



C (45) Patentti myönnetty

Patent mottolat 10 03 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 495/14, 455/04, 471/04, 513/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	854211
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	28.10.85
(24) Alkuperä - Löpdag	28.10.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.05.86
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
06.11.84 CH 5304/84 P	05.09.85 CH 3836/85 P

(71) Hakija - Sökande

1. F. Hoffmann-La Roche AG, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Fischer, Ulf, 2 Madlenweg, 4402 Frenkendorf, Switzerland, (CH)
 2. Schneider, Fernand, 28 Marignanostrasse, 4059 Basel, Switzerland, (CH)
 3. Widmer, Ulrich, 13 Alleeweg, 4310 Reinfelden, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

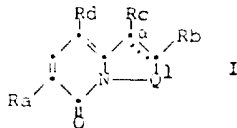
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten trisyklisten pyridiinijohdannaisten valmistamiseksi ja välituotteita
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara tricykliska pyridinderivat och mellanprodukter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

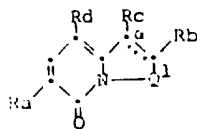
Keksintö koskee menetelmiä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



jossa Q¹ merkitsee yhdessä tyypiatomin kanssa ryhmää, jonka kaava on >N-CH₂CH₂- (a), >N-CH₂CH₂CH₂- (b), >N-CH=CH- (c), >N-CH₂-CH=CH- (d), >N-CH₂-S(O)_p- (e), >N-CH₂CH₂-S(O)_p- (f) tai >N-CH=CH-S(O)_p- (g), p lukua 0, 1 tai 2 ja Ra mahdollisesti substituoitua fenyyl-, pyridyyl- tai tienyyliryhmää, ja joko Rb ja Rc kumpikin merkitsevät vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia tai nitroa ja murtoviiva valinnaista sidosta, tai Rb ja Rc yhdessä α-hiiliatomin kanssa kaavan >C_α-S-CH=CH- (h), >C_α-CH=CH-S- (i) tai >C_α-CH=CH-CH=CH- (j) mukaista mahdollisesti substituoitua ryhmää, ja murtoviiva lisäsidosta, Rd ryhmää, jonka kaava on -(A¹)_m-(CO)_n-(Q²A²)_q-R¹, m, n, ja q kukin lukua 0 tai 1, A¹ alempaa alkuleeniä, A² alempaa alkyleeniä, suoraa sidosta tai ryhmää -CO-, Q² happitomia tai ryhmää -NR²-, R¹ vetyä, hydroksia, syaanoa, nitroa, halogeenia, alempaa alkoksia, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksikarbonyyliä, ariyylä, ryhmää, jonka kaava on -NR³R⁴ tai hiiliatomia välityksellä sitoutunutta mahdollisesti substituoitua 5-jäsenistä heterosyklistä ryhmää, R² vetyä, alempaa alkyyliä tai ariyylä,

R^3 ja R^4 kumpikin vetyä, mahdollisesti substituoitua alempaa alkyyliä, alempaa alkanoyyliä, alempaa alkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti substituoitua (C_{3-7})-sykloalkyyliä, tai yhdessä typpiämin kanssa 3-7-jäsenistä tyydytettyä mahdollisesti substituoitua N-heterocyklistä ryhmää, jossa voi lisäksi olla rengasjäsenenä happi- tai rikkiatomi tai ryhmä $>N-R^5$, ja R^5 merkitsee vetyä, mahdollisesti substituoitua alempaa alkyyliä, alempaa alkanoyyliä, alempaa alkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai mono- tai di(alempi alkyyli)karbamoyyliä, siten, että ne merkitsee lukua 0, jos q merkitsee lukua 1 ja A^2 ryhmää $-CO-$, että R^1 merkitsee muuta kuin syaanaa, nitroa, halogeenia, alempaa alkoksikarbonyyliä, alempaa alkoksia ja ryhmää $-NR^3R^4$, jos q merkitsee lukua 1 ja A^2 suoraa sidosta, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuojien valmistamiseksi. Keksintö koskee myös näissä menetelmissä käytettäviä välituotteita.

Uppfinningen avser förfarande för framställning av terapeutiskt användbara föreningar med den allmänna formeln I,

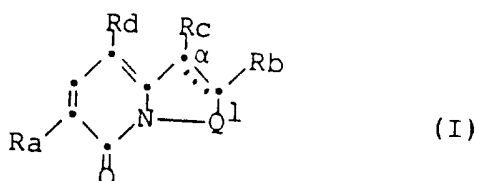


vari Q^1 tillsammans med kväveatomen betecknar en grupp med formeln

$>N-CH_2CH_2-$ (a), $>N-CH_2CH_2CH_2-$ (b), $>N-CH=CH-$ (c), $>N-CH_2-CH=CH-$ (d)
 $>N-CH_2-S(O)_p-$ (e) $>N-CH_2CH_2-S(O)_p-$ (f) eller $>N-CH=CH-S(O)_p-$ (g),
 p är talet 0, 1 eller 2 och R_a betecknar en eventuellt substituerad fenyl-, pyridyl- eller tienylgrupp och vardera R_b och R_c betecknar antingen väte, halogen, trifluormetyl, lägre alkyl, lägre alkoxi eller nitro och den streckade linjen är en valfri bindning, eller R_b och R_c bildar tillsammans med α -kolatomen en eventuellt substituerad grupp med formeln $>C_\alpha-S-CH=CH-$ (h) $>C_\alpha-CH=CH-S-$ (i) eller $>C_\alpha-CH=CH-CH=CH-$ (j), och den streckade linjen betecknar en ytterligare bindning, R_d är en grupp med formeln $-(A^1)_m-(CO)_n-(Q^2A^2)_q-R^1$, vari m, n och q vardera betecknar talet 0 eller 1, A^1 är lägre alkyl, A^2 är lägre alkyl, en direkt bindning eller gruppen $-CO-$, Q^2 är en syreatom eller gruppen $-NR^2-$, R^1 är väte, hydroxi, cyan, nitro, halogen, lägre alkoxi, lägre alkyl, lägre alkoxikarbonyl, aryl, en grupp med formeln $-NR^3R^4$ eller en via kolatomen bunden, eventuellt substituerad 5-komponentig heterocyklisk grupp, R^2 är väte, lägre alkyl eller aryl, R^3 och R^4 är vardera väte, eventuellt substituerad lägre alkyl, lägre alkanoyl, lägre alkoxikarbonyl eller en eventuellt substituerad (C_{3-7})-cykloalkylgrupp, eller de bildar tillsammans med kväveatomen en 3-7-komponentig mättad, eventuellt substituerad N-heterocyklisk grupp, vilken dessutom som ringmedlem kan innehålla en syre- eller svavelatom eller gruppen $M-R^5$, och R^5 betecknar väte, eventuellt substituerad lägre alkyl, lägre alkanoyl, lägre alkoxikarbonyl, karbamoyl eller mono- eller di(lägre alkyl)karbamoyl, varvid n betecknar talet 0 ifall q står för talet 1 och A^2 betyder gruppen $-CO-$, R^1 betecknar annat än cyan, nitro, halogen eller lägre alkoxikarbonyl, ifall q betyder talet 0 och n står för talet 1 eller ifall q betecknar talet 1 och A^2 står för gruppen $-CO-$, och R^1 betyder annat än hydroxi, cyan, nitro, halogen, lägre alkoxikarbonyl, lägre alkoxi och gruppen $-NR^3R^4$, ifall q betecknar talet 1 och A^2 en direkt bindning, samt av deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt. Uppfinningen avser även i dessa förfarande användbara mellanprodukter.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten trisyklisten pyridiini johdannaisten valmistamiseksi ja välituotteita

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti käyttökelpoisten trisyklisten pyridiini johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi



jossa Q^1 yhdessä typpi atomin kanssa merkitsee ryhmää, jonka kaava on $>N-CH_2CH_2-$ (a) tai $>N-CH=CH-$ (c), R_a on fenyyli ryhmä, jossa mahdollisesti on substituenttina halogeeni tai trifluorimetyyli, R_b ja R_c yhdessä α :lla merkityn hiili atomin kanssa merkitsevät kaavan $>C_\alpha-S-CH=CH-$ (h), $>C_\alpha-CH=CH-$ (i) tai $>C_\alpha-CH=CH-CH=CH-$ (j) mukaista ryhmää, jossa on mahdollisesti substituenttina halogeeni, murtoviiva tarkoittaa lisäsidosta, R_d ryhmää, jonka kaava on $-CO-(Q^2A^2)_q-R^1$ tai $-CH_2OOCNR^2R^4$, q on luku 0 tai 1, A^2 tarkoittaa alempaa alkyleeniä, Q^2 happiatomia tai ryhmää $-NR^2-$, R^1 vetyä tai ryhmää $-NR^3R^4$, R^2 vetyä tai alempaa alkyyliä, R^3 ja R^4 kukin vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksialkyyliä, alempaa syaanoalkyyliä, alempaa halogeenialkyyliä tai alempaa hydroksialkyyliä, tai yhdessä typpi atomin kanssa 4-6-jäsenistä tyydytettyä N-heterosyklistä ryhmää, jossa on mahdollisesti substituentteina yksi tai kaksi alempi-alkyyli-, hydroksi-, alempi-alkoksi-, alempi-alkanoyylioksi-, alempi-hydroksialkyyli-, alempi-alkoksialkyyli-, alempi-alkanoyylioksialkyyli-, alempi-alkoksikarbonyyli-, karbamoyyli-, mono- tai di(alempi-alkyyli)karbamoyyli-, okso- tai alempi-alkyleenidioksiryhmää, ja jossa voi olla rengasjäsenenä vielä happi- tai

rikkiatomi tai ryhmä $>N-R^5$, ja R^5 merkitsee vetyä, alem-
paa alkyyliä, alempaa alkoksialkyyliä, tai alempaa alka-
noyyliä.

Näillä uusilla bi- tai trisyklisillä pyridonijoh-
dannaissilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja
niitä voidaan käyttää sairauksien torjumiseen tai ehkäi-
semiseen. Niillä on erityisesti lihaksia rentouttava, se-
datiivis-hypnoottinen, tuskaisuutta lievittävä ja/tai
kouristuksen vastainen vaikutus ja sen mukaisesti niitä
voidaan käyttää lihasjännitysten, jännitystilojen, unet-
tomuuden, tuskatilojen ja/tai kouristusten torjumiseen
tai estämiseen.

Julkaisuissa Pharmazie 23 301-303 (1968), J. Org.
Chem. 37, 1823-1825 (1972) ja Chem. Pharm. Bull. 22, 744-
751 (1974) on kuvattu eräitä bisyklisiä pyridonijohdan-
naisia, nimittäin 1,3-disubstituoituja 4-okso-kinolitsii-
nijohdannaissia, kemiallisina yhdisteinä. Julakisussa EP-
A-0 044 573 kuvataa 7-fenyylikinolitsei-
neja välituotteina
antipsykoottisten, antiemeettisten ja analgeettisten 7-
fenyylikinolitsei-
diniinien valmistuksessa. Farmakologisista
ominaisuuksista ei ole mitään mainintaa.

Kaavan (I) yhteydessä ilmaisu "alempi" tarkoittaa
tähteitä ja yhdisteitä, joissa on enintään sietsemän, en-
sisijaisesti enintään neljä hiiliatomia. Ilmaisu "alkyy-
li" yksinään tai yhdistelmissä, kuten alkanoyylissä, al-
kanoyylioksissa ja alkoksialkyyli-
ssä, tarkoittaa suora-
ketjuisia tai sivuketjuisia, tyydytetyjä hiilivetä-
hteitä, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä
ja t-butyliä. Ilmaisu "alkoksi" tarkoittaa happiatomin
välityksellä sitoutuneita alkyyli-ryhmiä, kuten metoksia
ja etoksia. Ilmaisu "hydroksialkyyli" tarkoittaa hydrok-
sisubstituentin sisältäviä alkyyli-ryhmiä, kuten 2-hydrok-
sietyliä.

Ilmaisut "alkanoyyli" ja "alkanoyylioksi" tarkoit-
tavat rasvahapotähteitä, kuten asetyyliä ja asetoksia.

Ilmaisu "alkyleeni" tarkoittaa suoraketjuisia tai sivu-
ketjuisia, tyydytettyjä hiilivetytähteitä, joissa on kak-
si vapaata valenssia, kuten metyleeniä, 1,2-etyleneiä ja
1,3-propyleneiä. Ilmaisu "halogeeni" tarkoittaa neljää
5 muotoa fluori, kloori, bromi ja jodi.

Ilmaisu "4-6-jäseninen, tyydytetty N-heterosykli-
nen ryhmä, jossa rnekaan jäsenenä voi lisäksi olla happi-
tai rikkiatomi tai ryhmä $>N-R^5$ ryhmä $-NR^3R^4$ mahdollisena
merkityksenä tarkoittaa toisaalta heterosyklisiä ryhmiä,
10 joissa on vain yksi heteroatomi, nimittäin typpiatomi,
jonka välityksellä ne ovat sitoutuneet, ja toisaalta he-
terosyklisiä ryhmiä, joissa on kaksi heteroatomia, nimit-
tään mainittu typpiatomi ja yksi happi- tai rikkiatomi
tai toinen typpiatomi. Esimerkkejä niiden kaltaisista he-
15 terosyklisistä ryhmistä, jotka voivat lisäksi olla maini-
tulla tavalla substituoituja, ovat: 2-(alempi alkoksial-
kyyli)-1-atsetidinyyli, 3-(alempi alkoksi)-1-atsetidinyy-
li, 3-hydroksi-1-atsetidinyyli, 2-(alempi hydroksialkyy-
li)-1-atsetidinyyli, 2-(alempi alkanoyylioksi-alkyyli)-1-
20 pyrrolidinyyli, 3-okso-1-pyrrolidinyyli, 2-(alempi alkok-
sikarbonyyli)-1-pyrrolidinyyli, 3-(alempi alkoksi)-1-pyr-
rolidinyyli, 3-hydroksi-1-pyrrolidinyyli, 2-(alempi al-
koksialkyyli)-1-pyrrolidinyyli, 2-(alempi hydroksialkyy-
li)-1-pyrrolidinyyli, 2-(alempi hydroksialkyyli)-4-hyd-
25 roksi-1-pyrrolidinyyli, 2-(alempialkoksialkyyli)-4-(alem-
pi alkoksi)-1-pyrrolidinyyli, 4-morfolinyyli, 2,6-di-
(alempi alkyyli)-4-morfolinyyli, 4-tiomorfolinyyli, 1-pi-
peratsinyyli, 1-(alempi alkyyli)-4-piperatsinyyli, 1-
(alempi alkoksialkyyli)-4-piperatsinyyli, 1-(alempi alka-
30 noyyli)-4-piperatsinyyli, 4-(alempi hydroksialkyyli)-1-
piperidinyyli, 4-okso-1-piperidinyyli, 4-(alempi alkok-
si)-1-piperidinyyli, 4-(alempi alkoksikarbonyyli)-1-pipe-
ridinyyli, 4-hydroksi-1-piperidinyyli, 4-(alempi alkyyli-
karbamoyyli)-1-piperidinyyli, 4-(alempi alkanoyylioksi)-
35 1-piperidinyyli, 2-(alempi alkoksialkyyli)-1-piperidinyy-

li, 2-(alempi hydroksialkyyli)-1-piperidinyyli, 3-(alempi alkoksi)-1-piperidinyyli, 4,4-(alempi alkyleenidioksi)-1-piperidinyyli ja 3-hydroksi-1-piperidinyyli.

