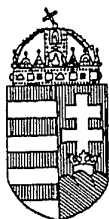


(19)11

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 353 B

(21) A bejelentés száma: 4211/85
(22) A bejelentés napja: 1985. 11. 04.
(30) Elsőbbségi adatok:
05304/84 1984. 11. 06. CH
03836/85 1985. 09. 05. CH

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 455/06
C 07 D 521/00
A 61 K 31/44
A 61 K 31/33

(40) A közzététel napja: 1986. 07. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 04. 28. SZKV 92/04

(72) Feltalálók:

dr. Fischer, Ulf, Frenkendorf (CH)
dr. Schneider, Fernand, Bazel (CH)
dr. Widmer, Ulrich, Rheinfelden (CH)

(73) Szabadalmas:

F. Hoffmann-La Roche et Co. Ag., Bazel (CH)

(54) **Eljárás triciklikus piridin-származékok és az e vegyületeket
hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány (I) általános képletű új vegyületek – a képletben

Q^1 a nitrogénatommal együtt $>N-CH_2-CH_2-$ (a) vagy $>N-CH=CH-$ (c) képletű csoportot képez, Ra jelentése adott esetben halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, Rb és Rc az α -jelzésű szénatommal együtt adott esetben halogénatommal helyettesített $>C_\alpha-S-CH=CH-$ (h) vagy $>C_\alpha-CH=CH-CH=CH-$ (j) képletű csoportot képeznek, és

Rd jelentése $-CONR^3R^4$ általános képletű csoport, amelyben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú)-alkil-, vagy di-(kis szénatomszámú)-alkil-amino-(kis szénatomszámú)-alkil-csoport, vagy

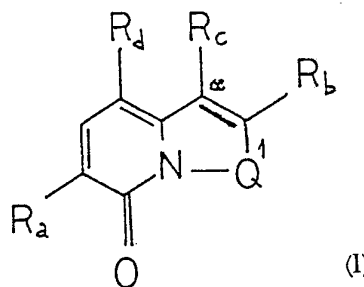
R^3 és R^4 a közbezárt nitrogénatommal együtt 4–6 tagú, adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy egy hidroxil-, hidroxil-(kis szénatomszámú)-alkil-, kis szénatomszámú alkanoil-oxi-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-

alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonyl-, kis szénatomszámú alkil-karbamoil- vagy oxocsoporttal helyettesített telített nitrogéntartalmú heterociklust képez, amely további gyűrűtagként oxigén- vagy kénatomot vagy $-NR^5-$ csoportot tartalmazhat, és az utóbbi képletben

R^5 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkil-karbamoil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil- vagy kis szénatomszámú alkanoilcsoport –,

és savaddíciós sóik előállítására vonatkozik a megfelelő karbonsavak vagy reakcióképes származékaik amidálása útján.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes izomrelaxáns, szedatív-hipnotikus, antikonvulzív és/vagy anxiolitikus tulajdonságokkal rendelkeznek.



(1)

A leírás terjedelme: 20 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

205 353 B HU

Találmányunk tárgya eljárás triciklikus piridin-származékok és az e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk tárgya közelebbről eljárás (I) általános képletű új vegyületek (a képletben

Q¹ a nitrogénatommal együtt $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-[a]}$ vagy >N-CH=CH- (c) képletű csoportot képez;

Ra jelentése adott esetben halogénatommal vagy trifluor-metilcsoporttal helyettesített fenilcsoport;

Rb és Rc az α -jelzésű szénatommal együtt adott esetben halogénatommal helyettesített $\text{>C}_\alpha\text{-S-CH=CH-}$ (h) vagy $\text{>C}_\alpha\text{-CH=CH-CH=CH-}$ (j) képletű csoportot képeznek, és

Rd jelentése $\text{-CONR}_3\text{R}_4$ általános képletű csoport, amelyben

R³ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú)-alkil- vagy di-(kis szénatomszámú)-alkil-amino-(kis szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy

R³ és R⁴ a közbezárt nitrogénatommal együtt 4–6 tagú, adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy egy hidroxil-, hidroxil-(kis szénatomszámú)-alkil-, kis szénatomszámú alkanoil-oxi-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkil-karbamoil- vagy oxocsoporttal helyettesített telített nitrogéntartalmú heterociklust képez, amely további gyűrűtagként oxigén- vagy kénatomot vagy $\text{-NR}^5\text{-}$ csoportot tartalmazhat, és az utóbbi képletben

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkil-karbamoil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil- vagy kis szénatomszámú alkanoilcsoport,

és a fentiek során használt „kis szénatomszámú” jelző 1–4 szénatomos csoportokat jelöl)

és az egy vagy több bázikus helyettesítőt tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászati algalmas savaddíciós sóinak előállítására.

Az (I) általános képletű új triciklikus piridon-származékok értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és betegségek kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek elsősorban izomrelaxáns, szedatív-hipnotikus, anxiolitikus és/vagy antikonvulzív hatással rendelkeznek és ily módon izomfeszültségek, feszült állapotok, álmatlanság, szorongásos állapotok és/vagy konvulziók kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.

A leírásban használt „kis szénatomszámú” jelző legfeljebb 4 szénatomos csoportokat jelöl. Az „alkilcsoport” kifejezésen – önmagában vagy kombinációkban, pl. az alkanoil-, alkanoil-oxi- vagy alkoxi-alkil-csoportokban – egyenes- vagy elágazóláncú, telített szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, izo-

propil- és butilcsoport stb.). Az „alkoxics csoport” kifejezésen oxigénatomon keresztül kapcsolódó alkilcsoportok értendők (pl. metoxi- vagy etoxics csoport stb.). A „hidroxil-alkil-csoport” kifejezés hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoportokra vonatkozik (pl. 2-hidroxietil-csoport stb.). Az „alkanoilcsoport” és „alkanoil-oxi-csoport” kifejezésen zsírsavmaradékok értendők (pl. acetyl- vagy acetoxics csoport). Az „alkilén-csoport” kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú, telített, két szabad vegyértékkel rendelkező szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. metilén-csoport, 1,2-etilén- vagy 1,3-propilén-csoport stb.). A „halogénatom” kifejezés a fluor-, klór-, bróm, és jódatomot öleli fel.

A „4–6-tagú, telített, gyűrűtagként további oxigén- vagy kénatomot vagy -NR^5 csoportot tartalmazó N-heterociklus ($\text{-NR}^3\text{R}^4$ jelentésében) pl. egy alábbi csoport lehet: csak egy heteroatomot (és pedig a kapcsolódó nitrogénatomot) vagy két heteroatomot (a kapcsolódó nitrogénatomot és egy oxigén- vagy kénatomot vagy egy második nitrogénatomot) tartalmazó heterociklikus csoportok. A fenti, adott esetben helyettesített heterociklusos példáiként az alábbi csoportokat említjük meg: 2-(kis szénatomszámú alkoxi-alkil)-1-azetidinil-, 3-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-azetidinil-, 3-hidroxil-1-azetidinil-, 2-(kis szénatomszámú hidroxil-alkil)-1-azetidinil-, 2-(kis szénatomszámú alkanoil-oxi-alkil)-1-pirrolidinil-, 3-oxo-1-pirrolidinil-, 2-(kis szénatomszámú alkoxi-karbonil)-1-pirrolidinil-, 3-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-pirrolidinil-, 3-hidroxil-1-pirrolidinil-, 2-(kis szénatomszámú alkoxi-alkil)-1-pirrolidinil-, 2-(kis szénatomszámú hidroxil-alkil)-1-pirrolidinil-, 4-morfolinil-, 2,6-di-(kis szénatomszámú alkil)-4-morfolinil-, 4-tio-morfolinil-, 1-piperazinil-, 1-(kis szénatomszámú alkil)-4-piperazinil-, 1-(kis szénatomszámú alkoxi-alkil)-4-piperazinil-, 1-(kis szénatomszámú alkanoil)-4-piperazinil-, 4-oxo-1-piperidinil-, 4-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-piperidinil-, 4-hidroxil-1-piperidinil-, 4-(kis szénatomszámú alkil-karbamoil)-1-piperidinil-, 4-(kis szénatomszámú alkanoil-oxi)-1-piperidinil-, 2-(kis szénatomszámú alkoxi-alkil)-1-piperidinil-, 2-(kis szénatomszámú hidroxil-alkil)-1-piperidinil-, 3-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-piperidinil- és 3-hidroxil-1-piperidinil-csoport.

