 ml bentsoyylikloridia ja 1,30 g metyyli 6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 9) saatettiin reagoimaan keskenään. Reaktioseos käsiteltiin kuten valmistuksessa 10 on kuvattu jääveteen valuttamisesta väkevöimiseen asti ja tuloksena oleva jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 4:1 olevaa seosta eluenttina. Sitten tuote takaisinkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta saaden 1,65 g otsikkoyhdistettä värittöminä neulasina, jotka sulivat 99-101 °C:ssa.

15

Valmistus 13Metyyli 6,7-dihydro-2-(2-metoksinivinyyli)tianafteeni-5-karboksylaatti

- 20 Liuos, jossa oli 3,48 g metyyli 2-formyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 10) 30 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin tipoittain eetteriliuokseen, jossa oli ylidiä valmistettuna 13,42 g:sta metoksimetyylitrifenyylifosforideenikloridi ja 19,0 ml:sta butyyllitiumin 15 p/t-% heksaaniliuosta tyypiatmosfäärissä. Tämän ajan kuluttua reaktioseos valutettiin jääveteen ja uutettiin dietyylieetterillä. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin seosta eluenttina saaden 1,0 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,60 & 3,73 (6H, kumpikin singletti).

35

Valmistus 142-(5-Metoksikarbonyyli-6,7-dihydrotianaftenyyli)asetaldehydi

- 5 Liuosta, jossa oli 1,0 g metyyli 6,7-dihydro-2-(2-metoksivinyyli)tianafteni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 13) seoksessa, jossa oli 30 ml 1 p/t-% suolahappoa ja 60 ml asetonia, kuumennettiin refluksoiden 9 tuntia. Liuotin poistettiin reaktioseoksesta alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja tuloksena
10 oleva liuos pestiin vuoron perään natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella. Sitten se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 2:1
15 olevaa seosta eluenttina saaden 0,24 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

9,90 (1H).

20

Valmistus 15Metyyli 6,7-dihydro-2-(2-hydroksietyyli)tianafteni-5-karboksylaatti

- 25 42 mg natriumborohydridiä lisättiin liuokseen, jossa oli 0,24 g 2-(5-metoksikarbonyyli-6,7-dihydrotianaftenyyli)asetaldehydiä (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 14) metanolin ja tetrahydrofuraanin (kumpaakin 10 ml) seoksessa. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja
30 tuloksena oleva liuos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja sitten väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 3:2 olevaa seosta eluenttina saaden 0,17 g otsikkoyhdistettä
35 tettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,80 (3H, singletti);

6,73 (1H, singletti):

7,45 (1H, singletti).

5

Valmistus 16

Metyyli 2-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

10

Liuos, jossa oli 0,08 ml metaanisulfonyylikloridia 3 ml:ssa dietyylieetteriä, lisättiin liuokseen, jossa oli 0,17 g metyyli 6,7-dihydro-2-(2-hydroksietyyli)tianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 15) seoksessa, jossa oli 5 ml dietyylieetteriä ja 15 0,30 ml trietyyliamiinia, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos valutettiin jääveteen ja seos uutettiin dietyylieetterillä. Uute pestiin vuoron perään natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella. Sitten se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja 20 väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 2:1 olevaa seosta eluenttina saaden 0,19 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

25 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

2,97 (3H, singletti);

3,78 (3H, singletti).

Valmistus 17

30

4,5,6,7-Tetrahydro-4-keto-5-(metoksikarbonyylimetyyli)tianafteeni

Liuos, jossa oli 9,57 g 4,5,6,7-tetrahydro-4-ketotianafteenia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli 3,29 g 35 natriumhydridiä (55 p-% mineraaliöljysuspensionä) 30 ml:ssa dimetyyli-formamidia tyypiatmosfäärissä. Seos jäähdytettiin 5 °C:een, siihen lisättiin 16 ml dimetyylikarbonaattia ja seosta sekoitettiin huoneenläm-

- pötilassa yksi tunti. Lisättiin liuos, jossa oli 6,6 ml metyylibromoasettaattia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Tämän ajan kuluttua reaktioseos valutettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli väkevää suolahapon vesiliuosta ja jääetikkahappoa kumpaakin 200 ml ja liuosta kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia. Sitten reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 500 ml metanolia ja 2 ml väkevää rikkihappoa. Liuosta kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Tämän ajan kuluttua liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin vuoron perään vedellä, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alipaineessa. Jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 2:1 olevaa seosta eluentina saaden 10,13 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.
- Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:
3,72 (3H, singletti);
7,06 & 7,38 (kukin 1H, molemmat dupletteja, $J=6,0\text{Hz}$).