Symboli Q^1 merkitsee yhdessä typpiätomien kanssa ryhmää, jonka kaava on $>N-CH_2CH_2-$ (a) tai $>N-CH=CH-$ (c). Symboli R_a merkitsee ensisijaisesti fenyyliäryhmää, jossa on mahdollisesti substituenttina m-halogeeni tai m-trifluorimetyyli, jolloin erityisen ensisijainen mahdollinen merkitys on fenyyli. Symbolit R_b ja R_c merkitsevät yhdessä α :lla merkityn hiiliätomien kanssa ensisijaisesti mahdollisesti halogeeni-substituentin sisältävää ryhmää, jonka kaava on $>C_a-S-CH=CH-$ (h) tai $>C_a-CH=CH-CH=CH-$ (j), erityisesti ryhmää, jonka kaava on $>C_a-S-CH=CH-$ tai $>C_a-CH=CCl-CH=CH-$, jolloin murtoviiva merkitsee lisäsidosta. Eräässä ensisijaisessa suoritusmuodossa Q^2 merkitsee happiatomia, R^1 ryhmää $-NR^3R^4$, R^3 alempaa alkoksialkyyliä ja R^4 vetyä tai alempaa alkyyliä tai R^3 ja R^4 yhdessä typpiätomien kanssa 4-, 5- tai 6-jäsenistä tyydytettyä N-heterosyklistä ryhmää, jossa mahdollisesti on substituentteina yksi tai kaksi alempaa alkyyliäryhmää ja mahdollisesti yksi hydroksi-, alempi alkoksi-, alempi hydroksialkyyli- tai alempi alkoksialkyyliäryhmä, jossa voi renkaan jäsenenä olla vielä happiatomi. Erityisen ensisijaisessa suoritusmuodossa Q^2 merkitsee happiatomia, R^1 ryhmää $-NR^3R^4$, R^3 alempaa alkoksialkyyliä ja R^4 vetyä tai alempaa alkyyliä tai R^3 ja R^4 yhdessä typpiätomien kanssa 1-atsetidinyyli-, 1-pyrrolidinyyli-, 1-piperidinyyli- tai 4-morfolinyyliäryhmää, joissa on mahdollisesti substituentteina yksi tai kaksi alempaa alkyyliäryhmää ja mahdollisesti yksi hydroksi-, alempi alkoksi-, alempi hydroksialkyyli- tai alempi alkoksialkyyliäryhmä. Aivan erityisen ensisijaisessa suoritusmuodossa Q^2 merkitsee happiatomia, R^1 ryhmää $-NR^3R^4$, R^3 2-(alempi alkoksi)etyyliä ja R^4 vetyä tai alempaa alkyyliä tai R^3 ja R^4 yhdessä typpiätomien kanssa 3-(alempi alkoksi)-1-atsetidinyyliä,

3-(alempi alkoksi)-1-pyrrolidinyyliä, 2-(alempi alkoksi-alkyyli)-1-pyrrolidinyyliä, 2-(alempi hydroksialkyyli)-1-pyrrolidinyyliä, 4-hydroksi-1-piperidinyyliä, 4-(alempi alkoksi)-1-piperidinyyliä, 4-morfolinyyliä tai 2,6-di-
5 (alempi alkyyli)-4-morfolinyyliä.

Tämän keksinnön puitteissa aivan erityisen ensisijaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:

10 10-kloori-6,7-dihydro-N-(2-metoksietyyli)-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsiini-1-karboksiamidi,
1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-piperidinoli,
(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)metyyli-4-morfoliinikarboksylaatti,
4-[(6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2,6-dimetyylimorfoliini,
15 (S)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli,
(S)-2-metoksimetyyli-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini,
20 1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksipyrrolidiini,
(S)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli,
cis-4-[(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-2,6-dimetyylimorfoliini,
25 1-(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)-4-metoksipiperidiini,
1-[(10-kloori-3-fenyyli-4-okso-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-metoksipiperidiini,
30 N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksiamidi,
N-(2-metoksietyyli)-N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksiamidi,
(R)-2-(metoksimetyyli)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini,
35

- 1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]-
kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksi-pyrrolidiini,
1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]-
kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-etoksi-pyrrolidiini,
5 (R)-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kino-
litsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini,
(S)-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kino-
litsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini,
(S)-1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
10 [a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrro-
lidiini,
1-[(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolit-
sin-10-yyli)karbonyyli]-3-metoksi-pyrrolidiini,
3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-
15 10-yyli)karbonyyli]atsetidiini,
(R)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolit-
sin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli,
(S)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolit-
sin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini ja
20 (R)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolit-
sin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini.

Muita ensisijaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä
ovat:

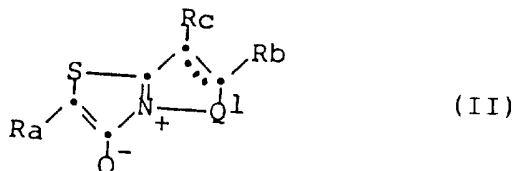
- 8-(m-fluorifenyyli)-4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno[2,3-a]ki-
25 nokitsiini-10-karboksylihappo-metyyliesteri,
4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-
10-karboksylihappo-metyyliesteri,
4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-
10-karboksylihappo-etyyliesteri,
30 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-
10-karboksylihappo-isopropyliesteri,
4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-
10-karboksylihappo-tert.-butyyliesteri,
8-(m-kloorifenyyli)-4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno[2,3-a]ki-
35 nolitsiini-10-karboksylihappo-metyyliesteri,

10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kino-
litsiini-1-karboksyypihappo-metyyliesteri ja
6,7-dihydro-3-fenyyli-4-okso-4H-bentso[a]kinolitsiini-1-
karboksyylihappo-metyyliesteri.

5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja kaavan I mukaisten
yhdisteiden, joissa on emäksinen substituentti, farma-
seuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmiste-
taan keksinnön mukaisesti siten, että

a) yhdisteen, jonka kaava on

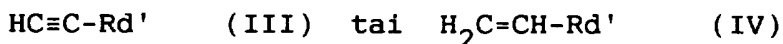
10



15

jossa symboleilla Q^1 , Ra, Rb, Rc ja murtoviivalla on
edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida korotetussa
lämpötilassa yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on

20



joissa Rd' merkitsee syaanoa, nitroa tai ryhmää, jonka
kaava on $-CO-(Q^2A^2)_q-R^1$, ja symboleilla q, A^2 , Q^2 ja R^1 on
edellä mainittu merkitys, ja saatua sykloadditiotuotetta
25 käsitellään mahdollisesti vahvan emäksen kanssa, tai

b) yhdisteen, jonka yleiskaava on

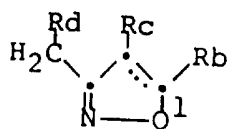


30

jossa R merkitsee alempaa alkyyliä ja R' vetyä tai alem-
paa alkoksia, ja Ra:lla on edellä mainittu merkitys, an-
netaan reagoida, R':n merkityksessä vetyä, korotetussa läm-
pötilassa, tai R':n merkityksessä alempaa alkoksia, vahvan
emäksen läsnä ollessa yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava

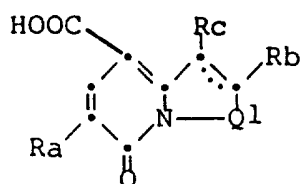
35

on



(VI)

jossa symboleilla Q^1 , Rb, Rc, Rd ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, ja saatu syklokondensaatiotuote, R':n merkitsessä vetyä, dehydrataan, tai c) karboksyylihappo, jonka yleiskaava on



(Ia)

jossa symboleilla A^1 , Q^1 , Ra, Rb, Rc, m ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, esteröidään alkoholin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa A^2 :lla ja R^1 :llä on edellä mainittu merkitys, tai d) edellä olevan kaavan (Ia) mukainen karboksyylihappo, tai sen reaktiivinen johdannainen muutetaan amiinin kanssa, jonka yleiskaava on



joissa symboleilla A^2 , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on edellä mainittu merkitys, vastaavaksi amidiksi, tai

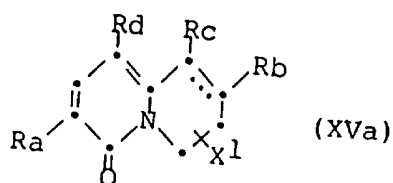
e) kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa on vapaa hydroksiryhmä, annetaan reagoida emäksen läsnäollessa yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on

R-X

(XII)

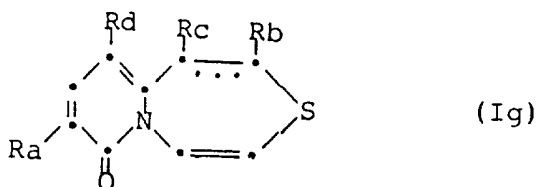
jossa R merkitsee alempaa alkyyliä, ja X on poistuva ryhmä, tai

f) lohkaistaan halogeenivetyä emäksen läsnäollessa yhdisteestä, jonka yleiskaava on



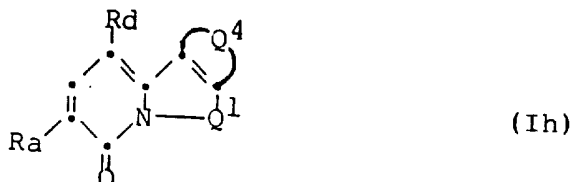
jossa symboleilla Ra, Rb, Rc, Rd ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys ja X¹ on halogeeniatomi, tai

g) lämmitetään yhdistettä, jonka yleiskaava on



jossa symboleilla Ra, Rb, Rc, Rd ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, tai

h) halogenoidaan tiofeenirengas yhdisteessä, jonka yleiskaava on



jossa Q⁴ merkitsee edellä mainittua ryhmää (h) tai (i) ja symboleilla Q¹, Ra ja Rd on edellä mainittu merkitys, tai

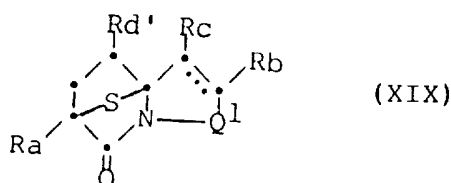
j) yhdisteen, jonka yleiskaava on

(VIIIf)

k) haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa on emäksinen substituentti, muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

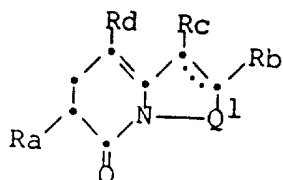
Menetelmämuunnelman a) mukaisesti voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Rd merkitsee vetystä, syaanoa, nitroa tai ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-(\text{Q}^2\text{A}^2)_q-\text{R}^1$ ja q:lla, A^2 :lla, Q^2 :lla ja R^1 :llä on edellä mainittu merkitys. Reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti neutraalissa liuottimessa, joka kiehuu normaalia korkeammassa lämpötilassa, ensisijaisesti 80°C :n yläpuolella. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleeni, jolloin reaktio suoritetaan ensisijaisesti liuottimen kiehumislämpötilassa.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiossa kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa saadaan, normaalia korkeammassa lämpötilassa työskenneltäessä, suoraan vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä. Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiossa kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa saadaan sykloadditiotuotteena ensin vastaavaa epitioyhdistettä, jonka yleiskaava on



jossa vastineilla Ra, Rb, Rc, Rd', Q¹ ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, joka sen jälkeen muutetaan vahvan emäksen kanssa käsittelemällä vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi alemmat alkalimetallialkoholaatit, kuten natriummetylaatti, jolloin liuottimena käytetään tarkoituksenmukaisesti vastaavaa alempaa alkoholia. Reaktio suoritetaan ensisijaisesti liuottimen kiehumislämpötilassa.

Kaavan V mukaisen yhdisteen, jossa R' merkitsee vetyä, reaktio kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa menetelmämuunnelman b) mukaisesti voidaan suorittaa liuottimetta tai jonkin normaalia korkeammassa lämpötilassa kiehuvan liuottimen läsnä ollessa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni. Syklokondensointi suoritetaan kuitenkin ensisijaisesti liuottimetta lämpötila-alueella noin 80°C - noin 150°C olevassa lämpötilassa. Näin saatu syklokondensaatiotuote, nimittäin yhdiste, jonka yleiskaava on



(XXa)

jossa vastineilla Ra, Rb, Rc, Rd' Q¹ ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, dehydrataan tämän jälkeen sopivalla hapetusaineella, kuten mangaanidioksidilla. sopivia liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleeni. Dehydraus suoritetaan ensisijaisesti lämpötila-alueella, joka on noin huoneen lämpötilan ja valitun liuottimen kiehumislämpötilan välillä, ensisijaisesti kiehumislämpötilassa.

Antamalla kaavan V mukaisen yhdisteen, jossa R' merkitsee alempaa alkoksia, reagoida vahvan emäksen, kuten natriumhydridin läsnä ollessa, ja neutraalissa liuotuksessa, ensisijaisesti eetterissä, kuten tetrahydrofuuraanissa, kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa menetelmämuunnelman b) mukaisesti, saadaan vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä. Reaktiolämpötila on huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisellä alueella.

Kaavan XXa mukaiset yhdisteet ovat uusia ja niin ikään tämän keksinnön kohteena.

Esteröimällä kaavan Ia mukainen karboksyylihappo kaavan VII mukaisen alkoholin kanssa menetelmämuunnelman c) mukaisesti voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Rd merkitsee ryhmää, jonka kaava on -CO-O-A²-R¹ ja vastineilla A² ja R¹ on edellä mainittu merkitys. Esteröinti voidaan suorittaa esimerkiksi esteröintireagenssin läsnä ollessa neutraalissa orgaanisessa liuotuksessa. Sopivia reagensseja ovat esimerkiksi N-metyyli-2-klooripyridiniumjodidi ja tämän kaltaiset reagenssit, orgaaniset sulfonihappohalogenidit, kuten me-

tyylisulfonyylikloridi, p-tolueenisulfonyylikloridi ja mesityleenisulfonihappokloridi, ja näiden kaltaiset yhdisteet. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi halogenoit-
5 dut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi ja näiden kaltaiset liuottimet. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi tertiääriset amiinit kuten trietyyliamiini, tri-n-butyyliamiini ja näiden kaltaiset yhdisteet. Reaktio suoritetaan ensisijaisesti huoneen lämpötilan ja liuottimen kiehumislämpötila välisellä lämpötila-alueella.