Ra előnyösen olyan fenilcsoportot képvisel, amely adott esetben m-halogén- vagy m-trifluor-metil-helyettesítőt hordozhat; előnyös a fenilcsoport. Rb és Rc az α -jelzésű szénatommal együtt előnyösen $\text{=C}_\alpha\text{-S-CH=CH-}$ vagy $\text{=C}_\alpha\text{-CH=CCl-CH=CH-}$ csoportot képvisel, ahol a szaggatott vonal további kötést jelent.

Eljárásunk előnyös foganatosítási módja szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben R³ jelentése kis szénatomszámú alkoxi-alkil-csoport és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport vagy R³ és R⁴ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy egy hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú hidroxil-alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-alkil-csoporttal helyettesített telített N-heterociklust képeznek, amely további gyűrűtagként oxigénatomot tartalmazhat.

A találmányunk tárgyát képező eljárás különösen előnyös foganatosítási módja szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben R³ jelentése kis szénatomszámú alkoxi-alkil-csoport és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport vagy R³ és R⁴ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkilcsoporttal és adott esetben egy hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú hidroxil-alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-alkil-csoporttal helyettesített 1-azetidil-, 1-pirrolidinil-, 1-piperidinil- vagy 4-morfolinil-csoportot képeznek.

A találmányunk tárgyát képező eljárás egészen előnyös foganatosítási módja szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben R³ jelentése 2-(kis szénatomszámú alkoxi)-etil-csoport és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport vagy R³ és R⁴ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-azetidil-, 3-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-pirrolidinil-, 2-(kis szénatomszámú alkoxi-alkil)-1-pirrolidinil-, 2-(kis szénatomszámú hidroxil-alkil)-1-pirrolidinil-, 4-hidroxi-1-piperidinil-, 4-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-piperidinil-, 4-morfolinil- vagy 2,6-di-(kis szénatomszámú alkil)-4-morfolinil-csoportot képeznek.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

10-klór-6,7-dihidro-N-(2-metoxi-etil)-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-karboxamid;

1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinol;

4-[(6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-10-klór-4H-benzo[a]-kinolizin-1-il)-karbonil]-2,6-dimetil-morfolin;

(S)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-pirrolidinil-metanol;

(S)-2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;

1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin;

(S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol;

cisz-4-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2,6-dimetil-morfolin;

1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxi-piperidin;

1-[(10-klór-3-fenil-4-oxo-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxi-piperidin;

N-etil-N-(2-metoxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid;

N-(2-metoxi-etil)-N-metil-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid;

(R)-2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;

1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin;

1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-etoxi-pirrolidin;

(R)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;

(S)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;

(S)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin;

5 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin;

3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-azetidil;

10 (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol;

(S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin és

(R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin.

15 A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket és a bázikus helyettesítőket hordozó (I) általános képletű vegyületek gyógyászati alkalmazható savaddíciósóit úgy állítjuk elő, hogy egy (Ia) általános képletű karbonsavat – a képletben Q¹, Ra, Rb és Rc jelentése a fenti – vagy reakcióképes származékát egy (X) általános képletű aminnal reagáltatunk – a képletben R³ és R⁴ jelentése a fenti –, majd kívánt esetben egy így kapott

(i) szabad hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet bázis jelenlétében (XII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R kis szénatomszámú alkilcsoportot és X kilépő csoportot jelent –,

(ii) az Rd csoportban kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületben az alkoxi-karbonil-csoportot kis szénatomszámú alkil-karbamoil-csoporttá alakítjuk,

(iii) az Rd csoportban hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületben a hidroxilcsoportot kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoporttá alakítjuk, és/vagy

(iv) egy bázikus helyettesítőket tartalmazó (I) általános képletű vegyületet gyógyászati alkalmazható savaddíciósóvá alakítunk.

30 Amennyiben a találmányunk szerinti eljárásnál kiindulási anyagként (Ia) általános képletű szabad karbonsavat alkalmazunk, az amidálási reakciót előnyösen kondenzálószer (pl. N-metil-2-klór-piridínium-jodid) jelenlétében, inert szerves oldószerben, bázis jelenlétében végezhetjük el. Oldószerként pl. aromás szénhidrogéneket (pl. benzolt, toluolt vagy xilolt), míg bázisként előnyösen tercier aminokat (pl. trietil-amint vagy tri-n-butil-amint)

45 alkalmazhatunk. Savszármazékként előnyösen olyan vegyületek alkalmazhatók, amelyek bázis jelenlétében a megfelelő aminnal közvetlenül reakcióba lépnek (pl. a megfelelő karbonsav-kloridok). Bázisként előnyösen tercier aminok, míg oldószerként aromás szénhidrogének (pl. benzol, toluol vagy xilol), vagy éterek (pl. dioxán) jöhetnek tekintetbe. A reakciót mindkét esetben előnyösen szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

35 Amennyiben a találmányunk szerinti eljárásnál kiindulási anyagként (Ia) általános képletű szabad karbonsavat alkalmazunk, az amidálási reakciót előnyösen kondenzálószer (pl. N-metil-2-klór-piridínium-jodid) jelenlétében, inert szerves oldószerben, bázis jelenlétében végezhetjük el. Oldószerként pl. aromás szénhidrogéneket (pl. benzolt, toluolt vagy xilolt), míg bázisként előnyösen tercier aminokat (pl. trietil-amint vagy tri-n-butil-amint)

40 alkalmazhatunk. Savszármazékként előnyösen olyan vegyületek alkalmazhatók, amelyek bázis jelenlétében a megfelelő aminnal közvetlenül reakcióba lépnek (pl. a megfelelő karbonsav-kloridok). Bázisként előnyösen tercier aminok, míg oldószerként aromás szénhidrogének (pl. benzol, toluol vagy xilol), vagy éterek (pl. dioxán) jöhetnek tekintetbe. A reakciót mindkét esetben előnyösen szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

45 Amennyiben a találmányunk szerinti eljárásnál kiindulási anyagként (Ia) általános képletű szabad karbonsavat alkalmazunk, az amidálási reakciót előnyösen kondenzálószer (pl. N-metil-2-klór-piridínium-jodid) jelenlétében, inert szerves oldószerben, bázis jelenlétében végezhetjük el. Oldószerként pl. aromás szénhidrogéneket (pl. benzolt, toluolt vagy xilolt), míg bázisként előnyösen tercier aminokat (pl. trietil-amint vagy tri-n-butil-amint)

50 alkalmazhatunk. Savszármazékként előnyösen olyan vegyületek alkalmazhatók, amelyek bázis jelenlétében a megfelelő aminnal közvetlenül reakcióba lépnek (pl. a megfelelő karbonsav-kloridok). Bázisként előnyösen tercier aminok, míg oldószerként aromás szénhidrogének (pl. benzol, toluol vagy xilol), vagy éterek (pl. dioxán) jöhetnek tekintetbe. A reakciót mindkét esetben előnyösen szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

55 A szabad hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület és a (XII) általános képletű vegyület reakcióját célszerűen inert szerves oldószerben (pl. N,N-dimetil-formamid stb.) hajthatjuk végre. Bázisként célszerűen erős bázisokat (pl. alkálifém-hidrideket vagy -hidroxidokat, mint pl. nátrium-hidridet, kálium-hidroxidot és

60 nátrium-hidroxidot) alkalmazhatunk. A reakciót 0 °C és

szobahőmérséklet közötti hőfokon végezhetjük el. Az X helyén levő kilépő csoport előnyösen halogénatom (pl. klór-, bróm- vagy jódatom) vagy alkil- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport (pl. metán-szulfonil-oxi- vagy p-toluol-szulfonil-oxi-csoport) lehet. Kis szénatomszámú alkil-éterek előállítására esetén X kis szénatomszámú alkoxi-szulfonil-oxi-csoport is lehet, azaz ez esetben alkil-éterként di-(kis szénatomszámú alkil)-szulfátokat (pl. dimetil-szulfátot) is alkalmazhatunk.