Valmistus 18

25

4,5,6,7-Tetrahydro-5-(metoksikarbonyylimetylideeni)tianafteeni

- 2,0 g natriumborohydridiä lisättiin liuokseen, jossa oli 10,13 g 4,5,6,7-tetrahydro-4-keto-5-(metoksikarbonyylimetyyli)tianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 17) 200 ml:ssa metanolia ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja tuloksena oleva liuos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja sitten väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös kuivattiin perusteellisesti alipaineessa ja sitten asetyloitiin 20 ml:lla etikkahapponhydridiä 40 ml:ssa pyridiiniä. Tämän ajan kuluttua

reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin vuoron perään vedellä, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella. Sitten se suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös liuotettiin 250 ml:aan tolueenia ja liuosta lämmitettiin refluksoiden p-tolueenisulfonihappomonohydraatin (0,7 g) läsnäollessa 30 minuuttia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja tuloksena oleva liuos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja sitten väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 5:1 olevaa seosta eluentina saaden 5,50 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä jauheena.

15

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,17 (2H, singletti);

3,67 (3H, singletti);

6,31 (1H, singletti).

20

Valmistus 19

2-Formyyli-4,5,6,7-tetrahydro-5-(metoksikarbonyylimetylideeni)tianafteeni

25

Seuraten samaa proseduuria kuin valmistus 10:ssä on kuvattu saatiin 1,50 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 2,50 g:sta 4,5,6,7-tetrahydro-5-(metoksikarbonyylimetylideeni)tianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 17).

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,70 (3H, singletti);

6,29 (1H, singletti);

7,40 (1H, singletti);

35

9,75 (1H, singletti).

Valmistus 204.5.6.7-Tetrahydro-2-hydroksimetyyli-5-(metoksikarbonyylimetylideeni)-tianafteeni

5

0,26 g natriumborohydridiä lisättiin liuokseen, jossa oli 1,47 g 2-formyyli-4,5,6,7-tetrahydro-5-(metoksikarbonyylimetylideeni)tianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 19) metanolin ja tetrahydrofuraanin (kumpaakin 30 ml) seoksessa. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasettaattiin ja tuloksena oleva liuos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja sitten väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetatin tilavuussuhteessa 3:2 olevaa seosta saaden 1,24 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,69 (3H, singletti);

20 6,24 (1H, singletti);

6,67 (1H, singletti).

Valmistus 2125 Metyyli 2-trimetyyliasetyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 11 on kuvattu saatiin 1,47 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena käyttäen 3,8 g alumiinikloridia, 3,0 g metyyli 6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 9) ja 2,7 ml pivaloyylikloridia.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

1,40 (9H, singletti);

35 3,82 (3H, singletti);

7,62 (1H, singletti).

Valmistus 22Metyyli 2-(2,2-dimetyyli-1-hydroksietyyli)-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

5

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 15 on kuvattu saatiin 1,05 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 1,47 g:sta metyyli 2-trimetyyliasetyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 14).

10

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

0,95 (9H, singletti);

3,75 (3H, singletti);

6,65 (1H, singletti).

15

Valmistus 23Metyyli 2-sykloheksyylikarbonyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaatti

20

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 11 on kuvattu saatiin 2,79 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena käyttäen 2,56 g alumiinikloridia, 2,0 g metyyli 6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 9) ja 1,93 ml sykloheksaani-karbonyylikloridia.

25

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,83 (3H, singletti);

7,52 (1H, singletti);

30

7,58 (1H, singletti).