10 Haluttu esteröinti voidaan toteuttaa myös siten, että kaavan Ia mukainen karboksyylihapo muutetaan ensin reaktiokykyiseksi johdannaiseksi ja tämän annetaan sitten reagoida emäksen läsnä ollessa kaavan VII mukaisen alkoholin kanssa. Reaktiokykyisinä johdannaisina käytetään
15 ensisijaisesti vastaavia karboksyylihappoklorideja. Emäksiksi soveltuvat esimerkiksi jo mainitut tertiääriset amiinit. Reaktio suoritetaan ensisijaisesti noin huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisellä lämpötila-alueella, tarkoituksen mukaisesti huoneen lämpötilassa.
20

Esteröinti kaavan VII mukaisen alkoholin kanssa, jossa A^2 merkitsee alempaa alkyleeniä ja R^1 vetyä, so. alemman alkoholin kanssa, voidaan suorittaa myös antamalla karboksyylihapon reagoida N,N-dimetyyliformamidin di-
25 (alempi alkyyl)asetaalien kanssa. Reaktio N,N-dimetyyliformamidin di(alempi alkyyl)asetaalien kanssa suoritetaan ensisijaisesti neutraalissa liuottimessa, esimerkiksi aromaattisessa hiilivedyssä, kuten bentseenissä, reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

30 Antamalla kaavan Ia mukaisen karboksyylihapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida kaavan IX tai X mukaisen amiinin kanssa menetelmämuunnelman d) mukaisesti, voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_d merkitsee ryhmää $-CO-NR^2-A^2-R^1$ tai $-CO-NR^3R^4$ ja vastineilla A^2 , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on edellä mainittu merkitys.
35

Jos lähtöaineena käytetään kaavan Ia mukaista vapaata karboksyylihappoa, amidointireaktio suoritetaan ensisijaisesti kondensointiaineen, kuten N-metyyli-2-klooripyridiniumjodidin läsnä ollessa, neutraalissa orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnä ollessa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi kauempana edellä mainitut tertiääriset amiinit. Ensisijaisia reaktiokykyisiä karboksyylihappojohdannaisia, jotka voivat emäksen läsnä ollessa reagoida suoraan vastaavan amiinin kanssa, ovat vastaavat karboksyylihappokloridit. Sopivia emäksiä ovat jälleen edellä mainitut tertiääriset amiinit. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni, ja eetterit, kuten dioksaani. Reaktio suoritetaan kummassakin tapauksessa ensisijaisesti huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisellä alueella.

Menetelmämuunnelman e) mukaisesti voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa on alemman alkyylietterin muodossa eetteröitynyt hydroksiryhmä.

Kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa on vapaa hydroksiryhmä, reaktio kaavan XII mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan tarkoituksenmukaisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, kuten N,N-dimetyyliformamidissa tai sen kaltaisessa liuottimessa, jolloin emäksenä käytetään tarkoituksenmukaisesti vahvaa emästä, esim. alkalimetallihydridiä tai -hydroksidia, kuten natriumhydridiä, kaliumhydroksidia ja natriumhydroksidia. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti välillä 0°C - huoneen lämpötila olevalla alueella. X:llä merkitty poistuva ryhmä on ensisijaisesti halogeeniatomi, erityisesti kloori-, bromi- tai jodiatomi, tai alkyyli- tai aryyli-sulfonyylioksi-ryhmä, esimerkiksi metaanisulfonyylioksi- tai p-tolueenisulfonyylioksi-ryhmä. Kun kyseessä on alempien alkyyliet-

terien valmistus, X voi merkitä myös alempaa alkoksisulfonyylioksiiryhmää, eli toisin sanoen alkylointiaine on tässä tapauksessa di(alempi alkyyli)sulfaatti, kuten dimetyylisulfaatti.

- 5 Menetelmämuunnelman f) mukaisesti voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Q^1 yhdessä typpi-
piatomin kanssa merkitsee ryhmää, jonka kaava on
>N-CH=CH- (c). Tämä dehydrohalogenointi suoritetaan ensi-
sijaisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim.
10 halogenoidussa alemmassa hiilivedyssä, kuten tetrakloori-
metaanissa tai dimetyylisulfoksidissa ja dimetyyliform-
amidissa ja emäksisen amiinin, esim. tertiäärin amiin-
nin, kuten trietyyliamiinin, tai bisyklisen amidiinin,
kuten 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]-non-5-eenin ollessa läsnä
15 emäksenä. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti huone-
neen lämpötilan ja noin 100°C:n välillä olevalla lämpötila-
alueella.

- Menetelmämuunnelman g) mukaisesti voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Q^1 yhdessä typpi-
20 piatomin kanssa merkitsee ryhmää, jonka kaava on
-N-CH=CH- (a). Tämä reaktio suoritetaan ensisijaisesti
korkealla kiehuavassa aromaattisessa hiilivedyssä, kuten
ksyleenissä, kiehumislämpötilassa.

- Menetelmämuunnelman h) mukaisesti voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Rb ja Rc yhdessä
25 α :lla merkityn hiiliatomin kanssa merkitsevät halogeeni-
substituentin omaavaa ryhmää, jonka kaava on $>C_\alpha-S-CH=CH-$
(h) tai $>C_\alpha-CH=CH-S-$ (i) ja murtoviiva lisäsidosta. Halogenointiaineena käytetään ensisijaisesti halogeeni-alkuainetta, esimerkiksi bromi-alkuainetta. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi halogenoidut hiilivedyt, kuten kloroformi. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti
30 0°C:n ja noin huoneen lämpötilan välisellä lämpötila-
alueella.

- 35 Menetelmämuunnelman i) mukaisesti voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Q^1 yhdessä typpi-

piatomin kanssa merkitsee ryhmää $>\text{N-CH}_2\text{CH}_2-$. Hydraus suoritetaan tarkoituksenmukaisesti jalometallikatalyytin, kuten platinaoksidin ja palladium/hiilen läsnä ollessa, sellaisiin tarkoituksiin soveltuvassa liuottimessa, esim.

5 alemmassa alkoholissa ja alemmassa rasvahappoesterissä, kuten etikkaesterissä. Työ tapahtuu ensisijaisesti huoneen lämpötilassa.

Menetelmämuunnelman j) mukaisesti voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 merkitsee

10 ryhmää, jonka kaava on $-\text{NR}^3\text{R}^4$. Kyseiseen tarkoitukseen soveltuvia liuottimia ovat esimerkiksi eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani ja dietyylieetteri, N,N-dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti huoneen lämpötilassa.

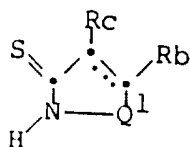
15 Menetelmämuunnelman k) mukaisesti kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on yksi tai useampia emäksisiä substituentteja, voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuoloiksi. Sellaisia happoadditiosuoloja voidaan valmistaa sinänsä tunnetuin ja jokaiselle

20 alan ammattimiehelle tutuin menetelmin. Tällöin tulevat kysymykseen sekä suolat epäorgaanisten happojen että myös suolat orgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi hydroksikloridit, hydrobromidit, sulfaatit, nitraatit, sitraatit, asetaatit, maleaatit, sukkinaatit, metaanisulfonaatit, p-

25 tolueenisulfonaatit ja näiden kaltaiset suolat.

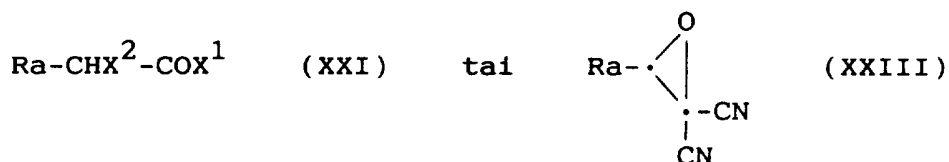
Lähtöaineina käytettävät kaavojen VIIIIf, XVa ja XXa mukaiset yhdisteet ovat uusia ja myöskin tämän keksinnön kohteena.

30 Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että yhdisteen, jonka yleiskaava on



(XXI)

5



Kaavan XXI mukaisen yhdisteen reaktio kaavan XXII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X^1 merkitsee ensisijaisesti klooria ja X^2 ensisijaisesti bromia, suoritetaan ensisijaisesti huoneen lämpötilassa halogenoidussa hiilivedyssä, kuten kloroformissa, minkä jälkeen suoritetaan käsittely emäksisen amiinin, kuten trietyyliamiinin kanssa. Kaavan XXI mukaisen yhdisteen reaktio kaavan XXIII mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan ensisijaisesti neutraalissa liuottimessa, kuten asetonissa, N,N-dimetyylliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa ja näiden kaltaisissa liuottimissa huoneen lämpötilassa.

25 Kaavan VIIIf mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla kaavan Ib' mukaisen yhdisteen, jossa on vapaa hydroksiryhmä reagoida neutraalissa liuottimessa, esimerkiksi eetterissä, kuten dioksaanissa, ja emäksen, esimerkiksi emäksisen amiinin, kuten pyridiinin läsnä ollessa, kloorimuuraishaishappofenyyliesterin kanssa.

30 Kaavan XVa mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa
käsittelemällä kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Q¹ yh-
dessä typpiätoimin kanssa merkitsee ryhmää >N-CH₂CH₂-,
N-halogeenisukkiini-imidin, kuten N-bromisukkiini-imidin
kanssa, Kaavan XVa mukaista yhdistettä ei ensisijaisesti
eristetä, vaan dehydrohalogenoidaan suoraan, jolloin
35 emäksenä käytetään ensisijaisesti trietyyliamiinia.

Muut lähtöaineina käytettävät yhdisteet kuuluvat sinänsä tunnettuihin aineluokkiin. Kauempana alla seuraavat esimerkit sisältävät yksityiskohtaisia tietoja, jotka liittyvät kaikkien lähtöaineiden valmistukseen. Kuten jo
5 alussa on mainittu, kaavan I mukaiset yhdisteet omaavat arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niillä ilmenee erityisesti selväpiirteisiä lihaksia rentouttavia, sedatiivis-hypnoottisia, kouristuksia estäviä ja/tai tuskaisuutta lievittäviä ominaisuuksia, ja niiden toksisuus on
10 vain vähäistä. Nämä ominaisuudet ovat osoitettavissa esimerkiksi seuraavassa yleisesti hyväksytyn antipentetratsoli-kokeen avulla.

Tässä eläinkokeessa naarasrotille annetaan tutkittavaa yhdistettä suun kautta tai laskimoon ja 30 minuuttia myöhemmin 120 mg/kg pentetratsolia vatsaontelon sisäisesti, joka suojaamattomilla koe-eläimillä aiheuttaa
15 1-4 minuutin kuluttua injektoinnista kumarakouristusta ja etu- ja/tai takaraajojen yhtäjaksoisia kouristusojenteluja. Koeaineen annosta kohden käytetään 10 koe-eläintä.
20 Suojan saaneiden koe-eläinten laskemisen jälkeen ilmoitetaan ED_{50} -arvo probit-menetelmällä. ED_{50} on annos, joka antaa suojan 50 %:lle koe-eläimistä pentetratsolilla aiheutettuja kouristusmaisia kohtauksia vastaan. Seuraavassa taulukossa ovat koottuina tulokset, jotka on saatu
25 edellä kuvatussa kokeessa yleiskaavan I määrittelemää yhdisteluokkaa edustavilla yhdisteillä. Taulukko sisältää lisäksi tiedot eräiden näiden yhdisteiden akuutista toksisuudesta (DL_{50}) arvoina mg/kg kerran suun kautta hiirille annettaessa.

Taulukko

	Yhdiste	ED ₅₀ mg/kg p.o.	DL ₅₀ mg/kg p.o.
5	A	2,6	>5000
	B	5,4	>5000
	C	15,9	-
	D	1,2	>5000
	E	3,5	625
10	F	2,8	5000
	G	0,12	2500
	H	1,3	>3000
	I	5,9	>5000
	K	0,56	>5000
15	L	0,22	>5000
	M	5,0	5000
	N	0,97	625
	O	0,49	5000
	P	0,31	>5000
20	Q	3,1	>5000
	R	0,17	1250
	S	0,87	5000
	T	3,8	>5000
	U	2,7	>5000
25	V	0,13	>5000
	W	0,51	>3000
	X	1,1	5000
	Y	0,41	5000

- 30 A = 10-kloori-6,7-dihydro-N-(2-metoksietyyli)-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsiini-1-karboksiamidi
 B = 1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-piperidinoli

- C = (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)metyyli-4-morfoliinikarboksylaatti
- D = 4-[(6,7-dihydro-4-oksi-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2,6-dimetyylimorfoliini
- 5 E = (S)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli
- F = (S)-2-metoksimetyyli-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini
- 10 G = 1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksipyrrolidiini
- H = (S)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[2,3-a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli
- I = cis-4-[(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-2,6-dimetyylimorfoliini
- 15 K = 1-(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)-4-metoksipiperidiini
- L = 1-[(10-kloori-3-fenyyli-4-okso-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-metoksipiperidiini
- 20 M = N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksiamidi
- N = N-(2-metoksietyyli)-N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karoksiamidi
- O = (R)-2-(metoksimetyyli)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini
- 25 P = 1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksipyrrolidiini
- Q = 1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-etoksipyrrolidiini
- 30 R = (R)-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini
- S = (S)-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini

T = (S)-1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini

5 U = 1-[(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-3-metoksipyrrolidiini

V = 3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli)atsetidiini

W = (R)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli

10 X = (S)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini

Y = (R)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini

15 Kaavan I mukaisille yhdisteille ja kaavan I mu-
kaisten yhdisteiden, joissa on emäksinen substituentti,
farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloille
voi löytyä käyttöä lääkeaineina, esim. farmaseuttisten
preparaattien muodossa. Farmaseuttisia valmisteita voi-
daan antaa suun kautta, esim. tabletteina, lakkatablet-
20 teina, lääkerakeina, kova- ja pehmeägelatiinikapseleina,
liuoksina, emulsioina tai suspensioina. Anto voi kuiten-
kin tapahtua myös peräaukon kautta, esimerkiksi peräpuik-
kojen muodossa, tai parenteraalisesti, esim. injektio-
liuosten muodossa.