Találmányunk szerint az egy vagy több bázikus szubsztituent tartalmazó (I) általános képletű vegyületet gyógyászati algalmas savaddíciós sóvá alakíthatjuk. A savaddíciós sókat önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A sók szerves vagy szervetlen savakkal képezett sók lehetnek (pl. hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, nitrátok, citrátok, acetátok, maleátok, szukcinátok, metán-szulfonátok, p-toluol-szulfátok stb.).

A találmányunk tárgyát képező eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (Ia) általános képletű vegyületet oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben Q¹, Ra, Rb és Rc jelentése a fent megadott) magasabb hőmérsékleten valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk és a kapott (Ib) általános képletű észtert hidrolizáljuk (mely képletekben R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és Q¹, Ra, Rb és Rc jelentése a fent megadott).

Amennyiben a (II) és (III) általános képletű vegyület reakcióját magasabb hőmérsékleten játszhatjuk le, közvetlenül a megfelelő (Ib) általános képletű vegyületet kapjuk. A reakciót célszerűen inert oldószerben végezhetjük el, éspedig előnyösen 80 °C-nál magasabb forráspontú oldószerben. Reakcióközegként előnyösen aromás szénhidrogéneket (pl. benzolt, toluolt vagy xilolt) alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen az oldószer visszafolytatási hőmérsékletén, a reakcióelegy visszafolytató hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben játszhatjuk le.

A kapott (Ib) általános képletű vegyületek hidrolízisét önmagában ismert módon végezhetjük el. A hidrolízist előnyösen alkálifém-hidroxidokkal (pl. nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal), kis szénatomszámú alkoholban (pl. metanolban vagy etanolban) vagy kis szénatomszámú alkohol és víz elegyében hajthatjuk végre. A reakciót szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el, előnyösen a reakcióelegy forráspontján dolgozhatunk.

A (II) általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XXI) általános képletű vegyületet (mely képletben Q¹, Rb és Rc jelentése a fent megadott) valamely (XXII) vagy (XXIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben Ra jelentése a fent megadott és X¹ és X² halogénatomot képvisel).

A (XXI) általános képletű vegyület és az X¹ helyén előnyösen klóratomot és X² helyén előnyösen brómatomot tartalmazó (XXII) általános képletű vegyület reakcióját előnyösen szobahőmérsékleten halogénezett szénhidrogénben (pl. kloroformban) végezhetjük el, majd a reakcióelegyet bázikus aminnal (pl. trietil-aminnal) kezeljük. A (XXI) és (XXIII) általános képletű vegyület reakcióját inert oldószerben (pl. aceton, N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid stb.) szobahőmérsékleten hajthatjuk végre.

Az (Ia) általános képletű karbonsavak savkloridjait oly módon állíthatjuk elő, hogy az (Ia) általános képletű karbonsavat klórozószerrel kezeljük. Klórozószerként előnyösen pl. tionil-kloridot, oxalil-kloridot, foszfor-pentakloridot stb. alkalmazhatunk. A reakció előnyös foganatosítási módja szerint fölös mennyiségű tionil-kloridot alkalmazunk és külön oldószer nélkül dolgozunk.

A többi kiindulási anyag önmagában ismert vegyületecsoportokhoz tartozik. A kiindulási anyagok előállításának további részleteit a példákban mutatjuk be.

Az (I) általános képletű vegyületek – mint már említettük – értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Így különösen kifejezett izomrelaxáns, szedatív-hipnotikus, antikonvulzív és/vagy anxiolitikus hatást mutatnak és toxicitásuk csekély. Az (I) általános képletű vegyületek fenti tulajdonságait a jól ismert antipentetrazol-teszt segítségével igazoljuk.

A tesztet nőstény patkányokon végezzük el. A tesztvegyületet orálisan vagy intravénásan adagoljuk és a kísérleti állatokba 30 perccel később 120 mg/kg ip. pentetrazolt fecskendezünk, amely a kezeletlen (meg nem védett) kísérleti állatokon 1–4 perc múlva emprosthotonust és az elülső és/vagy hátsó végtagok tonikus görcseit idézi elő. A tesztvegyület minden dózisához 10–10 állatot alkalmazunk. A megvédett kísérleti állatok megszámlálása után az ED₅₀ értéket a probit-módszerrel határozzuk meg. ED₅₀ értéknek azt a dózist tekintjük, amely a kísérleti állatok 50%-át a pentetrazol által előidézett görcsszerű rohamoktól megvédi. Az (I) általános képletű vegyületek számos képviselőjének a fenti tesztben mutatott hatékonyságát az I. táblázatban tüntetjük fel. A táblázatban továbbá az akut toxicitást (DL₅₀; mg/kg, egéren, egyszeri orális adagolás mellett) is megadjuk.

I. táblázat

Tesztvegyület	ED ₅₀ mg/kg p. o.	DL ₅₀ mg/kg p. o.
A	2,6	>5000
B	5,4	>5000
D	1,2	>5000
E	3,5	625
F	2,8	5000
G	0,12	2500
H	1,3	>3000
I	5,9	>5000
K	0,56	>5000
L	0,22	>5000
M	5,0	5000
N	0,97	625
O	0,49	5000
P	0,31	>5000
Q	3,1	>5000
R	0,17	1250
S	0,87	5000
T	3,8	>5000
U	2,7	>5000
V	0,13	>5000
W	0,51	>3000
X	1,1	5000
Y	0,41	5000

Az alábbi tesztvegyületeket alkalmazzuk:

- A = 10-klór-6,7-dihidro-N-(2-metoxi-etil)-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karboxamid;
- B = 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinol;
- D = 4-[(6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-10-klór-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2,6-dimetilmorfolin;
- E = (S)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol;
- F = (S)-2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;
- G = 1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin;
- H = (S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol;
- I = cisz-4-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2,6-dimetilmorfolin;
- K = 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxipiperidin;
- L = 1-[(10-klór-3-fenil-4-oxo-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxipiperidin;
- M = N-etil-N-(2-metoxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid;
- N = N-(2-metoxi-etil)-N-metil-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid;
- O = (R)-(2-metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;
- P = 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxipirrolidin;
- Q = 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-etoxipirrolidin;
- R = (R)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;
- S = (S)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;
- T = (S)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin;
- U = 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]₃-metoxipirrolidin;
- V = 3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-azetidín;
- W = (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol;
- X = (S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin;

Y = (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin.

Az (I) általános képletű vegyületeket és a bázikus helyettesítőket tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászati algalmas savaddíciós sóit a gyógyászatban szokásosan kikészített gyógyászati készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A hatóanyagot orálisan (pl. tableta, bevonatos tableta, draszté, kemény és lágy zselatin kapszula, oldat, emulzió vagy szuszpenzió), rektálisan (pl. kúp) vagy parenterálisan (pl. injekciós oldat) adagolható készítmények alakjában formálhatjuk.