Valmistus 24Metyyli 2-sykloheksyylikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tianafteeni-5-karboksylaatti

5

1,07 g metyyli 2-sykloheksyylikarbonyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 23) metanolissa pelkistettiin katalyyttisesti 1,10 g:ssa 10 p/t-% hiilellä olevaa palladiumia etikkahapon katalyyttisten määrien läsnäollessa ja vetyatmosfäärissä. Sitten reaktioseos säädettiin pH-arvoon 8 lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Tuloksena oleva liuos suodatettiin ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa saaden 0,58 g

15 otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,75 (1H, singletti);

7,43 (1H, singletti).

20

Valmistus 25Metyyli 6,7-dihydro-2-[(sykloheksyyli)(hydroksi)metyyli]tianafteeni-5-karboksylaatti

25

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 15 on kuvattu saatiin 1,42 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 1,72 g:sta metyyli 2-sykloheksyylikarbonyyli-6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 23).

30

Valmistus 26Metyyli 4,5,6,7-tetrahydro-2-[(sykloheksyyli)(hydroksi)metyyli]tianafteeni-5-karboksylaatti

35

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 24 on kuvattu saatiin 0,52 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,58 g:sta metyyli 6,7-

dihydro-2-[(sykloheksyyli)(hydroksi)metyyli]tianafteeni-5-karboksy-
laattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 25).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 5 3,73 (3H, singletti);
 6,60 (1H, singletti).

Valmistus 27

10 5-Hydroksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni

- Liuos, jossa oli 3,20 g metyyli 4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-5-karbok-
sylaattia 35 ml:ssa dietyylieetteriä lisättiin tipoittain suspensioon,
jossa oli 0,62 g litiumalumiinihydridiä 30 ml:ssa dietyylieetteriä 10
15 °C:een alapuolella. 10 minuutin kuluttua siihen lisättiin natriumsul-
faattidekahydraattia ja seosta sekoitettiin. Reaktioseos suodatettiin
sitten käyttäen Celite 545 suodatinapua (Celite on tavaramerkki), ja
suodos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa ja jäännös pantiin sili-
kageelipylväskromatografiaan käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tila-
20 vuussuhteessa 2:1 olevaa seosta eluenttina saaden 2,59 g otsikkoyhdis-
tettä öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 3,53 (2H, dupletti);
25 6,68 & 7,00 (kukin 1H, molemmat dupletteja, $J=6,0\text{Hz}$).

Valmistus 28

5-Metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni

30

- Liuos, jossa oli 1,00 ml metaanisulfonyylikloridia 10 ml:ssa metyleeni-
kloridia lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 1,09 g 5-hydroksi-
metyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu
valmistuksessa 27) seoksessa, jossa oli 30 ml metyleenikloridia ja 2,71
35 ml trietyyliamiinia jääveden kera, samalla jäähdyttäen.

Sitten seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Tämän ajan kuluttua reaktioseos valutettiin jääveteen ja uutettiin metyleenikloridilla. Uute pestiin vuoron perään natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella. Sitten se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 3:1 olevaa seosta eluenttina saaden 1,38 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

10

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

2,98 (3H, singletti):

4,16 (2H, dupletti, $J = 5,0\text{Hz}$);

6,72 & 7,05 (kukin 1H, molemmat dupletteja, $J = 5,0\text{Hz}$).

15

Valmistus 29

2-Formyyli-5-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni

20 Liuos, jossa oli 1,18 g 5-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 28)

35 ml:ssa metyleenikloridia lisättiin tipoitain suspensioon, jossa oli 0,96 g vedetöntä alumiinikloridia 40 ml:ssa metyleenikloridia -30°C :ssa tyypiatmosfäärissä. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 0,54 ml diklorometyylimetyylieetteriä 20 ml:ssa metyleenikloridia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin 0°C :ssa 2 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseos valutettiin jääveteen, sekoitettiin yksi tunti ja uutettiin metyleenikloridilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 1:1 olevaa seosta eluenttina saaden 0,85 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

35 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

3,06 (3H, singletti);

4,24 (2H, dupletti, $J = 5,0\text{Hz}$);

7,46 (1H, singletti);

9,85 (1H, singletti).