25 Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi kek-
sinnön mukaisia tuotteita voidaan yhdistellä farmaseutti-
sesti neutraalien, epäorgaanisten tai orgaanisten kanta-
jien kanssa. Tablettien, lakkatablettien, lääkerakeiden
ja kovagelatiinikapselien valmistamiseksi sellaisina kan-
30 tajina voidaan käyttää esimerkiksi laktoosia, maissitärk-
kelystä tai sen johdannaisia, talkkia, steariinihappoa
tai sen suoloja ja näiden kaltaisia aineita. Pehmeisiin
gelatiinikapseleihin soveltuvat kantajiksi esimerkiksi
kasvisöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja nestemäiset
35 polyolit ja niiden kaltaiset aineet. Vaikutusaineen laa-

dusta riippuen pehmeissä gelatiinikapseleissa ei kuitenkaan välttämättä tarvita lainkaan kantajaa. Liuosten ja siirappien valmistamiseen soveltuvat kantajiksi esimerkiksi vesi, polyolit, sakkaroosi, inverttisokeri, glukoo-
5 si ja näiden kaltaiset aineet. Injektioliuoksiin soveltuvat kantajiksi esimerkiksi vesi, alkoholit, polyolit, glyseriini, kasvisöljyt ja näiden kaltaiset aineet. Peräpuikkoihin soveltuvat kantajiksi esimerkiksi luonnon öljyt tai kovetetut öljyt, vahat, rasvat, puolinestemäiset
10 tai nestemäiset polyolit ja näiden kaltaiset aineet. Farmaseuttiset valmisteet voivat tämän ohella sisältää vielä säilytysaineita, liukenemista välittäviä aineita, stabilointiaineita, kostutusaineita, emulgointiaineita, makeutusaineita, väriaineita, hajusteita, suoloja osmoottisen
15 paineen muuttamiseksi, puskureita, pinnoiteaineita tai antioksidantteja, ne voivat sisältää myös muitakin terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Keksinnön mukaisia tuotteita voidaan, kuten jo on mainittu, käyttää torjuttaessa tai suojauduttaessa sairauksilta, erityisesti torjuttaessa kouristus- ja tuskatiloja, samoin kuin lääkeaineiden valmistamiseen, joilla on lihaksia rentouttavia, sedatiivis-hypnoottisia, kouristuksia ja/tai tuskaa lievittäviä ominaisuuksia. Annostusta voidaan tällöin vaihdella laajoissa rajoissa ja on
25 luonnollisesti sovitettava kussakin yksityistapauksessa yksilöllisten olosuhteiden mukaiseksi. Oraalisesti annettaessa päivittäin annos on välillä noin 1 mg - noin 100 mg.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on selventää lähemmin tätä keksintöä. Niiden ei kuitenkaan katsota millään tavalla rajoittavan sen piiriä. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

5 aa) Menetelmä A: Liuokseen, jossa on 23,3 g 4,5-dihydro-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{c}$ 7-pyridiini-7(6H)-tionia 530 ml:ssa kloroformia lisätään sekoittaen tiputtamalla 29,4 g α -bromifenyylietikkahappokloridia, jolloin huolehditaan siitä, että lämpötila ei kohoa yli 25^o:een. 30 minuutin kuluttua lisätään 25,45 g trietyyliamiinia ja sekoitetaan vielä 3 tuntia. Seos laimennetaan vedellä, orgaaninen faasi erotetaan, pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, 10 kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä (eluointiaine tolueeni/etanoli-seos 95:5). Saadaan 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo/ $\bar{3}$,2- $\bar{a}$ 7-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{c}$ 7-pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 225^o (hajoten) (dioksaani/asetonitriili - seoksesta). 15

Menetelmä B: Liuokseen, jossa on 26,35 g 4,5-dihydro-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{c}$ 7-pyridiini-7(6H)-tionia 140 ml:ssa dimetyyli-formamidia, lisätään sekoittaen 28,6 g 1-fenyyli-2,2-disyaani-oksiraania, jolloin liuos värjäytyy heti syvän punaiseksi. 16 tunnin kuluttua kiteinen sakka suodatetaan erilleen ja pestään etikkaesterillä. Saadaan 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo/ $\bar{3}$,2- $\bar{a}$ 7-pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 208-209^o. 20

Samalla tavalla saadaan:

25 ab) 4,5-dihydrotieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{c}$ 7-pyridiini-7(6H)-tionista ja 1-(o-kloorifenyyli)-2,2-disyaani-oksiraanista 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(o-kloorifenyyli)-tiatsolo/ $\bar{3}$,2- $\bar{a}$ 7-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{c}$ 7-pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 174-175^o (dioksaania/asetonitriili-seoksesta);

30 ac) 4,5-dihydrotieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{c}$ 7-pyridiini-7(6H)-tionista ja 1-(m-kloorifenyyli)-2,2-disyaani-oksiraanista 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(m-kloorifenyyli)-tiatsolo/ $\bar{3}$,2- $\bar{a}$ 7-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{c}$ 7-pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka som on 179-181^o;

ad) 4,5-dihydrotieno[2,3-c]pyridiini-7(6H)-tionista ja 1-(p-kloorifenyyli)-2,2-disyaani-oksiraanista 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(p-kloorifenyyli)-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 215° (hajoten);

ae) 4,5-dihydrotieno[2,3-c]pyridiini-7(6H)-tionista ja 1-(m-fluorifenyyli)-2,2-disyaani-oksiraanista 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(m-fluorifenyyli)-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridiniumhydroksia (sisäistä suolaa);

af) 6,7-dihydrotieno[3,2-c]pyridiini-7(6H)-tionista 1-fenyyli-2,2-disyaani-oksiraanin kanssa 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo[3,2-a]tieno[3,2-c]pyridiniumhydroksia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 198-202° (hajoten);

ag) piperidiini-2-tionista ja 1-(p-kloorifenyyli)-2,2-disyaani-oksiraanista 5,6,7,8-tetrahydro-3-hydroksi-2-(p-kloorifenyyli)-tiatsolo[3,2-c]pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa) amorfisena kiinteänä aineena.

ba) Suspensioon, jossa on 31,65 g 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa) 770 ml:ssa tolueenia ja 10,94 g propioli-happo-metyyliesteriä, lämmitetään kiehattaen reaktion päättymiseen asti, reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä tolueeni/etikkahappoetyyliesteri-seoksella (9:1). Saadaan 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksylihappo-metyyliesteriä keltaisina kiteinä, joiden sp. on 116° (etikkahappoetyyliesteristä).

Samalla tavalla saadaan:

bb) 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridiniumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propioli-happoetyyliesteristä 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksylihappoetyyliesteriä, jonka sp. on 126-127° (etanolistä);

bc) 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(o-kloorifenyyli)-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridiniumhydroksidista sisäisestä suolasta) ja propiolihappometyyliesteristä 8-(o-kloorifenyyli)4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 142,5-143,5° (etikkahappometyyliesteristä);

bd) 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(m-kloorifenyyli)-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridiniumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propiolihappometyyliesteristä 8-(m-kloorifenyyli)-4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 133-134° (asetonitriilistä);

be) 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(p-kloorifenyyli)-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridiniumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propiolihappometyyliesteristä 8-(p-kloorifenyyli)4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 174-175,5° (etikkahappometyyliesteristä);

bf) 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(m-fluorifenyyli)-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridiniumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propiolihappometyyliesteristä 8-(m-fluorifenyyli)4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 132-134° (etikkahappometyyliesteri/di-isopropyylieetteri-seoksesta);

bg) 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenylitiatsolo[3,2-a]tieno[3,2-c]pyridiniumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propiolihappometyyliesteristä 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[3,2-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 172,5-177° (etikkahappometyyliesteristä);

bh) 5,6,7,8-tetrahydro-3-hydroksi-2-(p-kloorifenyyli)-tiatsolo[3,2-a]pyridiniumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propiolihappometyyliesteristä metyyli-3-(p-kloorifenyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-4-okso-4H-kinolitsiini-1-karboksylaattia, jonka sp. on 132-133°.

Esimerkki 2

aa) Liuokseen, jossa on 0,4 g natriumhydroksidia
70 ml:ssa metanolia, lisätään 2,53 g 4,5-dihydro-7-okso-8-
fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappo-
5 metyyliesteriä ja seosta lämmitetään kiehattaen kunnes
sappuoituminen on päättynyt. Sen jälkeen kun liuotin on haih-
dutettu pois vakuuissa, jäännös liuotetaan veteen ja uute-
taan kloroformilla. Vesifaasia käsitellään aktiivihiilen
kanssa ja sitten tehdään happameksi 1-norm. suolahapolla,
10 jolloin saostuu erilleen puhdasta 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyy-
li-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappoa, jonka
sp. on 210-210,5° (hajoten).

Samalla tavalla saadaan:

15 ab) 8-(m-fluorifenyyli)-4,5-dihydro-7-okso-7H-
tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteris-
tä 8-(m-fluorifenyyli)-4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno[2,3-a]-
kinolitsiini-10-karboksyylihappoa, jonka sp. on 233-235°;

20 ac) metyyli-4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno
[3,2-a]kinolitsiini-10-karboksylaattia 4,5-dihydro-7-okso-
8-fenyyli-7H-tieno[3,2-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappoa,
jonka sp. on 244-247° (hajoten).

7,5 ml:aan tionyylikloridia lisätään sekoittaen
annoksittain 2,5 g 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
25 [2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihappoa, seosta sekoite-
taan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, ylimääräinen tio-
nyylikloridi poistetaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan
25 ml:aan tolueenia. Lisätään sekoittaen 1 ml trietyyliamii-
nia ja sitten lisätään 0,9 ml 2-dimetyyliaminoetyyliamiinia.
30 Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa,
sitten lisätään kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesi-
liuosta ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaa-
ninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan
kuiviin. Saadusta aineesta valmistetaan suolahapon metanoli-
35 liuoksen avulla hydrokloridia. Kiteyttämällä uudelleen me-
tanoli/dietyylieetteri-seoksesta saadaan N-[2-(dimetyyli-

amino)etyyli-4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksiamidi-hydrokloridia keltaisi-
na kiteinä, joiden sp. on 260-261°.

Samalla tavalla saadaan:

5 bb) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kino-
litsiini-10-karboksyylihaposta ja 2-dimetyyliaminoetanolis-
ta 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-
10-karboksyylihapo-2-(dimetyyliamino)etyyliesteri-hydroklo-
ridia, jonka sp. on 206-207° (etanoli/dietyylieetteriseok-
10 sesta);

 bc) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]ki-
nolitsiini-10-karboksyylihaposta ja piperidiini-4-karboksyy-
lihapoetyyliesteristä 1-[4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-
7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli-7-karbonyyli-4-piperidiini-
15 karboksyylihapo-etyyliesteriä amorfinsena aineena;

 bd) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]-
kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 1-metyylipiperatsii-
nista 1-asetyyli-4-[4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
[2,3-a]kinolitsin-10-yyli-7-karbonyyli-7-piperatsiinia, jonka
20 sp. on 226-227° (dioksaanista);

 be) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]-
kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 1-metyylipiperatsii-
nista 1-[4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]-
kinolitsin-10-yyli-7-karbonyyli-4-metyylipiperatsiinihydro-
25 kloridia, jonka sp. on 280° (metanoli/dietyylieetteri-se-
oksesta);

 bf) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]-
kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja morfoliinista 4-[4,5-
dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)-
30 karbonyyli-7-morfoliinia, jonka sp. on 212-214° (dioksaani/
dietyylieetteri-seoksesta);

 bg) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]-
kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 4-hydroksipiperidii-
nistä 1-[4,5-dihydro-8-fenyyli-7-okso-7H-tieno[2,3-a]kino-
35 litsin-10-yyli-7-karbonyyli-4-piperidinolia, jonka sp. on
140-142° (asetonitriili/dietyylieetteri-seoksesta);

bh) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja piperatsiinista 1-/ $\bar{7}$ (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -piperatsiini-hydrokloridia, jonka sp. on 260-271 $^{\circ}$ (etanoli/dietyylieetteristä);

bi) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 1,1-dietyyliaminoetyyliamiinista N-/ $\bar{2}$ -(dietyyliamino)etyyli $\bar{7}$ -4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidi-hydrokloridia amorfisena aineena;

bj) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja tiomorfoliinista 4-/ $\bar{7}$ (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -tetrahydro-2H-1,4-diatsiinia, jonka sp. on 224-226 $^{\circ}$ (etanoli/dietyylieetteri-seoksesta);

bk) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 2-metyyliaminoetanolistista 4,5-dihydro-N-(2-hydroksietyyli)N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 208-210 $^{\circ}$ (asetonitriilistä);

bl) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja glysiinietyyliesteristä N-/ $\bar{7}$ (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ glysiini-etyyliesteriä, jonka sp. on 211-213 $^{\circ}$ (etikkahappoetyyliesteri/dietyylieetteri-seoksesta);

bm) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 3-dimetyyliamino-1-propyyliamiinista N-/ $\bar{3}$ -(dimetyyliamino)propyyli $\bar{7}$ -4,5-dihydro-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidi-hydrokloridia, jonka sp. on 261-262 $^{\circ}$ (metanoli/dietyylieetteri-seoksesta);

bn) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 2-aminoetanolsita 4,5-dihydro-N-(2-hydroksietyyli)-8-fenyyli-7-okso-7H-tieno-/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 228-230 $^{\circ}$ (kloroformi/heksaani-seoksesta);

bo) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyyliahaposta ja väkevästä ammonia-kin vesiliuoksesta 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 281-281,5⁰ (etanolista);

bp) 4,5-dihydro-7-okso-8-(m-fluorifenyyli)-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyyliahaposta ja morfoliinista 4-/ $\bar{7}$ 8-(m-fluorifenyyli)-4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsin-10-yyli $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ morfoliinia, jonka sp. on 213-214⁰ (metanolista);

bq) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{3}$,2-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyyliahaposta ja 2-aminoetanolista 4,5-dihydro-N-(2-hydroksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{3}$,2-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 202-204⁰ (kloroformi/heksaani-seoksesta);

br) 2-kloori-4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyyliahaposta ja morfoliinista 4-/(2-kloori-4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ morfoliinia, jonka sp. on 190-192⁰;

bs) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyyliahaposta ja cis-2,6-dimetyylimorfoliinista cis-4-/(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -2,6-dimetyylimorfoliinia, jonka sp. on 221-223⁰.

Esimerkki 3

a) Suspensioon, jossa on 2,0 g 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyyliahappoa ja 3,8 g N-metyyli-2-kloori-pyridiniumjodidia 12,5 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 7,1 ml tri-n-butyyliamiinia ja 6,1 ml isopropanolia, sekoitetaan 24 tuntia kiehuaen, reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kromatografioidaan tolueeni/etikkahappoetyyliesteri-seoksella (9:1) silikageelillä. Metanolista kiteyttämisen jälkeen saadaan puhdasta 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyyliahappo-isopropyyliesteriä, jonka sp. on 165,5-166⁰.