A gyógyászati készítmények előállításánál a hatóanyagot inert szerves vagy szervetlen hordozóanyagokkal keverjük össze. A tabletták, bevonatos tabletták, draszték és kemény zselatin kapszulák készítésénél hordozóanyagként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. alkalmazhatunk. A lágy zselatin kapszulák hordozóanyagként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd és folyékony polioloikat stb. tartalmazhatnak. Bizonyos hatóanyagok esetében a lágy zselatin kapszulák készítéséhez nincs is szükség külön hordozóanyagra. Az oldatok és szirupok hordozóanyagként pl. vizet, polioloikat, szacharózt, invertcukrot, glükózt stb. tartalmazhatnak. Az injekciós oldatok készítésénél hordozóanyagként pl. vizet, alkoholokat, polioloikat, glicerint, növényi olajokat stb. tartalmazhatnak. A kúpok készítésénél hordozóanyagként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat, félfolyékony vagy folyékony polioloikat stb. alkalmazhatunk.

A gyógyászati készítmények továbbá konzerválószereket, oldásközvetítőket, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeálószerkeket, édesítőanyagokat, színezékeket, aromaanyagokat, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket, bevonatanyagokat, valamint antioxidánsokat is tartalmazhatnak. A gyógyászati készítményekhez kívánt esetben gyógyászati értékes más komponenseket is adhatunk.

A gyógyászati készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy egy bázikus helyettesítőt hordozó (I) általános képletű vegyület gyógyászati algalmas savaddíciós sóját mint hatóanyagot inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk.

A találmányunk szerinti eljárással előállított gyógyászati készítményeket betegségek – különösen görcsök és szorongásos állapotok – kezelésére és megelőzésére alkalmazhatjuk, az (I) általános képletű hatóanyagok izomrelaxáns, szedatív-hipnotikus, antikonvulzív és/vagy anxiolitikus hatásai révén. A hatóanyag-dózis tág határokon belül változtatható és mindenkor az adott eset körülményeitől függ. Csúpan tájékoztató jelleggel közöljük, hogy orális adagolás esetében a napi dózis általában kb. 1 mg és kb. 100 mg közötti érték.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban

ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

aa) A módszer

23,3 g 4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-tion és 630 ml kloroform oldatához keverés közben 29,4 g α -bróm-fenil-ecetsav-kloridot csepegtetünk, miközben a hőmérsékletet 25 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyhez 30 perc múlva 25,45 g trietil-amint adunk és további 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 95 : 5 arányú toluol-etanol-eleggyel eluáljuk. A kapott 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-fenil-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) 225 °C-on olvad (bomlás, dioxán-acetonitril elegyből).

B módszer

26,35 g 4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-tion és 140 ml dimetil-formamid oldatához keverés közben 28,6 g 1-fenil-2,2-dicián-oxirán adunk; az oldat azonán sötétvörös színt vesz fel. 16 óra elteltével a kristályos csapadékot szűrjük és etil-acetáttal mossuk. A kapott 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-fenil-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) 208–209 °C-on olvad.

A fenti eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

ab) 4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-tion és 1-(o-klór-fenil)-2,2-dicián-oxirán reakciójával 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-(o-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxidot (belső só), op.: 174–175 °C (dioxán-acetonitril elegyből);

ac) 4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-tion és 1-(m-klór-fenil)-2,2-dicián-oxirán reakciójával 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-(m-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxidot, (belső só) op.: 179–181 °C;

ad) 4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-tion és 1-(p-klór-fenil)-2,2-dicián-oxirán reakciójával 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-(p-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxidot (belső só), op.: 215 °C (bomlás);

ae) 4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-tion és 1-(m-fluor-fenil)-2,2-dicián-oxirán reakciójával 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-(m-fluor-fenil)-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxidot (belső só);

ag) piperidin-2-tion és 1-(p-klór-fenil)-2,2-dicián-oxirán reakciójával 5,6,7,8-tetrahidro-3-hidroxi-2-(p-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]piridínium-hidroxidot (belső só), amorf szilárd anyag, állítunk elő.

ba) 31,65 g 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-fenil-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) 770 ml toluollal képezett szuszpenziójához 10,94 g propiolsav-metil-észtert adunk. A reakcióelegyet a reakció befejeződéséig visszafolyatód hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 9 : 1 arányú toluol/etil-acetát-eleggyel eluáljuk. Sárga kristályok

alakjában 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 116 °C (etil-acetátból).

A fenti eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

bb) 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-fenil-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) és propiolsav-etil-észter reakciójával 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-etil-észtert (op.: 126–127 °C, etanolból);

bc) 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-(o-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) és propiolsav-metil-észter reakciójával 8-(o-klór-fenil)-4,5-dihidro-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észtert (op.: 142–143,5 °C, etil-acetátból);

bd) 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-(m-klór-fenil)tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) és propiolsav-metil-észter reakciójával 8-(m-klór-fenil)-4,5-dihidro-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észtert (op.: 133–134 °C, acetonitrilből);

be) 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-(p-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) és propiolsav-metil-észter reakciójával 8-(p-klór-fenil)-4,5-dihidro-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észtert (op.: 174–175,5 °C, etil-acetátból);

bf) 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-(m-fluor-fenil)-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) és propiolsav-metil-észter reakciójával 8-(m-fluor-fenil)-4,5-dihidro-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észtert (op.: 132–134 °C, etil-acetát és diizopropil-éter elegyből) állítunk elő.

ba) 0,4 g nátrium-hidroxidnak 70 ml metanollal képezett oldatához 2,53 g 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észtert adunk és a reakcióelegyet az elszapponosítás befejeződéséig visszafolyatód hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben felvesszük és kloroformmal extraháljuk. A vizes fázist aktív szénnel kezeljük, majd 1 n sósavval megsavanyítjuk. Tiszta 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavat kapunk, op.: 210–210,5 °C (bomlás).

A fenti eljárással analóg módon

bb) 8-(m-fluor-fenil)-4,5-dihidro-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észtert 8-(m-fluor-fenil)-4,5-dihidro-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavvá, op.: 233–235 °C alakítunk.

ca) 7,5 ml tionil-kloridhoz keverés közben részletekben 2,5 g 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavat adunk, az elegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, a tionil-klorid fölöslegét vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 25 ml toluolban oldjuk. Az oldathoz keverés közben 1 ml trietil-amint, majd 0,9 ml 2-(dimetil-amino)-etil-amint adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük és metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott anyagot metanolos sósavval hidrokloriddá alakítjuk. Metanol és dietil-éter elegy-

ből történő átkristályosítás után sárga kristályok alakjában N-[2-(dimetil-amino)-etil]-4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid-hidrokloridot kapunk, op.: 260–261 °C.