Valmistus 30

5

Metyyli 5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksy-laatti

10 Liuos, jossa oli 0,40 g natriumkloriittia 5 ml:ssa vettä lisättiin huoneenlämpötilassa tipoittain liuokseen, jossa oli 0,80 g 2-formyyli-5-metaanisulfonyylioksi-metyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeniä (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 29) ja 1,77 g sulfamiinihappoa 48 ml:ssa dioksaanin ja veden tilavuussuhteessa 5:1 olevaa seosta. Kun tipoit-

15 tainen lisäys oli suoritettu, reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfa-

20 tilla ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa ja tuloksena oleva raakajäännös liuotettiin 150 ml:aan metanolia. Tätä liuosta lämmitettiin 7 tuntia refluksoiden väkevän rikkihapon katalyyt-

25 tisen määrän läsnäollessa. Tämän ajan kuluttua reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Tuloksena oleva liuos pestiin vuorotellen vedellä, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella. Sitten se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin haihdutta-

30 malla alipaineessa. Tuloksena oleva jäännös pantiin pylväskromatografi-

aan silikageelin läpi käyttäen hekseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuh-

teessa 3:2 olevaa seosta eluenttina saaden 0,78 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena.

30 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,03 (3H, singletti);

3,86 (3H, singletti);

4,22 (2H, dupletti);

7,48 (1H, singletti).

35

Valmistus 315-Hydroksimetyyli-6,7-dihydrotianafteeni

- 5 Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 27 on kuvattu saatiin 1,65 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 2,07 g:sta metyyli 6,7-dihydrotianafteeni-5-karboksylaattia.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 10 4,19 (2H, dupletti, J = 6,0Hz);
6,41 (1H, tripletti, J = 1,5Hz);
6,81 & 7,03 (kukin 1H, molemmat dupletteja, J = 5,0Hz).

Valmistus 32

15

5-Metaanisulfonyylioksimetyyli-6,7-dihydrotianafteeni

- Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 28 on kuvattu saatiin 1,07 otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 1,14 g:sta 5-hydroksimetyyli-
20 6,7-dihydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 31).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 25 3,02 (3H, singletti);
4,31 (2H, singletti)
6,45 (1H, J = 1,5Hz);
6,85 & 7,06 (kukin 1H, molemmat dupletteja, J= 5,0Hz).

Valmistus 33

30

2-Formyyli-5-metaanisulfonyylioksimetyyli-6,7-dihydrotianafteeni

- Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 29 on kuvattu saatiin 0,82 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,99 g:sta 5-metaanisulfo-
35 nyylioksimetyyli-6,7-dihydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 32).
- ;
- .

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 3,07 (3H, singletti);
4,33 (2H, singletti);
6,46 (1H, tripletti, J = 1,5Hz);
5 7,49 (1H, singletti);
9,89 (1H, singletti).

Valmistus 34

- 10 Metyyli 5-metaanisulfonyylioksimetyyli-6,7-dihydrotianafteeni-2-karbok-
sylaatti

- Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 30 on kuvattu saatiin
0,69 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,75 g:sta 2-formyyli-5-
15 metaanisulfonyylioksimetyyli-6,7-dihydrotianafteenia (valmistettu kuten
on kuvattu valmistuksessa 33).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 3,02 (3H, singletti);
20 3,88 (3H, singletti);
4,30 (2H, singletti);
6,43 (1H, tripletti, J = 1,5Hz);
7,50 (1H, singletti).

- 25 Valmistus 35

6-Hydroksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni

- Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 27 on kuvattu saatiin
30 3,91 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 4,85 g:sta metyyli 4,5,6,7-
tetrahydrotianafteeni-6-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu
valmistuksessa 4).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 35 3,57 (2H, dupletti, J = 6,6Hz);
6,69 & 7,00 (kukin 1H, molemmat dupletteja, J = 5,0Hz).

Valmistus 366-Metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni

- 5 Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 2 on kuvattu saatiin 4,28 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 3,50 g:sta 6-hydroksime-tyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 35).
- 10 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:
2,98 (3H, singletti);
4,17 (2H, dupletti, $J = 6,0\text{Hz}$);
6,72 & 7,04 (kukin 1H, molemmat dupletteja, $J = 5,0\text{Hz}$).