Samalla tavalla saadaan:

b) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta, N-metyyli-2-klooripyridiniumjodidista, tri-n-butyylimiinista ja bentsyylialkoholista
 5 4,5-dihydro-8-fenyyli-7-okso-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappo-bentsyyliesteriä, jonka sp. pn 159-160° (asetonitriilistä);

c) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylihaposta, N-metyyli-2-klooripyridiniumjodidista, tri-n-butyylimiinista ja dietyylimiinista
 10 N,N-dietyyli-4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 175-175,5° (isopropanolista);

d) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylihaposta, N-metyyli-2-klooripyridiniumjodidista, tri-n-butyylimiinista ja sykloheksyyliamiinista
 15 N-sykloheksyyli-4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 284-284,5° (dioksaanista).

20 Esimerkki 4

a) 67 ml:aan tionyylikloridia lisätään 10,82 g 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappoa, sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, ylimääräinen tionyylikloridi tislataan pois vakuumissa,
 25 saatu happokloridi liuotetaan 67 ml:aan tetrahydrofuraania ja tämä liuos tiputetaan noin 30 minuutin kuluessa suspensioon, jossa on 2,55 g natriumboorihydridiä 67 ml:ssa dimetyyliformamidia. 3 tunnin kuluttua seos tehdään ensin jäädyttämällä happameksi 2-norm. suolahapolla ja
 30 sitten kiehutetaan lyhyen ajan. Seos tehdään alkaliseksi 2-norm. natronlipeällä ja uutetaan kloroformi/metanoli-seoksella (9:1). Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä keittosuolan vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Metanolista uudelleen
 35 kiteyttämisen jälkeen saadaan puhdasta 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 199-200°C.

Samalla tavalla saadaan:

5 b) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
/ā7kinolitsiini-1-karboksyylilhaposta 6,7-dihydro-1-(hydroksi-
metyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ā7-kinolitsin-4-onia,
jonka sp. on 248-249°;

c) 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolit-
siini-1-karboksyylilhaposta 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-
fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsin-4-onia, jonka sp. on 175-177°;

10 d) 1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-
bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli/7-4-piperidiinikarbok-
syylilhaposta 1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-
4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli/7-4-piperidiinime-
tanolia, jonka sp. on 217-218°;

15 e) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-
karboksyylilhaposta 10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno-
/2,3-a7kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 209-216°.

Esimerkki 5

20 a) Suspensioon, jossa on 1,55 g 4,5-dihydro-10-
(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-7-
onia, 6,7 ml:ssa pyridiiniä, lisätään sekoittaen 3,35 ml
asetanhydridiä, jolloin noin 15 minuutin kuluttua saadaan
kirkasta liusota. Yön sekoittamisen jälkeen alas laskehti-
neet keltaiset kiteet suodatetaan erilleen ja pestään eette-
25 rillä. Suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa, ja jäännös
kiteytetään yhdessä edellä mainittujen keltaisten kiteiden
kanssa uudelleen metanolista. Saadaan puhdasta (4,5-dihyd-
ro-7-okso-8-fenyyli-tieno/2,3-a7kinolitsin-1-yyli)metyyli-
asetaatia, jonka sp. on 145-146°.

Samalla tavalla saadaan:

30 b) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-
kloori-4H-bentso/ā7kinolitsin-4-onista (10-kloori-6,7-
dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)me-
tyyliasetaatia, jonka sp. on 124-125°;

c) (S)-1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-2-pyrrolidiini-metanolista /7(S)-1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-2-pyrrolidinyyli7-metyyliasetaatia, jonka sp. on 134-136°;

d) 1-/(kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-4-piperidinolista 1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-4-piperidinyyliasetaatia, jonka sp. on 179-181°.

Esimerkki 6

6,8 g 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-7-onia suspendoidaan 220 ml:aan metyleenikloridia, lisätään 68 g ruunikiveä ja sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Epäorgaaninen aine suodetaan pois, ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään dioksaanista, jolloin saadaan puhdasta 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-karboksialdehydiä, jonka sp. on 212-212,5°.

Esimerkki 7

a) Suspensio, jossa on 275 mg natriumhydridiä mineraaliöljyssä (55 %) pestään kaksi kertaa n-pentaanilla. Sitten siihen lisätään 6,3 ml dimetyyliformamidia ja sen jälkeen 15 minuutin kuluessa tiputtamalla liuos, jossa on 1,3 g 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno-/2,3-a7kinolitsin-7-onia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Heti vedyn kehittymisen päätyttyä siihen lisätään 0,47 ml metyylijodidia, sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten lisätään jäädyttämällä vettä. Saostunut keltainen sakka pestään hyvin vedellä. Asetonitriilistä uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan puhdasta 4,5-dihydro-10-(metoksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 119,5-120,5°.

Samalla tavalla saadaan:

b) 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-7-onista ja etyylijodidista 4,5-

dihydro-10-(etoksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 140-141^o (etanolista);

c) 1-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onista ja 2-kloorietyyli-metyylieetteristä
 5 noin ekvivalenttisen kaliumjodidi-määrän läsnä ollessa
 10-/(2-metoksietoksi)-metyyli-7-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 106-107^o;

d) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsin-4-onista ja etyylijodidista
 10 10-kloori-6,7-dihydro-1-(etoksimetyyli)-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsin-4-onia, jonka sp. on 121-123^o.

Esimerkki 8

Suspensioon, jossa on 1,02 g 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onia
 15 11,5 ml:ssa tolueenia, lisätään muutama pisara trietyyliamiinia ja kolme kertaa kullakin kerralla 0,24 ml etyyliisosyanaattia, jolloin lisäysten jälkeen kullakin kerralla sekoitetaan noin 2 tuntia 85^o:ssa. Reaktion päätyttyä haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Kiteyttämällä jäännös uudelleen etanolista saadaan puhdasta (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli)metyylietyylikarbamaattia, jonka sp. on 136-137^o.
 20

Esimerkki 9

Suspensioon, jossa on 2,17 g 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onia
 25 56 ml:ssa metyleenikloridia, tiputetaan 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 0,92 ml triklooriasetyyli-isosyanaattia
 14 ml:ssa metyleenikloridia, 1,5 tunnin kuluttua haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös suspendoidaan eetteriin, minkä jälkeen suodatetaan ja pestään hyvin eetterillä. Lyhyen kuivauksen jälkeen saadut kiteet suspendoidaan 60 ml:aan tetrahydrofuraani/metanoli-seoksta (1:1), minkä jälkeen lisätään 1,91 g kaliumkarbonaattia 14 ml:ssa vettä ja sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun
 30 tuote on suodatettu erilleen, pesty vedellä ja kiteytetty uudelleen dioksaanista saadaan puhdasta (4,5-dihydroksi-7-
 35

okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli)-metyyli-karbamaattia, jonka sp. on 237-238^o.

Esimerkki 10

5 a) Kiehuvaan liuokseen, jossa on 0,34 g 4,5-dihydro-7-okso-8-(m-fluorifenyyli)-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappoa 5 ml:ssa tolueenia, tiputetaan 20 minuutin kuluessa 0,96 ml N,N-dimetyyliformamididi-t-butyyliaasetaa-
10 lia. Lämmitetään edelleen kiehuttaen 30 minututia, annetaan olla paikoillaan yön ajan huoneen lämpötilassa ja sitten pestään kerran vedellä, kaksi kertaa kyllästetyllä natriumvety-
15 karbonaatin vesiliuoksella ja kerran kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä ja saadaan
8-(m-fluorifenyyli)-4,5-dihydro-7-okso-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteriä, jonka sp. on 135-137^o.

Samalla tavalla saadaan:

20 b) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteriä, jonka sp. on 166,5-167,5^o (sykloheksaanista);

c) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{3}$,2-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-
25 7H-tieno/ $\bar{3}$,2-a $\bar{7}$ kinolitsiini-19-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteriä, jonka sp. on 200-202^o (etikkahappoetyyliesteristä);

30 d) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyylihaposta 2-kloori-5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-11-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteriä.

Esimerkki 11

35 Seosta, jossa on 2,0 g 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappoa ja 6,2 ml tioenyylikloridia, sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen ylimääräinen tioenyylikloridi tislataan pois

vakuumissa. Suurtyhjössä kuivattu jäännös liuotetaan 20 ml:aan tetrahydrofuraania. Tämä liuos tiputetaan sekoittaen hitaasti -78° :ssa metyyli-magnesiumbromidiliuokseen, joka on valmistettu, 168 mg:sta magnesiumia ja 0,9 ml:sta 65,5-%:tista metyylibromidin tetrahydrofuraaniliuosta. Reaktioseoksen lämmitettyä huoneen lämpötilaan sitä sekoitetaan yön ajan tässä lämpötilassa, sitten tehdään happameksi jäädyttämällä 0,1-norm. suolahapolla ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään 10-%:sella kaliumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kyllästetyllä keittosuolan vesiliuoksella. Kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja kromatografoidaan sykloheksaani/dioksaani-seoksella (2:1) silikageelillä. Kiteyttämällä uudelleen isopropanolista saadaan puhdasta 10-asetyyli-4,5-dihydro-8-fenyyli-7H-tieno- $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 149-149,5 $^{\circ}$.

Esimerkki 12

Liuosta, jossa on 0,303 g 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-(m-fluorifenyyli)tiatsolo $\bar{3}$,2-a $\bar{7}$ tieno $\bar{2}$,3-c $\bar{7}$ pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa) ja 0,145 ml 3-butin-2-onia 5 ml:ssa tolueenia, lämmitetään tunnin ajan kiehattaen. Liuotin haihdutetaan pois vakuumissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä tolueeni/etikkahappoetyyliesteri-seoksella (1:1). Etanolista uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan 10-asetyyli-4,5-dihydro-8-(m-fluorifenyyli)-7H-tieno $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 109-110 $^{\circ}$.

Esimerkki 13

a) Liuosta, jossa on 0,1 g 1- $\bar{4}$,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ -4-piperidiini-karboksyylihappoetyyliesteriä ja 0,016 g natriumhydroksidia 2 ml:ssa etanolia, lämmitetään kiehattaen 3 tuntia. Sitten haihdutetaan kuiviin vakuumissa, jäännös liuotetaan veteen ja uutetaan kloroformilla. Vesifaasi tehdään happameksi 3-norm. suolahapolla ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja saadaan raakaa 1- $\bar{4}$,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-yieno $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ -4-piperidiinikarboksyylihappoa.

b) 9 ml:aan tionyylikloridia lisätään sekoittaen annoksittain 3 g 1- $\overline{7}$ 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- $\overline{2}$,3-a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli $\overline{7}$ karbonyyli $\overline{7}$ -4-piperidiinikarboksylihappoa. Seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi poistetaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan tolueenia. Siihen lisätään sekoittaen 4,8 ml trietyyliamiinia ja sen jälkeen lisätään 4,13 ml 15-%:tista etyyliamiinin tolueeniliuosta. Reaktioseosta sekoitetaan 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten lisätään vettä ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä ja saatu tuote kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/dietyylieetteri-seoksesta. Saadaan N-etyyli-1- $\overline{7}$ 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2}$,3-a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli $\overline{7}$ karbonyyli $\overline{7}$ -4-piperidiinikarboksiamidia, jonka sp. on 134-135°.

Esimerkki 14

Liuokseen, jossa on 1,0 g 4,5-dihydro-N-(2-hydroksietyyli)-8-fenyyli-7-okso-7H-tieno $\overline{2}$,3-a $\overline{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia 27 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0,94 g atsodikarboksylihappo-dietyyliesteriä ja 0,71 g triifenyylifosfiinia, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 24 tuntia. Sitten haihdutetaan kuiviin vakuumissa, jäänökseen lisätään vettä ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä asetonitriili/dietyylieetteriseoksella (2:3). Kiteyttämällä uudelleen dioksaanista saadaan 4,5-dihydro-10-(2-oksatsolin-2-yyli)-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2}$,3-a $\overline{7}$ kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 211-212°.

Esimerkki 15

a) 6,4 g 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyliatsololo $\overline{3}$,2-a $\overline{7}$ tieno $\overline{2}$,3-c/pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa) suspendoidaan 225 ml:aan tolueenia, minkä jälkeen lisätään 1,75 ml akryylinitriiliä ja lämmitetään kiehattaen yön ajan.

Jäähdyttämisen jälkeen saostunut tuote suodatetaan erilleen ja pestään tolueenilla. Kiteyttämällä uudelleen asetonitriilistä saadaan puhdasta 4,5,7,8,9,10-heksahydro-7-okso-8-fenyyli-8,10a-epitio-10aH-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{a}$ 7kinolitsiini-10-karbonitriiliä, jonka sp. on 228-229^o.

b) 2,35 g 4,5,7,8,9,10-heksahydro-7-okso-8-fenyyli-8,10a-epitio-10aH-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{a}$ 7kinolitsiini-10-karbonitriiliä lisätään juuri valmistettuun natriummetylaattiliuokseen (valmistettu 178 mg:sta natriumia ja 10 ml:sta metanolia).
Lämmitetään kiehua 2 tuntia, jolloin ensin syntyy kirkas liuos, josta sitten saostuu keltaista tuotetta. Jäähdyttämisen jälkeen saostunut 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{a}$ 7kinolitsiinikarbonitriili suodatetaan erilleen, pestään metanolilla ja kiteytetään uudelleen etanoli/dioksaani-seoksesta. Tuotteen sp, on 189-189,5^o.

Esimerkki 16

Liuokseen, jossa on 1,5 g 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{a}$ 7kinolitsiini-10-karbonitriiliä 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 20 ml 1-mol. BH₃/tetrahydrofuraaniliuosta ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa kunnes reaktio on tapahtunut täydellisesti. Sitten tehdään varovaisesti happameksi jäällä jäähdyttäen 2-norm. suolahapolla, lämmitetään lyhyesti kiehuvaan ja tehdään alkaliseksi 2-norm. natronlipeällä. Tetrahydrofuraani poistetaan vakuuissa, ja vesipitoinen jäännös uutetaan kloroformilla. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografioidaan kloroformi/metanoli-seoksella (19:1) silikageelillä. Suolahapon metanoliliuoksella käsittelyn jälkeen saadaan puhdasta 10-(aminometyyli)-4,5-dihydro-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3- $\bar{a}$ 7kinolitsin-7-oni-hydrokloridia, jonka sp. on 254-255^o.