A fenti eljárással analóg módon

cc) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és piperidin-4-karbonsav-etil-észterből 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-piperidin-karbonsav-etil-észtert, amorf anyag;

cd) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és 1-acetil-piperazinból 1-acetil-4-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperazint, op.: 226–227 °C (dioxánból);

ce) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és 1-metil-piperazinból 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-metil-piperazin-hidrokloridot, op.: 280 °C (metanol és dietil-éter elegyéből);

cf) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és morfolinból 4-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-morfolint, op.: 212–214 °C (dioxán és dietil-éter elegyéből);

cg) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és 4-hidroxi-piperidinből 1-[(4,5-dihidro-8-fenil-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-piperidinolt, op.: 140–142 °C (acetonitril és dietil-éter elegyéből);

ch) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és piperazinból 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperazin-hidrokloridot, op.: 260–271 °C (etanol és dietil-éter elegyéből);

ci) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és 1,1-dietil-amino-etil-aminból N-[2-(dietil-amino)-etil]-4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid-hidrokloridot, amorf anyag;

cj) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és tio-morfolinból 4-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-tetrahydro-2H-1,4-tiazint, op.: 224–226 °C (etanol és dietil-éter elegyéből);

ck) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és 2-metil-amino-etanolból 4,5-dihidro-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot, op.: 208–210 °C (acetonitrilből);

cm) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és 3-(dimetil-amino)-1-propilaminból N-[3-(dimetil-amino)-propil]-4,5-dihidro-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid-hidrokloridot, op.: 261–262 °C (metanol és dietil-éter elegyéből);

cn) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és 2-amino-etanolból 4,5-dihidro-N-(2-hidroxi-etil)-8-fenil-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot, op.: 228–230 °C (kloroform és hexán elegyéből);

co) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és tömény vizes ammónium-hidrooxid-oldatból 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot, op.: 281–281,5 °C (etanolból);

5 cp) 4,5-dihidro-7-oxo-8-(m-fluor-fenil)-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és morfolinból 4-[[8-(m-fluor-fenil)-4,5-dihidro-7-oxo-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il]-karbonil]-morfolint, op.: 213–214 °C (metanolból);

10 cr) 2-klór-4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és morfolinból 4-[(2-klór-4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-morfolint, op.: 190–192 °C;

15 cs) 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavból és cisz-2,6-dimetil-morfolinból cisz-4-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2,6-dimetil-morfolint, op.: 221–223 °C állítunk elő.

2. példa

a) 2,0 g 4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav, 3,8 g N-metil-2-klór-piridínium-jodid és 12,5 ml metilén-klorid szuszpenziójához 25 7,1 ml tri-n-butyl-amint és 6,1 ml dietil-amint adunk. A reakcióelegyet 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, vákuumban bepároljuk, a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 9 : 1 arányú toluol/etil-acetát-eleggyel eluáljuk. Metanolos kristályosítás után N,N-dietil-4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot kapunk, op.: 175–175,5 °C (izopropanolból).

3. példa

aa) A módszer

23,65 g 3,4-dihidro-izokinolin-1(2H)-tiont 750 ml kloroformban oldunk, majd szobahőmérsékleten hűtés közben előbb 54 g α-bróm-fenil-acetil-kloridot, majd 90 perc elteltével 53 ml trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-fenil-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxiid (belső só) 210 °C-on olvad (bomlás; acetonitril és dioxán elegyéből).

ab) B módszer

2,96 g 7-klór-3,4-dihidro-izokinolin-1(2H)-tion, 3,7 g 1-(p-klór-fenil)-2,2-diciano-oxirán és 60 ml acetonelegyét egy éjjelen át keverjük. A kiváló vörös kristályos csapadékot szűrjük és dioxánból átkristályosítjuk. A kapott 9-klór-2-(p-klór-fenil)-5,6-dihidro-3-hidroxi-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxiid (belső só) 276 °C-on olvad (bomlás).

55 A fenti eljárással analóg módon

ac) 7-klór-3,4-dihidro-izokinolin-1(2H)-tion és α-bróm-fenil-acetil-klorid (A módszer) vagy 1-fenil-2,2-diciano-oxirán (B módszer) reakciójával 9-klór-2-fenil-5,6-dihidro-3-hidroxi-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxiid (belső só, op.: 296 °C, bomlás);

ad) 7-klór-3,4-dihidro-izokinolin-1(2H)-tion és 1-(o-klór-fenil)-2,2-diciano-oxirán reakciójával 9-klór-2-(o-klór-fenil)-5,6-dihidro-3-hidroxi-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxidot (belső só), op.: 260–262 °C (B módszer, dimetil-formamid oldószer) állítunk elő.

ba) 4,2 g 9-klór-2-fenil-5,6-dihidro-3-hidroxi-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxid (belső só), 1,32 ml propiolsav-metil-észter és 100 ml toluol elegyét 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot kavasgvélen kromatografáljuk és 9 : 1 arányú toluol-aceton eleggyel mossuk. A kapott 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav-metil-észter 139–141 °C-on olvad (etil-acetátból).

A fenti eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

bb) 9-klór-2-(p-klór-fenil)-5,6-dihidro-3-hidroxi-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxid (belső só) és propiolsav-metil-észter reakciójával 10-klór-3-(p-klór-fenil)-6,7-dihidro-4-oxo-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav-metil-észtert, op.: 138,5–140,5 °C (etil-acetátból);

bc) 9-klór-2-(o-klór-fenil)-5,6-dihidro-3-hidroxi-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxid (belső só) és propiolsav-metil-észter reakciójával 10-klór-3-(o-klór-fenil)-6,7-dihidro-4-oxo-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav-metil-észtert (op.: 87,5–89,5 °C, etanolból);

bd) 5,6-dihidro-3-hidroxi-2-fenil-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxid (belső só) és propiolsav-metil-észter reakciójával 6,7-dihidro-3-fenil-4-oxo-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav-metil-észtert (op.: 196,5–197,5 °C, etanolból);

bf) 9-klór-2-fenil-5,6-dihidro-3-hidroxi-tiazolo[2,3-a]izokinolinium-hidroxid (belső só) és propiolsav-etil-észter reakciójával 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav-etil-észtert (op.: 114–116 °C, etanolból).

ca) 24,51 g 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav-metil-észter, 3,91 g nátrium-hidroxid és 267 ml etanol elegyét egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben felvesszük, kloroformmal extraháljuk, a vizes fázist 2 n sósavval megsavanyítjuk és a kiváló terméket szűrjük. A kapott 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav 280–283 °C-on olvad.

A fenti eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

cb) 6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav-metil-észter és nátrium-hidroxid reagáltatásával 6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsavat,

cc) 10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav-metil-észterből kiindulva 10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsavat (op.: 221–222 °C).

da) 5,7 ml tionil-kloridhoz keverés közben 2 g 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsavat adunk részletekben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, a tionil-klorid fölöslegét vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 100 ml to-

luolban oldjuk. Ezután keverés közben 0,58 ml trietil-amint adunk hozzá, majd 0,67 ml 2-(dimetil-amino)-etil-aminnal elegyítjük. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük és metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott anyagból a hidrokloridot metanolos sósavval állítjuk elő. Metanol és dietil-éter elegyből történő átkristályosítás után 160–162 °C-on olvadó 10-klór-N-[2-(dimetil-amino)-etil]-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

A fenti eljárással analóg módon

5 dc) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és N-metil-piperazin reakciójával 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metil-piperazin-hidro-kloridot (op.: 275–278 °C, metanol és dietil-éter elegyből);

20 dd) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és morfolin reakciójával 4-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-morfolint (op.: 245–248 °C, dioxán és dietil-éter elegyből);

25 de) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és cisz-2,6-dimetil-morfolin reakciójával cisz-4-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2,6-dimetil-morfolint (op.: 137–140 °C);

30 df) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és 4-piperidinol reakciójával 4-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinolt (op.: 130–134 °C); (a reakciót ecetsav-anhidridben végezve a megfelelő 4-piperidinil-acetátot; op.: 179–181 °C);

35 dg) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és 2-(metoxi-etil)-amin reakciójával 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-N-(2-metoxi-etil)-1-karboxamidot (op.: 157–158 °C);

40 dh) 6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és 2-(metoxi-etil)-amin reakciójával 6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-N-(2-metoxi-etil)-1-karboxamidot (op.: 166–167 °C);

45 di) 6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és 4-piperidinol reakciójával 1-[(6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinolt (op.: 220–222 °C);

50 dj) 6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és cisz-2,6-dimetil-morfolin reakciójával cisz-4-[(6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2,6-dimetil-morfolint (op.: 221–223 °C);

55 dk) 6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és morfolin reakciójával 4-[(6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-morfolint (op.: 242–244 °C);