15 Valmistus 372-Formyyli-6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni

- Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 29 on kuvattu saatiin
- 20 2,92 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 4,11 g:sta 6-metaanisulfo-nyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 26).
- Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:
- 25 3,05 (3H, singletti);
4,24 (2H, dupletti, $J = 5,0\text{Hz}$);
7,46 (1H, singletti);
9,85 (1H, singletti).

30 Valmistus 38Metyyli 6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksylaatti

- 35 Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 30 on kuvattu saatiin 2,19 g otsikkoyhdistettä värittöminä neuloina, jotka sulivat

188-191 °C:ssa, 2,32 g:sta 2-formyyli-6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 27).

5 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,05 (3H, singletti);

3,86 (3H, singletti);

4,20 (2H, dupletti, J = 5,0Hz;

7,48 (1H, singletti).

10

Valmistus 39

6-Hydroksimetyyli-4,5-dihydrotianafteeni

15 Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 27 on kuvattu saatiin 1,19 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 1,64 g:sta metyyli 4,5-dihydrotianafteeni-karboksylaattia.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

20 4,22 (2H, dupletti, J = 6,0Hz);

6,43 (1H, tripletti, J= 1,5Hz);

6,71 & 7,02 (kukin 1H, molemmat dupletteja, J = 5,0Hz).

Valmistus 40

25

6-Metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5-dihydrotianafteeni

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 28 on kuvattu saatiin 0,82 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 1,03 g:sta 6-hydroksimetyyli-4,5-dihydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 39).

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

3,01 (3H, singletti)

35 4,33 (2H, singletti)

6,48 (1H, tripletti, J = 1,5z);

6,81 & 7,06 (kukin 1H, molemmat dupletteja, J= 5,0 Hz).

Valmistus 412-Formyyli-6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5-dihydrotianafteeni

- 5 Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 29 on kuvattu saatiin 0,49 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,73 g:sta 6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5-dihydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 40).
- 10 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:
3,05 (3H, singletti);
4,31 (1H, singletti);
6,47 (1H, tripletti, $J = 1,5\text{Hz}$);
7,50 (1H, singletti);
15 9,88 (1H, singletti).

Valmistus 42Metyyli 6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5-dihydrotianafteeni-2-karboksyylaatti

- 20 Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 30 on kuvattu saatiin 0,39 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 0,40 g:sta 2-formyyli-6-metaanisulfonyylioksimetyyli-4,5-dihydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistuksessa 41).
- 25

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 3,02 (3H, singletti);
3,87 (3H, singletti);
30 4,29 (2H, singletti);
6,42 (1H, tripletti, $J = 1,5\text{Hz}$);
7,49 (1H, singletti).

Valmistus 435-(2-Hydroksietyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni

- 5 Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 27 on kuvattu saatiin 3,75 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 4,50 g:sta 5-metoksikarbo-nyylimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteenia.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 10 3,85 (2H, kvartetti, J = 6,5Hz);
6,68 & 7,00 (kukin 1H, molemmat dupletteja, J=6,0Hz).

Valmistus 44

15 5-(2-Metaanisulfonyylioksietyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni

- Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 28 on kuvattu saatiin 3,72 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 3,68 g:sta 5-(2-hydroksi-etyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotianafteenia (valmistettu kuten on kuvattu
20 valmistuksessa 43).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 2,91 (3H, singletti);
4,25 (2H, tripletti, J = 6,0 Hz);
25 6,73 & 7,07 (kukin 1H, molemmat dupletteja, J= 5,0Hz).

Valmistus 45

30 5-(2-Metaanisulfonyylioksietyyli)-2-formyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianaf-teeni

- Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 29 on kuvattu saatiin 2,29 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 3,51 g:sta 5-(2-metaani-sulfonyylioksietyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotianafteenia (valmistettu kuten
35 on kuvattu valmistuksessa 44).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 3,06 (3H, singletti);
- 4,19 (2H, tripletti, J = 6,5Hz);
- 7,44 (1H, singletti);
- 5 9,88 (1H, singletti).

Valmistus 46

10 Metyyliδ-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeni-2-karboksyylaatti

Käyttäen samaa proseduuria kuin valmistuksessa 30 on kuvattu saatiin 1,93 g otsikkoyhdistettä öljymäisenä aineena 2,13 g:sta 5-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-2-formyyli-4,5,6,7-tetrahydrotianafteeniä (valmis-
15 tettu kuten on kuvattu valmistuksessa 45).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 3,04 (3H, singletti);
- 3,88 (3H, singletti);
- 20 4,19 (2H, tripletti, J = 6,5Hz);
- 7,50 (1H, singletti).