Esimerkki 17

a) 4,27 g 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyridiini-3-karboxy-
3,2-a⁷tieno/2,3-c⁷pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa)
suspendoidaan 50 ml:aan tolueenia. Lisätään 1,32 g nitroety-
5 leeniä, sekoitetaan ensin huoneen lämpötilassa, lämmitetään
tunnin kuluttua lyhyen aikaa 60^o:ssa, haihdutetaan kuiviin
vakuumissa ja jäännös kromatografoidaan tolueeni/etikka-
happoetyyliesterillä (9:1) silikageelillä. Kiteyttämällä
asetonitriilistä saadaan puhdasta 4,5,9,10-tetrahydro-10-
10 nitro-8-fenyyli-8,10-epitio-10aH-tieno/2,3-a⁷kinolitsin-7
(8H)-onia, jonka sp. on 192-196^o.

b) Seos, jossa on 1,58 g 4,5,9,10-tetrahydro-10-nitro-
8-fenyyli-8,10a-epitio-10aH-tieno/2,3-a⁷kinolitsin-7(8H)-
onia ja 2 ekvivalenttia natriummetylaattia 30 ml:ssa metano-
15 lia, lämmitetään hitaasti. Reaktion päätyttyä lämmitetään
vielä 2 tuntia kiehua, minkä jälkeen liuotin tislataan
pois ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä tolueeni/
asetoniseoksella (9:1). Saadaan 4,5-dihydro-10-nitro-8-
fenyyli-7H-tieno/2,3-a⁷kinolitsin-7-onia, jonka sp. on
20 186-189^o (asetonitriilistä) ja myöhempänä fraktiona 10-
amino-4,5-dihydro-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a⁷kinolitsin-7-
onia, jonka sp. on 180,5-181,5^o (tolueenista).

Esimerkki 18

3,2 g 4,5,9,10-tetrahydro-10-nitro-8-fenyyli-
25 8,10a-epitio-10aH-tieno/2,3-a⁷kinolitsin-7(8H)-onia sus-
pendoidaan 300 ml:aan metanolia. Lisätään sekoittaen liuos,
jossa on natriummetylaattia metanolissa (valmistettu
4,46 grammasta natriumia ja 5 ml:sta metanolia) ja sen jäl-
keen liuos, jossa on 14 g natriumsulfidia 40 ml:ssa meta-
30 nolia, jolloin syntyy tumma liuos, jota pidetään 4 tuntia
60^o:ssa. Sen jälkeen kun metanoli on tislattu pois vakuumis-
sa, jäännös liuotetaan veteen. Uutetaan kloroformilla ja
orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesi-
liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatil-
35 la, haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja tuote kromatografioi-
daan silikageelillä tolueeni/asetoni-seoksella (9:1). Saadaan

10-amino-4,5-dihydro-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 180,5-181,5° (tolueenista).

Esimerkki 19

5 Liuokseen, jossa on 0,78 g 10-amino-4,5-dihydro-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-7-onia 16 ml:ssa asetonia, lisätään 1,84 g jauhettua kaliumkarbonaattia ja 1,26 ml kloorimuuraishaishappo-etyyliesteriä ja lämmitetään kiehattaen 3 tuntia. Liukenematon epäorgaaninen aines suodatetaan pois ja pestään asetonilla. Suodos haihdutetaan
10 kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan kloroformiin, pestään vedellä ja kyllästetyllä keittosuolan vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja kromatografoidaan silikageelillä tolueeni/asetoni-seoksella (19:1). Saadaan 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
15 /2,3-a7kinolitsiini-10-di(etyylikarbamaattia), jonka sp. on 180,5-181,5° (etanolista) ja myöhempänä fraktiona 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-etyylikarbamaattia, jonka sp. on 212-213° (tolueenista).

Esimerkki 20

20 Seosta, jossa on 0,48 g 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-karboksyylihappoa ja 1,5 ml tionyylikloridia, sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi poistetaan vakuuissa. Saatua keltaista, kiteistä happokloridia kuivataan yön ajan suurtyhjössä. Tämä liuotetaan
25 sitten 1,5 ml:aan dioksaania. Lisätään 0,3 ml trimetyylisilyyliatsidia ja sekoitetaan 3 tuntia 80°:ssa. Sitten lisätään 2,5 ml etanolia, minkä jälkeen sekoitetaan 4 tuntia 85°:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, ja
30 järeille jäänyt jäännös kromatografoidaan silikageelillä tolueeni/asetoniseoksella (9:1). Kiteyttämällä tolueenista saadaan 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-etyylikarbamaattia, jonka sp. on 212-213°.

Esimerkki 21

1,61 grammasta 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappoa ja 5 ml:sta tio-
nyylikloridia valmistetaan vastaavaa happokloridia, nimit-
5 täin esimerkissä 20 esitettyjen ohjeiden mukaisesti. Tämä
liuotetaan 10 ml:aan tetrahydrofuraania, siihen lisätään
tiputtamalla 0-5 $^{\circ}$:ssa diatsometaanin eetteriliuosta yli-
määrin ja reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpö-
tilassa. Saostunut diatsoketoni suodatetaan erilleen, pes-
10 tään hyvin eetterillä ja suspendoidaan 33 ml:aan metanolia.
Lisätään 2 spaatelinkärjellistä vastavalmistettua hopeaoksi-
dia ja lämmitetään 3 tuntia kiehua, jolloin koko diatso-
ketonimäärä liukenee. Hopeaoksidin erottamisen jälkeen haih-
dutetaan kuiviin, ja jäännös kromatografoidaan silikagee-
15 lillä tolueeni/etikkahappoetyyliesteri-seoksella (9:1).
Kiteytettäessä metanolista saadaan puhdasta 4,5-sihydro-7-
okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-etikkahappo-
metyyliesteriä, jonka sp. on 147,5-148 $^{\circ}$.

Esimerkki 22

20 a) 0,646 g 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappoa liuotetaan
20 ml:aan tetrahydrofuraania, -15 $^{\circ}$:ssa lisätään 0,4 ml
10-molaarista boraani/metyylisulfidin tetrahydrofuraaniliuos-
ta, annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja sen jälkeen läm-
25 mitetään kiehua 2 tuntia. Huoneen lämpötilaan jäädyttä-
misen jälkeen reaktioseokseen lisätään metanolia ja haihdute-
taan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä lämmitetään 2-norm.suola-
hapossa lyhyen ajan kiehua ja uutetaan kloroformilla.
Orgaaniset uutteen pestään kyllästetyllä natriumvetykarbo-
30 naatin vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja
haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Etikkahappoetyyliesteri/
dietyylieetteri-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen
saadaan puhdasta 4,5-dihydro-10-metyyli-8-fenyyli-7H-
tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 80,5-81 $^{\circ}$.

Samalla tavalla saadaan:

b) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{3},2-\underline{a}\bar{7}$ -kinolitsiini-10-karboksyylilhaposta ja boraani/metyylisulfidista 4,5-dihydro-10-metyyli-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{3},2-\underline{a}\bar{7}$ -kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 130-136°;

c) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\underline{a}\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyylilhaposta ja boraani/metyylisulfidista 10-kloori-6,7-dihydro-1-metyyli-3-fenyyli-4H-bentso/ $\underline{a}\bar{7}$ kinolitsin-4-onia, jonka sp. on 151-153°.

10 Esimerkki 23

Seosta, jossa on 2,85 g 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyliatsolo/ $\bar{3},2-\underline{a}\bar{7}$ tieno/ $\bar{2},3-\underline{c}\bar{7}$ pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa) ja 1,45 ml fenyyllivinyylisulfoksidia 100 ml:ssa ksyleeniä, lämmitetään kiehuaen yön ajan, minkä jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja saatu jäännös kromatografoidaan silikageelillä tolueni/etikkahappoetyyliesteriseoksella (9:1). Saadaan 4,5-dihydro-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2},3-\underline{a}\bar{7}$ kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 133-134° (etikkahappoetyyliesteristä).

20 Esimerkki 24

a) Liuos, jossa on 0,71 ml 2-(dietyyliamino)etyyliamiinia 5 ml:ssa dietyylieetteriä, tehdään jäällä jäähdyttämisen happameksi suolahapon eetteriliuoksella. Haihdutetaan kuiviin vakuuissa, saatu hydrokloridi liuotetaan 5 ml:aan metnaolia ja lisätään 307,4 mg 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2},3-\underline{a}\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksialdehydiä ja 62,8 mg natriumsyaaniboorihydridiä, jolloin jonkin ajan kuluttua syntyy kirkas liuos. Yön sekoittamisen jälkeen haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännöstä lämmitetään lyhyen ajan 2-norm. suolahapossa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioliuos tehdään alkaliseksi 2-norm. natronlipeällä ja uutetaan kolme kertaa kloroformilla. Orgaaninen uute pestään kylästätyllä kiettosuolan vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan etanoliin ja sen jälkeen dihydrokloridi saostetaan suolahapon etanoliliuoksella. Kiteyttämällä

uudelleen jääetikasta saadaan 10- $\overline{777}$ -(dietyyliamino)etyyli $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ metyyli $\overline{7}$ -4,5-dihydro-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsin-7-oni-dihydrokloridia, jonka sp. on 230-231⁰.

Samalla tavalla saadaan:

- 5 b) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsiini-10-karboksialdehydistä ja 2-aminoetanoli-hydrokloridista 4,5-dihydro-10- $\overline{77}$ (2-hydroksietyyli)amino $\overline{7}$ metyyli $\overline{7}$ -8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsin-7-oni-hydrokloridia, jonka sp. on 229-229,5⁰ (metanolista):
- 10 c) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsiini-10-karboksialdehydistä ja glysiinietyyliesteri-hydrokloridista N- $\overline{7}$ (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsin-10-yyli)metyyli $\overline{7}$ glysiinietyyliesteri-hydrokloridia, jonka sp. on 158,5-160⁰ (dioksaanista);
- 15 d) 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsiini-10-karboksialdehydistä ja morfoliinista 4,5-dihydro-10-(morfoliinometyyli)-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsin-7-oni-hydrokloridia, jonka sp. on 220-226⁰ (isopropanolista).

20 Esimerkki 25

- 1,8 g 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä liuotetaan 32 ml:aan kloroformia, minkä jälkeen lisätään 0⁰:ssa 0,55 ml bromia 1 ml:ssa kloroformia ja sekoitetaan yön ajan huoneen
- 25 lämpötilassa. Sen jälkeen kun on pesty 2-norm. natronlipeällä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivattu magnesiumsulfaatilla ja haidutettu kuiviin, jäännös kromatografioidaan silikageelillä tolueeni/etikkahappoetyyliesteri-seoksella (4:1). Saadaan puhdasta 2-bromi-4,5-dihydro-
- 30 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2,3-a7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 170,5-171⁰ (isopropanolissta).

Esimerkki 26

Liuosta, jossa on 1 g 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyylitiatsolo[3,2-a]tieno[3,2-c]pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa) ja 0,23 g 3-butin-2-onia 10 ml:ssa to-
5 lueenia, sekoitetaan 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä tolueeni/etikkahappoetyyliesteri-seoksella (9:1). Saadaan puhdasta 10-asetyyli-4,5-dihydro-8-fenyyl-7H-tieno[3,2-a]kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 181-182°
10 (etikkahappoetyyliesteristä).

Esimerkki 27

a) Seosta, jossa on 20 g 6,7-dihydro-4-metyyli-tieno[3,2-c]pyridiiniä ja 19,8 g 2-metyleenifenyylietikkahappo-meyyliesteriä, lämmitetään argon-atmosfäärin suojajama-
15 mana 2 tuntia 80°:ssa ja sen jälkeen 48 tuntia 110°:ssa. Jäähdytettyyn reaktioseokseen lisätään metanolia ja tuotteen annetaan kiteytyä. Saadaan 4,5,8,9-tetrahydro-8-fenyyl-7H-tieno[3,2-a]kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 159-161°.

b) Liuosta, jossa on 3 g 4,5,8,9-tetrahydro-8-fenyyl-7H-tieno[3,2-a]kinolitsin-7-onia 30 ml:ssa tolueenia, lisätään 1,85 g mangaanidioksidia ja lämmitetään kiehattaen
20 3 päivää. Sitten lisätään vielä 1 g mangaanidioksidia ja lämmitetään kiehattaen yön ajan. Sitten suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä asetonitriilillä. Saatua tuote kiteytetään uudelleen tolueenista. Saadaan 4,5-dihydro-8-fenyyl-7H-tieno[3,2-a]kinolitsin-7-onia, jonka sp. on 187-189°.
25

Esimerkki 28

aa) Menetelmä A: 23,65 g 3,4-dihydroisokinoliini-1-(2H)-tionia liuotetaan 750 ml:aan kloroformia, minkä jälkeen lisätään huoneen lämpötilassa jäähdyttäen ensin 54 g
30 α-bromifenyyliasetyylikloridia ja 90 minuutin kuluttua 53 ml trietyyliamiinia ja sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saadaan 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyylitiatsolo[2,3-a]isokinoliniumhydroksidia
35

(sisäistä suolaa), jonka sp. on 210° (hajoten) (asetonitriili/dioksaani-seoksesta).

5 ab) Menetelmä B: Seosta, jossa on 2,96 g 7-kloori-3,4-dihydroisokinoliini-1(2H)-tionia ja 3,7 g 1-(p-kloorifenyyli)-2,2-dodyaanioksiraania 60 ml:ssa asetonia, sekoitetaan yön ajan. Saostunut punainen kiteinen sakka suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen dioksaanista. Saadaan 9-kloori-2-(p-kloorifenyyli)-5,6-dihydro-3-hydroksitiatsolo/2,3-a7isokinoliniumhydroksidia (sisäistä suolaa),
10 jonka sp. on 276° (hajoten).

Samalla tavalla saadaan:

ac) 7-kloori-3,4-dihydroisokinoliini-1(2H)-tionista ja α -bromifenyyliasetyylikloridista (menetelmä A) tai 1-fenyyli-2,2-disyaanioksiraanista (menetelmä B) 9-kloori-2-fenyyli-5,6-dihydro-3-hydroksitiatsolo/2,3-a7isokinoliniumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 296° (hajoten);
15

ad) 7-kloori-3,4-dihydroisokinoliini-1(2H)-tionista ja 1-(o-kloorifenyyli)-2,2-disyaanioksiraanista 9-kloori-2-(o-kloorifenyyli)-5,6-dihydro-3-hydroksitiatsolo/2,3-a7isokinoliniumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on $260-262^{\circ}$ (menetelmä B, liuottimena dimetyyliformamidia);
20

ba) Seosta, jossa on 4,2 g 9-kloori-2-fenyyli-5,6-dihydro-3-hydroksitiatsolo/2,3-a7isokinoliniumhydroksidia (sisäistä suolaa) ja 1,32 ml propioli happo-metyyliesteriä
25 100 ml:ssa tolueenia, lämmitetään kiehua 4 tuntia. Vakuumissa kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelillä tolueeni/asetoni-seoksella (9:1). Saadaan 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a7kinolitsiini-1-karboksylihappo-metyyliesteriä, jonka sp.
30 on $139-141^{\circ}$ (etikkahappoetyyliesteristä).