60 dl) 6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karbonsav és N-metil-piperazin reakciójával 1-[(6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-

il)-kar- bonil]-4-metil-piperazin-hidrokloridot (op.: 212–214 °C);

dm) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-karbonsav és etanol-amin reakciójával 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-N-(2-hidroxi-etil)-1-karboxamidot (op.: 145–147 °C);

dn) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-karbonsav és 3-pirrolidinol reakciójával 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-pirrolidinolt (op.: 215–217 °C);

do) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-karbonsav és 2-(S)-pirrolidin-metanol reakciójával (S)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanolt (op.: 164–166 °C);

dp) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-karbonsav és tetrahidro-4H-1,4-tiazin reakciójával 4-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-tetrahidro-4H-1,4-tiazint (op.: 262–263 °C);

dq) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-karbonsav és 2-(R)-pirrolidin-metanol reakciójával (R)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanolt (op.: 175–177 °C);

dr) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-karbonsav és 2-piperidin-metanol reakciójával 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-piperidin-metanolt (op.: 214–216 °C);

ds) 10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]-kinolizin-1-karbonsav és 3-metoxi-propil-amin reakciójával 10-klór-6,7-dihidro-N-(3-metoxi-propil)-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karboxamidot (op.: 149 °C) állítunk elő.

4. példa

ada) 288 g tieno[2,3-c]piridint 5,3 liter metilén-kloridban oldunk és –5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten részletekben ekvivalens mennyiségű m-klór-perbenzoesavat adunk hozzá. A reakcióelegyet a reakció teljessé válásáig tovább keverjük. Ezután 800 ml telített éteres sósavat adunk hozzá. A kiváló fehér kristályokat étterrel mossuk. A kapott tieno[2,3-c]piridin-6-oxid-hidroklorid (op.: 202 °C) a következő lépésben tisztítás nélkül felhasználható.

adb) 671,5 g tieno[2,3-c]piridin-6-oxid-hidrokloridot argonatmoszférában 4000 ml dioxánban szuszpendálunk és 655 ml foszfor-oxi-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet olajfürdőn melegítjük; exoterm reakció játszódik le. Az exoterm reakció befejeződése után a reakcióelegyet 10 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot 2000 ml toluolban felvesszük. Ezután hűtés közben 3000 ml vízzel elegyítjük és szóda részletekben való hozzáadásával semlegesítjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes réteget 1000 ml toluollal extraháljuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Barna olaj alakjában tiszta 7-klór-tieno[2,3-c]piridint kapunk.

adc) 4,85 g 7-klór-tieno[2,3-c]piridint 15 ml dimetil-formamidban oldunk és argonatmoszférában 3,18 g nátrium-hidrogén-szulfid-monohidrátot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át 110–115 °C-on melegítjük, majd további 1,06 g nátrium-hidrogén-szulfid-monohidrátot adunk hozzá és újabb egy órán át a fenti hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet 150 ml jeges vízbe öntjük és 1 n vizes sósavval megsavanyítjuk. Az elegyet 2 °C-on keverjük, a hamarosan kiváló sárgás kristályokat szűrjük. Toluol és etil-acetát-elegyből végzett átkristályosítás után tiszta tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-tiant kapunk. Op.: 187–189 °C.

ba) 16,7 g tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-tiant 1000 ml metilén-kloridban szuszpendálunk inert gáz atmoszférában. Ezután 15,3 ml kb. 90%-os α-bróm-fenil-acetil-kloridot csepegtetünk hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet kb. fél órán át szobahőmérsékleten keverjük és 27,8 ml trietil-amint csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot kétszer 750 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott vörös kristályokat kromatografálással és kloroform-éter-hexán-elegyből történő átkristályosítással tisztítjuk. A kapott 3-hidroxi-2-fenil-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) vörös, 195–200 °C-on bomlás közben olvadó kristályokat képez.

ca) 22,9 g 3-hidroxi-2-fenil-tiazolo[3,2-a]tieno[2,3-c]piridínium-hidroxid (belső só) és 13,6 ml propiolsav-metil-észter 1000 ml toluollal képezett elegyét argonatmoszférában a kiindulási anyag eltűnéséig visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 500 ml 9 : 1 arányú éter-metanol-elegyben 1 órán át keverjük. A kiváló sárga kristályokat szűrjük. A kapott 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észter 153–154 °C-on olvad (bomlás). A szűrlet kovasavgélen végzett kromatografálása útján további mennyiségű terméket nyerünk. Op.: 151–152 °C (bomlás).

da) 1,35 g 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav-metil-észter, 0,45 g kálium-hidroxid és 25 ml víz-metanol-oldat elegyét argonatmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakció befejeződése után az elegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk, a kiváló sárga kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban több órán át szárítjuk. A kapott 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav 185–186 °C-on olvad (bomlás).

ea) 0,64 g 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavat 12 ml toluolban szuszpendálunk, majd szobahőmérsékleten és a nedvesség kizárása mellett 0,9 ml tionil-kloridot és katalitikus mennyiségű dimetil-formamidot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 15 ml dioxánban felvesszük, 0,7 ml morfolint adunk hozzá és egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, vízzel hígítjuk és a kiváló kristályokat szűrjük. Etanol és dimetil-formamid elegyből történő átkristályosítás után sárga, 271–272 °C-on bomlás közben olvadó kristályok alakjában 4-[(7-oxo-

8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-morfolint kapunk.

5. példa

a) 1,93 g 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsavat a korábban ismertetett módon tionil-kloriddal reagáltatva savkloriddá alakítunk. Ezt a terméket 80 ml dioxánban felvesszük, 2,7 ml N-metil-piperazint adunk hozzá, a reakcióelegyet a reakció befejeződéséig szobahőmérsékleten keverjük, majd 200 ml vízbe öntjük. A vizes fázist nátrium-kloriddal telítjük, és etil-acetáttal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Toluolos átkristályosítás után 1-metil-4-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperazint kapunk sárga kristályok alakjában, op.: 233–234 °C (bomlás).

b) 9 ml tionil-kloridhoz keverés közben, részletekben 3 g 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-piperidin-karbonsavat (a megfelelő etil-észter elszappanosításával előállított vegyület) adunk. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a tionil-klorid feleslegét csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 30 ml toluolban oldjuk. Az oldathoz keverés közben 4,8 ml trietil-amint, majd 4,13 ml 15 tömeg%-os toluolos etil-amin oldatot adunk. A reakcióelegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel elegyítjük, és metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. A kapott terméket metilén-klorid és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. N-etil-1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-piperidin-karboxamidot kapunk; op.: 134–135 °C.

6. példa

A 4ea) példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

a) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és N-metil-piperazin reakciójával 1-metil-4-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperazint (op.: 233–234 °C);

b) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 3-hidroxi-pirrolidin reakciójával 3-hidroxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidint (op.: 254–257 °C);

c) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és (S)-2-pirrolidin-metanol reakciójával (S)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanolt (op.: 140–150 °C, bomlás);

d) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 2-(metoxi-etil)-amin reakciójával N-(2-metoxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot (op.: 201–203 °C);

e) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és cisz-2,6-dimetil-morfolin reakciójával cisz-2,6-dimetil-4-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-morfolint (op.: 280 °C felett);

f) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-kar-

bonsav és 4-piperidinol reakciójával 1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-piperidinolt (op.: 241–245 °C, bomlás);

g) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 2-amino-etanol reakciójával N-(2-hidroxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot (op.: 219–221 °C);

h) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 2-(etil-amino)-etanol reakciójával N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot (op.: 208–210 °C);

i) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 3-amino-2-propanol reakciójával N-(3-hidroxi-propil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot (op.: 228–230 °C);

j) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 2-(metil-amino)-etanol reakciójával N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot (op.: 231–233 °C);

k) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és N-etil-piperazin reakciójával 1-etil-4-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperazint (op.: 214–215 °C, bomlás);

m) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-metanol reakciójával (2S,4R)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-hidroxi-2-pirrolidin-metanolt (op.: 154–161 °C) állítunk elő.