Koe 1

25 Tromboksaani A₂ syntetaasin inhibiointi

Verihiutalemikrosomifraktio erotettiin kaniinista ja ihmisverestä Needleman et al:n menetelmällä [Needleman et al., Science, 193, 163 (1976)].

30

Mikrosomaalisen TXA₂-syntetaasin aktiivisuus keksinnön erilaisten yhdisteiden läsnäollessa erilaisissa pitoisuuksissa todettiin muunnetulla Kayama et al.-menetelmällä [Kayama et al., Prostaglandins, 21, 543 (1981)] idättämällä mikrosomifraktioita merkityn 1-[¹⁴C] arakidonihapon
35 kanssa 0,1 mM pitoisuudessa 1 minuutin ajan 22 °C:ssa, lopulliseen 0,2 ml:n tilavuuteen. Reaktio päätettiin lisäämällä 50 μM 0,2M sitruunahappoa ja sitten seos uutettiin 1,5 ml:lla etyyliasetaattia. Uute väkevöi-

- tiin haihduttamalla typpikaasuvirrassa ja sitten se pantiin silikageeli-ohutkerroskromatografiaan. Kehitysliuotin kromatografiaa varten oli kloroformin, metanolin, etikkahapon ja veden tilavuussuhteessa 90:8:1:0,8 oleva seos. Testatun yhdisteen inhibiointiaktiivisuus
- 5 arvioitiin TBX₂-jakeen radioaktiivisuuden vähenemisestä (TXA₂ on hydrolysoitunut stabiilisemmaksi TXB₂:ksi). Tulokset on esitetty seuraavissa taulukoissa 1 ja 2 merkinnällä IC₅₀, eli konsentraationa, joka tarvitaan inhibioimaan tromboksaanisyntetaasin aktiivisuutta 50 %:lla.
- 10 Keksinnön yhdisteiden lisäksi testasimme tunnetun yhdisteen Dazoxiben'in aktiivisuuden, jonka aineen systemaattinen nimi on 4-[2-(1-imidatsolyyli)etoksi]bentsoehappohydrokloridi ja joka on esitetty GB-patenttijulkaisussa No. 2.038.821. Käytetyt keksinnön yhdisteet olivat seuraavat:
- 15 Yhdiste A = 4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyylitianafteeni-6-karboksylihappohydrokloridi (Yhdisteen No. 1-1 hydrokloridi);
- Yhdiste B = natrium 4,5-dihydro-2-(1-imidatsolyyli)metyylitianafteeni-6-
- 20 karboksylaatti (Yhdisteen No 2-1 natriumsuola);
- Yhdiste C = 4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyylitianafteeni-5-karboksylihappohydrokloridi (Yhdisteen No 3-1 hydrokloridi).
- 25 Tulokset kaniinin verihiutalemikrosomeja käytettäessä on annettu taulukossa 1, kun taas tulokset ihmisen verihiutalemikrosomeja käytettäessä on annettu taulukossa 2.

Taulukko 1

	Koeyhdiste	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁸ M)
5	A	2,6
	B	1,3
	C	8,6
10	Dazoksibeeni	10,6

Taulukko 2

	Koeyhdiste	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁸ M)
15	A	3,0
20	B	3,1
	Dazoksibeeni	76

- 25 Kuten yllä annetuista tuloksista voidaan nähdä, keksinnön yhdisteet osoittavat merkittävästi suurempaa aktiivisuutta kuin tunnettu yhdiste Dazoxibeeni ja erikoisesti, kuten taulukossa 2 on esitetty, keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus ihmisverihiutaleen mikrosomeista peräisin olevaa tromboksaanisyntetaasia vastaan on noin 20 kertaa
- 30 korkeampi kuin Dazoxibeemin aktiivisuus.

Koe 2Antitromboottinen aktiivisuus kaniineissa

- 5 Tämä testi suoritettiin muunnetulla Silver et al-metelmällä [Science, 183, 1085 (1974)]. Käytetyt koe-eläimet olivat koiraspuolisia japanilaisia valkoisia kaneja, joiden ruumiinpaino oli noin 3 kg.