Samalla tavalla saadaan:

bb) 9-kloori-2-(p-kloorifenyyli)-5,6-dihydro-3-hydroksitiatsolo/2,3-a7isokinoliniumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propioli happometyyliesteristä
35 10-kloori-3-(p-kloorifenyyli)-6,7-dihydro-4-okso-4H-bentso/a7kinolitsiini-1-karboksylihappo-metyyliesteriä, jonka

sp. on 138,5-140,5° (etikkahappoetyyliesteristä);

bc) 9-kloori-2-(o-kloorifenyyli)-5,6-dihydro-3-hydrok-
si-tiatsolo/2,3-a⁷isokinoliniumhydroksidista (sisäisestä
suolasta) ja propiolihappometyyliesteristä 10-kloori-3-
5 (o-kloorifenyyli)+6,7-dihydro-4-okso-4H-bentso/a⁷kinolit-
siini-1-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on
87,5-89,5° (etanolista);

bd) 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo/2,3-a⁷-
isokinoliniumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propioli-
10 happometyyliesteristä 6,7-dihydro-3-fenyyli-4-okso-4H-bent-
so/a⁷kinolitsiini-1-karboksyylihappometyyliesteriä, jonka
sp. on 196,5-197,5° (etanolista);

be) 5,5-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo/2,3-a⁷-
isokinolinium-hydroksidista (sisäisestä suolasta) ja fe-
15 nyylivinyylisulfoksidista ksyleenissä 6,7-dihydro-3-fenyyli-
4H-bentso/a⁷kinolitsin-4-onia, jonka sp. on 139,5-140,5°
(asetonitriilistä);

bf) 9-kloori-2-fenyyli-5,6-dihydro-3-hydroksitiat-
solo/2,3-a⁷isokinoliniumhydroksidista (sisäisestä suolasta)
20 ja propiolihappo-etyyliesteristä 10-kloori-6,7-dihydro-4-
okso-3-fenyyli-4H-bentsokinolitsiini-1-karboksyylihappo-
etyyliesterisä, jonka sp. on 144-116° (etanolista).

Esimerkki 29

a) Seosta, jossa on 4,08 g 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-
25 fenyyli-tiatsolo/2,3-a⁷isokinoliniumhydroksidia (sisäistä
suolaa) ja 1,95 ml akrylinitriiliä 250 ml:ssa tolueenia,
lämmitetään kiehua ajan. Liuottimen vakuuissa
suoritetun haihduttamisen jälkeen jäännös kiteytetään uudel-
leen asetonitriilistä. Saadaan 1,2,3,4,6,7-heksahydro-4-
30 okso-3-fenyyli-3,11b-epitio-11bH-bentso/a⁷kinolitsiini-1-
karbonitriiliä, jonka sp. on 225-226°.

b) Seosta, jossa on 1,7 g 1,2,3,4,6,7-heksahydro-
4-okso-3-fenyyli-3,11b-epitio-11bH/a⁷kinolitsiini-1-karbo-
nitriiliä ja natriummetylaattiliuosta (valmistettu
35 156 mg:sta natriumia 40 ml:ssa metanolia) lämmitettiin
kiehua 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen kiteytynyt

tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saadaan puhdasta 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karbonitriiliä, jonka sp. on 204-205°.

5 Esimerkki 30

aa) Liuosta, jossa on 24,51 g 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappometyyliesteriä, ja 3,91 g natriumhydroksidia 267 ml:ssa etanolia, lämmitetään kiehua yön ajan. Liuotin haihdutetaan pois vakuuissa, jäännös liuotetaan veteen, uutetaan kloroformilla, vesifaasi tehdään happameksi 2-norm. suolahapolla ja saostunut 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappo, jonka sp. on 280-283°, suodatetaan erilleen.

15 Samalla tavalla saadaan:

ab) 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappometyyliesteristä ja natriumhydroksidista 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappoa;

20 ac) 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappometyyliesteristä 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappoa, jonka sp. on 221-222°.

ba) 5,7 ml:aan tionyylikloridia lisätään sekoittaen annoksittain 2 g 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappoa. Seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi poistetaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan tolueenia. Siihen lisätään sekoittamisen 0,58 ml trietyyliamiinia ja sen jälkeen lisätään 0,67 ml 2-dimetyyliaminoetyyliamiinia. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, lisätään kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Saadusta aineesta valmistetaan suolahapon metaaniliuoksen kanssa hydrokloridia.

Kiteyttämällä uudelleen metanoli/dietyylieetteri-seoksesta saadaan 10-kloori-N- $\bar{2}$ -(dimetyyliamino)etyyli $\bar{7}$ -6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksiamidi-hydrokloridia, jonka sp. on 160-162^o.

5 Samalla tavalla saadaan:

bb) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 2-dimetyyliamino-etanolista 2-(dimetyyliamino)etyyli-10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksylaatti-hydrokloridia, jonka sp. on 223-225^o (metanoli/dietyylieetteri-seoksesta);

bc) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja N-metyylipiperatsiinista 1- $\bar{7}$ (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -4-metyylipiperatsiini-hydrokloridia, jonka sp. on 275-278^o (metanoli/dietyylieetteri-seoksesta);

bd) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja morfoliinista 4- $\bar{7}$ (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ morfoliinia, jonka sp. on 245-248^o (dioksaani/dietyylieetteri-seoksesta);

be) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja cis-2,6-dimetyylimorfoliinista cis-4- $\bar{7}$ (6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -2,6-dimetyylimorfoliinia, jonka sp. on 137-140^o;

bf) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 4-piperidinolistasta 4/ $\bar{7}$ (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -4-piperidinolia, jonka sp. on 130-134^o;

bg) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 2-metoksietyyliamiinista 10-kloori-6,7-dihydro-N-(2-metoksietyyli)-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksiamidia, jonka sp. on 157-158^o;

bh) 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 2-metoksietyyliamiinista 6,7-dihydro-N-(2-metoksietyyli)-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksiamidia, jonka sp. on 166-167°;

5 bi) 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 4-piperidinolista 1-/(6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)-karbonyyli₇-4-piperidinolia, jonka sp. on 220-222°;

10 bj) 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja cis-2,6-dimetyylimorfoliinista cis-4-/(6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli₇-2,6-dimetyylimorfoliinia, jonka sp. on 221-223°;

15 bk) 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja morfoliinista 4-/(6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli₇-morfoliinia, jonka sp. on 242-244°;

20 bl) 6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja N-metyylipiperatsiinista 1-/(6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli₇-4-metyylipiperatsiini-hydrokloridia, jonka sp. on 212-214°;

25 bm) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja etanoliamiinista 10-kloori-6,7-dihydro-N-(2-hydroksietyyli)-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksiamidia, jonka sp. on 145-147°;

30 bn) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 3-pyrrolidinolista 1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli₇-3-pyrrolidinolia, jonka sp. on 215-217°;

35 bo) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 2-(S)-pyrrolidiini-metanolista (S)-1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli₇-2-pyrrolidiinimetanolia, jonka sp. on 164-166°;

bp) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja tetrahydro-4H-1,4-
tiatsiinista 4-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-
bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7tetrahydro-4H-1,4-
5 tiatsiinia, jonka sp. on 262-263;

bq) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 2-(R)-pyrrolidiini-
metanolista (R)-1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-
4H-bentso/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-2-pyrrolidiinimeta-
10 nolia, jonka sp. 175-177°;

br) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 2-piperidiinimeta-
nolista 1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
/ā7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-2-piperidiinimetanolia,
15 jonka sp. on 214-216°;

bs) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 3-metoksipropyyli-
amiinista 10-kloori-6,7-dihydro-N-(3-metoksipropyyli)-4-
okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksiamidia,
20 jonka sp. on 149°;

bt) 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
/ā7kinolitsiini-1-karboksyyliahaposta ja 1-amino-2-tiatsolii-
nista 10-kloori-N-(4,5-dihydro-2-tiatsolinyyli-6,7-dihydro-
4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ā7kinolitsiini-1-karboksiamidia,,
25 jonka sp. on 190-191°.

Esimerkki 31

aaa) 38,9 g 3,3'-ditiobis-tiofeeni-2-karboksyyli-
happo-metyyliesteriä suspendoidaan 1500 ml:aan 1-norm.
natronlipeää ja 700 ml:aan etanolia, minkä jälkeen lämmite-
30 tään kiehuaen reaktion päättymiseen asti. Jäähäuteessa jääh-
dyttämisen jälkeen tehdään happameksi 25-%:sella suolaha-
polla, jolloin tuote kiteytyy erilleen. Kiteyttämällä
uudelleen vedestä saadaan 3,3'-ditio-bis-tiofeeni-2-karbok-
syyliahapoa värittöminä kiteinä, joiden sp. on 256-257°.

aab) 41,3 g 3,3'-ditiobis-tiofeeni-2-karboksylihap-
 poa suspendoidaan 340 ml:aan tionyylikloridia, minkä jäl-
 keen lämmitetään kiehuaen 2,5 tuntia. Ylimääräinen tio-
 nyylidikloridi poistetaan vakuuissa ja jäännös suspendoi-
 5 daan 700 ml:aan dioksaania. Liuokseen johdetaan sitten
 ammoniakkaa. Jäähäuteessa jäähdyttämisen jälkeen suodate-
 taan, ja kiteitä sekoitetaan 30 minuuttia 1500 ml:ssa vettä.
 Kiteet suodatetaan erilleen. Kiteyttämällä uudelleen n-
 butanoli/dioksaani-seoksesta saadaan 3,3'-ditiobis-tiofeeni-
 10 2-karboksiamidia värittömänä kiteinä, joiden sp. on 222-223°.

aac) 77,5 g 3,3'-ditio-bis-tiofeeni-2-karboksiamidia
 suspendoidaan 1200 ml:aan dioksaania, minkä jälkeen lämmitet-
 tään 45°:ssa neutraalin kaasun suojaamana. Suspensioon li-
 sätään 45-48°:ssa annoksittain 46,4 g natriumboorihydridiä.
 15 Vedyn kehittymisen päätyttyä lämmitetään kiehuaen disulfi-
 din katoamiseen asti. Jäähdyttäen lisätään sitten tiputta-
 malla 450 ml vettä ja sen jälkeen tehdään happameksi 2-norm.
 suolahapolla. Sen jälkeen kun liuos on laimennettu 1800 ml:lla
 vettä ja kyllästetty keittosuolalla, uutetaan perusteelli-
 20 sestä eetterillä. Yhdistetyt uutteen kuivataan natriumsulfaa-
 tilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Kuivauksen jäl-
 keen saadaan raakaa 3-merkaptotiofeeni-2-karboksiamidia,
 jonka sp. on 116-120°.

aad) Seosta, jossa on 11,1 g 3-merkaptotiofeeni-2-
 25 karboksiamidia, 2,2 g 95-%:tista paraformaldehydiä ja
 13,3 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia, lämmitetään
 kiehuaen 300 ml:n kanssa mesityleeniä. Reaktion päätyttyä
 seoksen annetaan jäähtyä ja liuotin poistetaan vakuuissa. Sen
 jälkeen kun jäännös on kromatografioitu silikageelillä ja
 30 kiteytetty uudelleen etikkahappoetyyliesteristä saadaan
 2,3-dihydro-4H-tieno[2,3-e⁷]/[1,3⁷]tiatsin-4-onia keltaisina
 kiteinä, joiden sulamispiste on 153-155°.

aae) 19,6 g 2,3-dihydro-4H-tieno[2,3-e⁷]/[1,3⁷]tiatsin-
 4-onia lämmitetään kiehuaen 23,1 gramman kanssa Lawesson'in
 35 reagenssia 200 ml:ssa asetoniiriä kunnes lähtöaine kokonai-

suudessaan on reagoinut. Reaktioseos jäädytetään, ja kiteytynyt tuote suodatetaan erilleen. Kiteyttämällä uudelleen etikkahappoetyyliesteristä saadaan puhdasta 2,3-dihydro-4H-tieno/ $\bar{2}$,3-e/ $\bar{1}$,3/ $\bar{7}$ tiatsiini-4-tionia, jonka sp. on 136-138°. Haihduttamalla emäliuos kuiviin ja kiteyttämällä uudelleen voidaan saada lisää ainetta.

aba) Samalla tavalla saadaan 4,5,6,7-tetrahydro-8H-tieno/ $\bar{2}$,3-c/ $\bar{7}$ atsepin-8-onista 4,5,6,7-tetrahydro-8H-tieno/ $\bar{2}$,3-c/ $\bar{7}$ atsepiini-8-tionia, jonka sp. on 103-104° (etikkahappoetyyliesteristä).

aca) Menetelmä A: 17,4 g 3-merkpto-tiofeeni-2-karboksyliihappo-metyyliesteriä liuotetaan neutraalin kaasuatmosfäärin suojaamana 350 ml:aan tolueenia, minkä jälkeen lisätään 20,5 g 2-aminoetyyli-bromidia-hydrobromidia ja sitten 100 ml 3-norm. natriummetylaatin metanoliliuosta. Sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen lämmitetään kiehua kunnes reaktio on päättynyt. Haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännös liuotetaan 300 ml:aan vettä, tehdään happameksi 2-norm. suolahapolla ja kiteet suodatetaan erilleen. Kiteyttämällä uudelleen kloroformista saadaan 3,4-dihydro-tieno/ $\bar{2}$,3-f/ $\bar{1}$,4/ $\bar{7}$ tiatsepin-5(2H)-onia valkeina kiteinä, joiden sp. on 186-188°.

Menetelmä B: 65,4 g 3-merkpto-tiofeeni-2-karboksyliihappo-metyyliesteriä liuotetaan 800 ml:aan etanolia, minkä jälkeen lisätään 19,4 ml etyleeni-imiiniä. Reaktion päätyttyä reaktioseos jäädytetään jäähauteessa, ja hydrokloridi saostetaan johtamalla liuokseen kuivaa kloorivetykaasua. Kiteet suodatetaan erilleen, ja suodos haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan vielä lisää raakatuotetta. Kiteyttämällä uudelleen metanoli/etikkahappoetyyliesteri-seoksesta saadaan 3-/(2-aminoetyyli)tio-2-tiofeeni-karboksyliihappo-metyyliesteri-hydrokloridia valkeina kiteinä, joiden sp. on 174-176°.