7. példa

a) 6,3 g 1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-pirrolidinolt 80 ml N,N-dimetil-formamidban szuszpendálunk és argonatmoszférában 4 °C-ra hűtünk. Ezután egymás után 2,6 ml etil-jodidot és 1,52 g porított kálium-hidroxidot (tartalom kb. 90%) adunk hozzá, a hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet 3,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reagenseket a fenti mennyiségben ismét hozzáadjuk, majd a reakcióelegyet a reakció befejeződéséig keverjük. Az elegyet 25 ml 1 n sósavat tartalmazó 800 ml 10%-os nátrium-klorid-oldatba öntjük. A kiváló sárga kristályokat szűrjük és szárítjuk. Kovasággélen történő kromatografálás és átkristályosítás után 167–170 °C-on olvadó 3-etoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidint kapunk.

A fenti eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

b) 1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-pirrolidinol és propil-jodid reakciójával 1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-propoxi-pirrolidint (op.: 145–147 °C);

c) 1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-pirrolidinol és izopropil-jodid reakciójával 3-izopropoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidint (op.: 116–119 °C);

d) 2-(hidroxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperidin és metil-jodid reakciójával 2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperidint (op.: 204–207 °C);

e) (S)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-azetidín-metanol és metil-jodid reakciójával (S)-2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-azetidint (op.: 95–100 °C);

f) 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinol és metil-jodid reakciójával 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxi-piperidint (op.: 152–153 °C);

g) 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-pirrolidinol és metil-jodid reakciójával 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidint (op.: 96–98 °C);

h) 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-pirrolidinol és etil-jodid reakciójával 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-etoxi-pirrolidint (op.: 133–136 °C);

i) (S)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol és metil-jodid reakciójával (S)-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidint (op.: 133–135 °C);

j) 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-pirrolidinol és metil-jodid reakciójával 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidint (op.: 155–156 °C);

k) (S)-1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol és metil-jodid reakciójával (S)-2-(metoxi-metil)-1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidint (op.: 129–131 °C);

l) (R)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol és metil-jodid reakciójával (R)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidint (op.: 136–138 °C);

m) 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinol és etil-jodid reakciójával 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-etoxi-piperidint (op.: 142–144 °C) állítunk elő.

8. példa

A 4ea példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

a) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és (R)-2-pirrolidin-metanol reakciójával (R)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol (op.: 146–154 °C);

b) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 1-(2-metoxi-etil)-piperazin reakciójával 4-(2-metoxi-etil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperazint (op.: 166–168 °C);

c) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és (R)-3-hidroxi-pirrolidin reakciójával (R)-1-

[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-pirrolidinolt (op.: 237–239 °C);

d) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és (S)-3-hidroxi-pirrolidin reakciójával (S)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-pirrolidinolt (op.: 237–239 °C);

e) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 3-hidroxi-azetidín reakciójával 1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-azetidínolt (op.: 240–241 °C);

f) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 3-hidroxi-piperidin reakciójával 1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-piperidinolt (op.: 279–280 °C);

g) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 2-(hidroxi-metil)-piperidin reakciójával 2-(hidroxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperidint (op.: 256–258 °C);

i) 10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-10-karbonsav és (S)-2-pirrolidin-metanol reakciójával (S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol (op.: 178–181 °C);

j) 10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-10-karbonsav és (R)-2-pirrolidin-metanol reakciójával (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol (op.: 178–181 °C);

k) 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és 3-metoxi-propil-amin reakciójával N-(3-metoxi-propil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamidot (op.: 188–189 °C);

l) 10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-10-karbonsav és 3-hidroxi-azetidín reakciójával 1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-azetidínolt (op.: 246–247 °C) állítunk elő.

9. példa

a) 13,5 g lítium-alumínium-hidridet kb. 0 °C-on argonatmoszférában 550 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk, majd kb. félóra alatt részletekben (S)-azetidín-2-karbonsav-metil-észter-hidrokloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át kb. 5 °C-on, majd 3 órán keresztül kb. 20 °C-on keverjük. Az elegyet ismét lehűtjük és 60 ml vizet csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük, majd a kiváló fehér csapadékot szűrjük és kloroformmal kimerítően extraháljuk. A szűrletet bepároljuk és a fentiek szerint kapott extraktummal együtt vákuumban ledesztilláljuk. Színtelen olaj alakjában (S)-2-azetidín-metanol (op.: 44–46 °C/0,06 Hgmm) kapunk, fp.:

b) Az 5ea példában ismertetett eljárással analóg módon 7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karbonsav és (S)-2-azetidín-metanol reakciójával (S)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-azetidín-metanol (op.: 158–161 °C) állítunk elő.

10. példa

A fenti eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

1. 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidin-metanol, op.: 217–218 °C;

2. (S)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidinil-metil-acetát, op.: 134–136 °C;

3. 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-acetoxi-piperidin, op.: 179–181 °C;

4. N-etil-1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-piperidin-karboxamid, op.: 134–135 °C;

5. 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-4-piperidinon, op.: 218–220 °C;

6. 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinon, op.: 164–166 °C;

7. 1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-pirrolidinon, op.: 196–198 °C;

8. 3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin, op.: 179–181 °C;

9. (S)-2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin, op.: 153–155 °C;

10. 4-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperidin, op.: 200–203 °C;

11. N-(3-metoxi-propil)-N-metil-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid, op.: 161–163 °C;

12. (R)-2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin, op.: 153–155 °C;

13. (R)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin, op.: 162–165 °C;

14. (S)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin, op.: 163–165 °C;

15. 1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin, op.: 176–178 °C;

16. (S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin, op.: 137–139 °C;

17. (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin, op.: 137–140 °C;

18. 3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-azetidín, op.: 212–213 °C;

19. 3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-piperidin, op.: 180–181 °C;

20. N-etil-N-(2-metoxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid, op.: 141–143 °C;

21. N-(2-metoxi-etil)-N-metil-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid, op.: 126–128 °C;

22. 1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-azetidín, op.: 175–177 °C;

23. (S)-2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-azetidín, op.: 95–100 °C;

24. N-(2-metoxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-

a]kinolizin-10-karboxamid, sárga kristályok, op.: 201–202 °C.

11. példa

5 Az A-vegyület [azaz 10-klór-6,7-dihidro-N-(2-metoxi-etil)-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karboxamid] mint hatóanyag felhasználásával a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű gyógyászati készítményeket állítunk elő:

a) Tabletta

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
A vegyület	5
15 Tejcukor	135
Kukoricakeményítő	51
Polí(vinil-pirrolidon)	8
Magnézium-sztearát	1
Összsúly:	200

B) Kapszula

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
A vegyület	10
Tejcukor	30
Kukoricakeményítő	8,5
25 Talkum	1
Magnézium-sztearát	0,5
Kapszula töltősúlya:	50,0

30 Hatóanyagként az alábbiakban felsorolt B–Y vegyületeket is felhasználhatjuk:

- B = 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinol;
- D = 4-[(6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-10-klór-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2,6-dimetilmorfolin;
- 35 E = (S)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol;
- F = (S)-2-(metoxi-metil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;
- G = 1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin;
- H = (S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol;
- 45 I = cisz-4-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2,6-dimetilmorfolin;
- K = 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxipiperidin;
- 50 L = 1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxipiperidin;
- M = N-etil-N-(2-metoxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid;
- 55 N = N-metil-7-oxo-8-fenil-N-(2-metoxi-etil)-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid;
- O = (R)-2-(metoxi-etil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;
- 60 P = 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-

- benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin;
- Q = 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-etoxi-pirrolidin;
- R = (R)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;
- S = (S)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin;
- T = (S)-1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-etil)-pirrolidin;
- U = 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-met-oxi-pirrolidin;
- V = 3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-azetidín;
- W = (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol;
- X = (S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin;
- Y = (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű triciklikus piridin-származékok – a képletben

Q¹ a nitrogénatommal együtt $\begin{matrix} >N-CH_2-CH_2- \\ [a] \text{ vagy} >N-CH=CH- \end{matrix}$ (c) képletű csoportot képez,

Ra jelentése adott esetben halogénatommal vagy tri-fluor-metil-csoporttal helyettesített fenil-csoport,

Rb és Rc az α -jelzésű szénatommal együtt adott esetben halogénatommal helyettesített $\begin{matrix} >C\alpha-S- \\ CH=CH- \end{matrix}$ (h) vagy $\begin{matrix} >C\alpha-CH=CH-CH=CH- \end{matrix}$ (j) képletű csoportot képeznek, és

Rd jelentése $-CONR^3R^4$ általános képletű csoport, amelyben

R³ hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkil-csoportot jelent, és

R⁴ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú)-alkil-, di-(kis szénatomszámú)-alkil-amino-(kis szénatomszámú)-alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-csoport, vagy

R³ és R⁴ a közbezárt nitrogénatommal együtt 4-6 tagú, adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy egy hidroxil-, hidroxil-(kis szénatomszámú)-alkil-, kis szénatomszámú alkanol-oxi-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkil-karbamoil-

vagy oxocsoporttal helyettesített telített nitrogéntartalmú heterociklust képez, amely további gyűrűtagként oxigén- vagy kénatomot vagy $-NR^5-$ csoportot tartalmazhat, és az utóbbi képletben

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkil-karbamoil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil- vagy kis szénatomszámú alkanolcsoport-,

és az egy vagy több bázikus szubsztituenszt tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lág alkalmazható savaddíciós sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (Ia) általános képletű karbonsavat – a képletben Q¹, Ra, Rb és Rc jelentése a tárgyi körben megadott – vagy reakcióképes származékát egy (X) általános képletű aminnal reagáltatunk – a képletben R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott –, majd kívánt esetben egy így kapott

(i) szabad hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet bázis jelenlétében egy (XII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R kis szénatomszámú alkilcsoportot és X kilépő csoportot jelent –,

(ii) az Rd csoportban kis szénatomszámú alkoxi-karbonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületben az alkoxi-karbonil-csoportot kis szénatomszámú alkil-karbamoil-csoporttá alakítjuk,

(iii) az Rd csoportban hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületben a hidroxilcsoportot kis szénatomszámú alkanol-oxi-csoporttá alakítjuk, és/vagy

(iv) egy, bázikus helyettesítőket tartalmazó (I) általános képletű vegyületet gyógyászati lág alkalmazható savaddíciós sóvá alakítunk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Q¹, Ra, Rb és Rc jelentése az 1. igénypontban megadott, és az Rd helyén álló $-CONR^3R^4$ általános képletű csoportban R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy R³ és R⁴ a közbezárt nitrogénatommal együtt öt- vagy hattagú, telített nitrogéntartalmú heterociklust képez, amely adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesítve lehet, vagy amely adott esetben egyik szénatomján oxo-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-, kis szénatomszámú hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy (kis szénatomszámú)-alkil-karbamoil-csoporttal helyettesítve lehet, vagy további gyűrűtagként oxigén- vagy kénatomot vagy $-NR^5-$ csoportot tartalmazhat, ahol R⁵ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil- vagy kis szénatomszámú alkanolcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1984. november 6.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I)

általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Ra jelentése adott esetben a meta-helyzetben halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, és Q¹, Rb, Rc és Rd jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Ra jelentése fenilcsoport, és Q¹, Rb, Rc és Rd jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Rb és Rc az a-jelzésű szénatommal együtt $>C_{\alpha}-S-CH=CH-$ vagy $>C_{\alpha}-CH=CH-CH=CH-$ csoportot képvisel, és Q¹, Ra és Rd jelentése az 1–4. igénypontok bármelyikében megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

6. Az 1. vagy 3–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben az Rd helyén álló $-CONR^3R^4$ általános képletű csoportban R³ jelentése kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-csoport és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy R³ és R⁴ a közbezárt nitrogénatommal együtt négy-, öt- vagy hattagú, adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil-csoporttal vagy egy hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú hidroxil-alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-csoporttal helyettesített, telített nitrogéntartalmú heterociklust képeznek, amely további gyűrűtagként oxigénatomot tartalmazhat, és Q¹, Ra, Rb és Rc jelentése az 1. és 3–5. igénypontok bármelyikében megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben az Rd helyén álló $-CONR^3R^4$ általános képletű csoportban R³ jelentése kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-csoport és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy R³ és R⁴ a közbezárt nitrogénatommal együtt adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy egy hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú hidroxil-alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil-csoporttal helyettesített 1-azetidil-, 1-pirrolidinil-, 1-piperidinil- vagy 4-morfolinil-csoportot képeznek, és Q¹, Ra, Rb és Rc jelentése az 1. és 3–5. igénypontok bármelyikében megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzunk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben az Rd helyén álló $-CONR^3R^4$ általános képletű csoportban R³

jelentése 2-(kis szénatomszámú alkoxi)-etil-csoport és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy R³ és R⁴ a közbezárt nitrogénatommal együtt 3-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-azetidil-, 3-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-pirrolidinil-, 2-[kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkil]-1-pirrolidinil-, 4-hidroxi-1-piperidinil-, 4-(kis szénatomszámú alkoxi)-1-piperidinil-, 4-morfolinil- vagy 2,6-di-(kis szénatomszámú alkil)-4-morfolinil-csoportot képez, és Q¹, Ra, Rb és Rc jelentése az 1. és 3–5. igénypontok bármelyikében megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 10-klór-6,7-dihidro-N-(2-metoxi-etil)-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1984. november 6.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-piperidinol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1984. november 6.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-[(6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-10-klór-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2,6-dimetil-morfolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1984. november 6.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás (S)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1984. november 6.)

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás (S)-2-(metoximetil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1984. november 6.)

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás (S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás cisz-4-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-2,6-dimetil-morfolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxi-piperidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(10-klór-4-

oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-4-metoxi-piperidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-etil-N-(2-metoxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-metil-N-(2-metoxi-etil)-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás (R)-2-(metoxi-etil)-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

22. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(10-klór-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-3-etoxi-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

24. Az 1. igénypont szerinti eljárás (R)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

25. Az 1. igénypont szerinti eljárás (S)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

26. Az 1. igénypont szerinti eljárás (S)-1-[(10-klór-

6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-etil)-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

5 27. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(4,5-dihidro-7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-3-metoxi-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

10 28. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenil-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-il)-karbonil]-azetidín előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

15 29. Az 1. igénypont szerinti eljárás (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-pirrolidin-metanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

20 30. Az 1. igénypont szerinti eljárás (S)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

25 31. Az 1. igénypont szerinti eljárás (R)-1-[(10-klór-4-oxo-3-fenil-4H-benzo[a]kinolizin-1-il)-karbonil]-2-(metoxi-metil)-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

30 32. Eljárás gyógyászati – különösen izomrelaxáns, szedatív-hipnotikus, anxiolitikus és/vagy antikonvulzív tulajdonságokkal rendelkező – készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület – a képletben Q¹, Ra, Rb, Rc és Rd jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóját inert, nem toxikus, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverjük, és galenikus formára hozzuk. (Elsőbbség: 1985. szeptember 5.)