- 10 Kullekin kaniiniryhmälle annettiin suun kautta koeyhdistettä sopivana annoksena ja sitten tunnin kuluttua annostuksesta kullekin annettiin 1,3 mg/kg arakidonihappoa ruiskeena suoneen. Koe-eläimiä tarkkailtiin ja äkilliset kuolemat koejakson aikana pantiin merkille. ED₅₀ määritettiin Probit'in menetelmällä.

- 15 Lääkitsemättömiä kaniineja käytettiin kontrollina antamatta niille mitään koeyhdistettä, mutta ne olivat kaikki kuolleita muutaman minuutin sisällä arakidonihapon ruiskutuksesta tuloksena keuhkoveritulpasta.

- 20 Tulokset ED₅₀-arvona ilmaistuna on annettu seuraavassa taulukossa 3. Tässä taulukossa keksinnön yhdisteet on identifioitu kuten kokeessa 1.

Taulukko 1

25	Koeyhdiste	ED ₅₀ (mg/kg)
	A	0,27
	B	0,12
30	Datsoxibeeni	1,1

Yllä annetut tulokset osoittavat noin 5-6 kertaa korkeampaa aktiivisuutta kuin tunnetulla yhdisteellä Dazoksibeenillä.

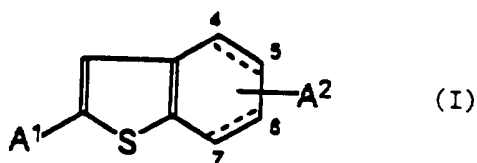
- 35 Yllä annetut tulokset osoittavat, että keksinnön yhdisteet inhibioivat tromboksaanisyntetaasia imettäväisten, ihmisen mukaanluettuna, verihiutalemikrosomeissa, ja että ne edelleen osoittavat voimakasta ja

- spesifistä inhibioivaa aktiivisuutta TXA_2 :n biosynteesiä vastaan. Spesifisesti TXA_2 :n biosynteesiä voidaan inhibioida aina 50 %:iin asti yhdisteen molaarisella väkevyydellä, joka on luokkaa 10^{-8} . Kuitenkin esilläolevan keksinnön yhdisteillä on hyvin heikko inhibioiva vaikutus
- 5 syklo-oksigenaasia ja prostasykliinisyntetaasia vastaan ja siten ne eivät inhibioi muiden prostaglandiinijohdannaisten synteesiä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten dihydro-
 5 tianaftaleeniyhdisteiden valmistamiseksi:

10



15 jossa:

toinen ryhmistä A^1 ja A^2 tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava $-Z-Y$, jossa
 Y tarkoittaa imidatsolyyli- tai pyridyyliryhmää ja Z tarkoittaa mety-
 leeni-, etyleeni-, trimetyleni- tai vinyleeniryhmää tai metyleeni-,
 20 etyleeni-, trimetyleni- tai vinyleeniryhmää, jossa on ainakin yksi
 substituentti valittuna ryhmästä, johon kuuluu C_1-C_4 alkyyli-ryhmiä, C_3-C_6
 sykloalkyyli-ryhmiä, fenyyli- tai naftyyli-ryhmiä, substituoituja fenyyli-
 ryhmiä, joissa on ainakin yksi substituentti valittuna ryhmästä, johon
 kuuluu C_1-C_4 alkyyli-ryhmät, C_1-C_4 alkoksiryhmät, halogeeniatomit, nitro-
 25 ryhmät, syanoryhmät ja aminoryhmät; ja tienyyli-ryhmät;

toinen ryhmistä A^1 ja A^2 tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava $-W-COOH$, missä
 W tarkoittaa suoraa sidosta, metyleeniryhmää, metiini-ryhmää,
 edellyttäen että W tarkoittaa vain mainittua metiini-ryhmää kun A^1
 30 tarkoittaa mainittua kaavan $-Z-Y$ ryhmää;

A^2 on 5- tai 6-asemassa tianafteenisysteemissä;

kukin katkoviiva tarkoittaa yksinkertaista tai kaksinkertaista hiili-
 35 hiilisidosta 4- ja 5- tai 6- ja 7-asemien välillä, edellyttäen että kun
 A^2 on 5-asemassa 6- ja 7-asemien välillä on yksinkertainen sidos ja että
 kun A^2 on 6-asemassa 4- ja 5-asemien välillä on yksinkertainen sidos;

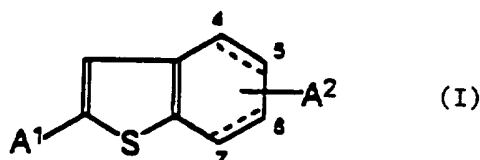
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, esterin tai amidin valmistamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä,
5 että reagenssit ja reaktio-olosuhteet on valittu

4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidatsolyyli)metyylitianafteeni-5-karboksyli-
hapon tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, esterin tai amidin
valmistamiseksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av som läkemedel användbara dihydrotianaftenföreningar med formeln (I):



där:

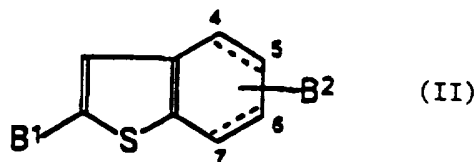
den ena av grupperna A^1 och A^2 avser en grupp med formeln $-Z-Y$ där Y avser en imidazolyl- eller pyridylgrupp och Z avser en metylen-, etylen-, trimetylen- eller vinylengrupp eller en metylen-, etylen-, trimetylen- eller vinylengrupp med åtminstone en substituent som är vald från en grupp som består av C_1-C_4 alkylgrupper, C_3-C_6 cykloalkylgrupper, fenyl- eller naftylgrupper, substituerade fenylgrupper med åtminstone en substituent som är en C_1-C_4 alkylgrupp, C_1-C_4 alkoxigrupp, en halogenatom, nitrogrupp, cyanogrupp eller aminogrupp; och tienylgrupper;

den andra av grupperna A^1 och A^2 avser en grupp med formeln $-W-COOH$, där W avser en direkt bindning, en metylengrupp, en metingrupp, med den förutsättningen att W endast avser nämnda metingrupp då A^1 avser nämnda grupp med formeln $-Z-Y$;

A^2 är vid 5- eller 6-positionen i tianaftensystemet;

varje bruten linje avser en enkel eller dubbel kol-kolbindning mellan 4- och 5- eller 6- och 7-positionerna, med den förutsättningen att, då A^2 är vid 5-positionen, finns det en enkelbindning mellan 6- och 7-positionerna, och att, då A^2 är vid 6-positionen, finns det en enkelbindning mellan 4- och 5-positionerna;

och farmaceutiskt acceptabla salter, amider och estrar därav, k ä n - n e t e c k n a t av att man låter en förening med formeln (II):



(där de brutna linjerna är definierade som ovan; den ena av grupperna B¹ och B² avser gruppen med formeln -W-COOH som representeras av A¹ och A² eller en sådan grupp där karboxigruppen är skyddad; och den andra av grupperna B¹ och B² avser en reaktiv grupp såsom hydroxi-, halogen-, lägre alkansulfonyloxi- eller arysulfonyloxigrupp eller är ett karbo-nylderivat av Z, där Z är definierad som ovan) reagera med en imidazolyl- eller pyridylförening för att introducera imidazolyl- eller pyridylgruppen som representeras av Y till nämnda förening och, om nödvändigt, den resulterande föreningen utsätts för reduktion och/eller hydrolys och/eller avlägsnande av skyddet, och salterna framställs, då så önskas, på känt sätt genom att bringa i kontakt med en lämplig syra eller bas.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagenterna och reaktionsförhållandena väljes för att framställa:

4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidazolyl)metyltianaften-6-karboxylsyra eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt, ester eller amid därav.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagenterna och reaktionsförhållandena väljes för att framställa:

4,5-dihydro-2-(1-imidazolyl)metyltianaften-6-karboxylsyra eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt, ester eller amid därav.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagenterna och reaktionsförhållandena väljes för att framställa:

4,5,6,7-tetrahydro-2-(1-imidazolyl)metyltianaften-5-karboxylsyra eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt, ester eller amid därav.