1,0 g 3-/(2-aminoetyyli)tio-2-tiofeeni-karboksyliihappo-metyyliesteri-hydrokloridia suspendoidaan argonin suojaamana 20 ml:aan tolueenia, minkä jälkeen lisätään

9,4 ml 1-norm. natriummetylaatin metanoliuosta. Reaktion päätyttyä haihdutetaan kuiviin vakuuissa, ja jäännöstä käsitellään 20 ml:n kanssa vettä. Kiteet suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kuivataan. Kiteyttämällä uudelleen saadaan 3,4-dihydro-tieno/ $\bar{2}$,3-f/ $\bar{1}$,47tiatsepin-5(2H)-onia valkeina kiteinä, joiden sp. on 186-188°. Reaktio voidaan suorittaa myös 1,1 mooliekvivalentin kanssa kalium-tert.-butylaatin tolueeniliuosta.

10 acb) Seosta, jossa on 1,0 g 3,4-dihydro-tieno-
/ $\bar{2}$,3-f7tiatsepin-5(2H)-onia, 15 ml pyridiiniä ja 1,35 g fosforipentasulfidia, lämmitetään kiehattaen 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadetaan 90 ml:aan vettä ja kiteet suodatetaan erilleen. Siligakeelillä kromatografioinnin jälkeen kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä.
15 Saadaan 3,4-dihydro-tieno/ $\bar{2}$,3-f/ $\bar{1}$,47tiatsepiini-5(2H)-tioniä keltaisina kiteinä, joiden sp. on 138-139°.

20 ada) 288 g tieno/ $\bar{2}$,3-c7pyridiiniä liuotetaan 5,3 litraan metyleenikloridia ja -5° - 0°:ssa lisätään annoksittain ekvivalenttimäärä m-klooriperbentsoehappoa. Sekoitetaan edelleen reaktion päättymiseen asti. Lisättäessä 800 ml kyllästettyä kloorivedyn eetteriliusota tuote saostuu valkeina kiteinä, jotka pestään eetterillä. Näin saatu tieno/ $\bar{2}$,3-c7pyridiini-6-oksidi-hydrokloridi on riittävän puhdasta käytettäväksi seuraavassa vaiheessa; sp. 202°.

25 adb) 671,5 g tieno/ $\bar{2}$,3-c7pyridiini-6-oksidi-hydrokloridia suspendoidaan argonin suojaamana 4000 ml:aan dioksaania ja lisätään 655 ml fosforioksikloridia. Lämmitetään öljyhauteella kunnes eksoterminen reaktio käynnistyy. Eksotermisen reaktion päätyttyä lämmitetään kiehattaen vielä
30 10 minuuttia. Haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös liutoetaan 2000 ml:aan tolueenia. Sitten lisätään jäähdyttämisen hitaasti 3000 ml vettä. Neutraloidaan lisäämällä annoksittain natriumkarbonaattia. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan vielä kerran 1000 ml:lla tolueenia.
35 Vedellä pesemisen jälkeen kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan raakaa

7-kloori-tieno/2,3-c7pyridiiniä ruskeana öljynä.

5 adc) 4,85 g 7-kloori-tieno/2,3-c7pyridiiniä liuotetaan 15 ml:aan dimetyyliformamidia ja argonin suojaamana lisätään 3,18 g natriumvetysulfidi-monohydraattia. Lämmittäänn tunnin ajan 110-115^o:ssa, lisätään vielä kerran 1,06 g nafriumvetysulfidi-monohydraattia ja seosta pidetään vielä tunnin ajan edellä mainitussa lämpötilassa. Seos kaadetaan 150 ml:aan jäävettä ja tehdään happameksi 1-norm. sulahapon vesiliuoksella. Lyhyen ajan 2^o:ssa sekoittamisen
10 jälkeen kellertävät kiteet suodatetaan erilleen. Kiteyttämällä uudelleen tolueeni/etikkahappoetyyliesteri-seoksesta saadaan puhdasta tieno/2,3-c7pyridiini-7(6H)-tionia, jonka sp. on 187-189^o.

15 ba) 16,7 g tieno/2,3-c7pyridiini-7(6H)-tionia suspendoidaan neutraalin kaasuatmosfäärin suojaamana 1000 ml:aan metyleenikloridia, minkä jälkeen lisätään tiputtamalla 15,3 ml 90-%:tista α -bromifenyylietikkahappokloridia. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan vielä noin puoli tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten lisätään tiputtamalla 27,8 ml
20 trietyyliamiinia. Tämän jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Liuos pestään kaksi kertaa 750 ml:n erillä vettä, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Saadut punaiset kiteet puhdistetaan kromatografioimalla ja kiteyttämällä uudelleen
25 kloroformi/eetteri/heksaani-seoksesta. Saadaan 3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo/3,2-a7tieno/2,3-c7pyridiniumhydroksidia (sisäistä suolaa) punaisina kiteinä, joiden sp. on 195-200^o (hajoten).

Samalla tavalla saadaan:

30 bb) 2,3-dihydro-4H-tieno/2,3-e7tiatsiini-4-tionista ja α -bromifenasetyylikloridista 7-hydroksi-8-fenyyli-5H-tiatsolo/3,2-c7tieno/1,37tiatsiniumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 194-197^o (metanolista);

35 bc) 4,5,6,7-tetrahydro-8H-tieno/2,3-c7atsepiini-8-tionista ja α -bromifenasetyylikloridista 5,6-dihydro-8-hydroksi-9-fenyyli-4H-tiatsolo/3,2-a7tieno/2,3-c7atsepinium-

hydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 205-208^o
(kloroformi/dietyylieetteri-seoksesta);

bd) 3,4-dihydrotieno/2,3-f7tiatsepiini-5(2H)-tio-
nista ja α -bromifenasetyylikloridista 5,6-dihydro-8-hyd-
5 roksi-9-fenyyli-tiatsolo/3,2-d7tieno/2,3-f7/1,47tiatsepi-
niumhydroksidia (sisäistä suolaa), jonka sp. on 196-198^o
(kloroformi/dietyylieetteri-seoksesta).

ca) Seosta, jossa on 22,9 g 3-hydroksi-2-fenyyli-
tiatsolo/3,2-a7tieno/2,3-c7pyridiniumhydroksidia (sisäistä
10 suolaa) ja 13,6 ml propioli happometyyliesteriä 1000 ml:ssa
tolueenia, lämmitetään kiehattaen argonin suojaamana kunnes
lähtöaine on kadonnut. Liuotin poistetaan vakuuissa, ja
jäännöstä sekoitetaan tunnin ajan 500 ml:ssa eetteri/meta-
noli-seosta (9:1). Saadut keltaiset kiteet suodatetaan
15 erilleen. Saadaan 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsii-
ni-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 153-
154^o (hajoten). Kromatografioimalla suodos silikageelillä
voidaan saada lisäerä tuotetta, jonka sp. on 151-152^o
(hajoten).

20 Samalla tavalla saadaan:

cb) 7-hydroksi-8-fenyyli-5H-tiatsolo/3,2-c7tieno-
/2,3-e7/1,37-tiatsiniumhydroksidista (sisäisestä suolasta)
ja propioli happo-metyyliesteristä 7-okso-8-fenyyli-5H-pyri-
do/1,2-c7tieno/2,3-c7/1,37tiatsiini-10-karboksyylihappo-
25 metyyliesteriä, jonka sp. on 141-143^o (metanolista).

cc) 5,6-dihydro-8-hydroksi-9-fenyyli-4H-tiatsolo-
/3,2-a7tieno/2,3-c7atsepiniumhydroksidista (sisäisestä
suolasta ja propioli happometyyliesteristä 8-okso-9-fenyyli-
4,5,6,8-tetrahydro-pyrido/1,2-a7tieno/2,3-c7atsepiini-11-
30 karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 142-144^o
(etikkahappometyyliesteristä);

cd) 5,6-dihydro-8-hydroksi-9-fenyyli-tiatsolo-
/3,2-d7tieno/2,3-f7/1,47tiatsepiniumhydroksidista (sisäi-
sestä suolasta) ja propioli happo-metyyliesteristä 5,6-
35 dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido/1,2-d7tieno/2,3-f7/1,47-
tiatsepiini-11-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jonka sp.
on 158-160^o (etanolista).

Esimerkki 32

aa) Seosta, jossa on 1,34 g 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappo-metyylieste-riä ja 0,45 g kaliumhydroksidia argonin suojaamana 25 ml:ssa
5 vesi/metanoli/seosta, lämmitetään kiehattaen. Reaktion pää-tyttyä tehdään happameksi 2-norm. suolahapolla ja keltaiset kiteet suodatetaan erilleen. Vedellä suoritettua pesua jälkeen happoa kuivataan vakuumissa useita tunteja. Saadaan 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappoa, jonka sp. on 185-186⁰, (hajoten).

Samalla tavalla saadaan:

ab) 8-okso-9-fenyyli-4,5,6,8-tetrahydro-pyrido-/ $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ tieno/ $\bar{2}$,3-c $\bar{7}$ atsepiini-11-karboksyylihappo-metyyliesteristä 8-okso-9-fenyyli-4,5,6,8-tetrahydro-pyrido/ $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ -
15 tieno/ $\bar{2}$,3-c $\bar{7}$ atsepiini-11-karboksyylihappoa, jonka sp. on 226-229⁰ (hajoten);

ac) 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2-d $\bar{7}$ -tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepiini-11-karboksyylihappo-metyyliesteristä 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2-d $\bar{7}$ -
20 tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepiini-11-karboksyylihappoa, jonka sp. on 265-266⁰ (hajoten; metanoli/dimetyyliformamidi-seoksesta).

ba) 0,64 g 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappoa suspendoidaan 12 ml:ssa tolueenia, minkä jälkeen lisätään huoneen lämpötilassa ja kosteudelta suojattuna 0,9 ml tionyylikloridia ja katalyyttisin määrin dimetyyliformamidia. Sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotetaan 15 ml:aan dioksaania. Sen jälkeen kun on
25 lisätty 0,7 ml morfoliinia sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Laimennetaan vedellä ja kiteet suodatetaan erilleen. Kiteyttämällä uudelleen etanoli/dimetyyliformamidi-seoksesta saadaan 4-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli/morfoliinia keltaisina kiteinä, joiden sp. on 271-272⁰ (hajoten).

Samalla tavalla saadaan:

bb) 8-okso-9-fenyyli-4,5,6,8-tetrahydro-pyrido-
/ $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ tieno/ $\bar{2}$,3-c $\bar{7}$ atsepiini-11-karboksyylihaposta ja
morfoliinista 4-/ $\bar{1}$ 8-okso-9-fenyyli-4,5,6,8-tetrahydro-py-
rido/ $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ tieno/ $\bar{2}$,3-c $\bar{7}$ atsepin-11-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ morfolii-
5 nia, jonka sp. on 238-240^o (etanolista);

bc) 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2-d $\bar{7}$ -
tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepiini-11-karboksyylihaposta ja
morfoliinista 4-/ $\bar{1}$ 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido-
/ $\bar{1}$,2-d $\bar{7}$ tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepin-11-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -
10 morfoliinia, jonka sp. on 253-254^o (etanolista);

bd) 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyliä-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2-d $\bar{7}$ -
tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepiini-11-karboksyylihaposta ja 2-
(dimetyyliamino)-etyyliamiinista N-/ $\bar{2}$ -(dimetyyliamino)-
15 etyyli $\bar{7}$ -5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2-d $\bar{7}$ -
tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepiini-11-karboksiamidia, jonka
sp. on 155-157^o (etikkahappoetyyliesteristä);

be) 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2-d $\bar{7}$ -
tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepiini-11-karboksyylihaposta ja 2-
20 dimetyyliamino-etanolista 2-(dimetyyliamino)etyyli-5,6-
dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2-d $\bar{7}$ tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ -
/ $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepiini-11-karboksylaattia, jonka sp. on
115-117^o (sykloheksaanista).

Esimerkki 33

25 a) 1,22 g 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinoliti-
siini-10-karboksyylihappoa suspendoidaan 40 ml:aan bentsee-
niä, minkä jälkeen lisätään 1,8 ml N,N-dimetyyliformami-
di-di-tert.-butyyliasetaalia 15 minuutin aikana lämmittä-
mällä kiehattaen, lisätään vielä kerran 1,8 ml edellä mainit-
30 tua reagenssia, lämmitetään uudelleen 15 minuuttia kiehut-
taen ja tämä menettely toistetaan uudelleen. Reaktion pää-
tyttyä haihdutetaan kuiviin vakuuissa, Sen jälkeen kun
jäännös on kromatografioitu silikageelillä ja kiteytetty
uudelleen tolueenista saadaan 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteriä
35 keltaisina kiteinä, joiden sp. on 155-157^o.

b) Samalla tavalla saadaan 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2- $\underline{d}$ 7tieno/ $\bar{2}$,3- $\underline{f}$ 7/ $\bar{1}$,47tiatsepiini-11-karboksyylihaposta ja N,N-dimetyyliformamidi-di-tert.-butyyliasetaalista 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido-
5 / $\bar{1}$,2- $\underline{d}$ 7tieno/ $\bar{2}$,3- $\underline{f}$ 7/ $\bar{1}$,47tiatsepiini-11-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteriä, jonka sp. on 185-187° (tolueenista).

Esimerkki 34

a) 1,93 g 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3- $\underline{a}$ 7kinolitsiini-10-karboksyylihappoa muutetaan esitetyllä tavalla
10 2,65 ml:n kanssa tionyylikloridia happokloridiksi. Tämä liuotetaan 80 ml:aan dioksaania, lisätään 2,7 ml N-metyyli-piperatsiinia, sitten sekoitetaan huoneen lämpötilassa reaktion päättymiseen saakka ja kaadetaan 200 ml:aan vettä. Vesifaasi kyllästetään keittosuolalla ja uutetaan useaan
15 kertaan etikkaesterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen tolueenista saadaan 1-metyyli-4-/ $\bar{1}$ 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3- $\underline{a}$ 7kinolitsin-10-yyli)-karbonyyli7piperatsiinia keltaisina kiteinä, joiden sp.
20 on 233-234° (hajoten).

Samalla tavalla saadaan:

b) 8-okso-9-fenyyli-4,5,6,8-tetrahydro-pyrido-
/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ 7tieno/ $\bar{2}$,3- $\underline{c}$ 7atsepiini-11-karboksyylihaposta ja 4-
25 piperidinolista 1-/ $\bar{1}$ 8-okso-9-fenyyli-4,5,6,8-tetrahydro-pyrido/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ 7tieno/ $\bar{2}$,3- $\underline{c}$ 7atsepin-11-yyli)karbonyyli7-4-piperidimolia, jonka sp. on 196-198° (asetonitriilistä).

Esimerkki 35

3,45 g 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido-
/ $\bar{1}$,2- $\underline{d}$ 7tieno/ $\bar{2}$,3- $\underline{f}$ 7/ $\bar{1}$,47tiatsepiini-11-karboksyylihappoa
30 lämmitetään 0,5 torrin vakuuissa 285°:seen, minkä jälkeen lämpötila pidetään vielä 40 minuuttia 256-262°:ssa. Raaka-tuote kromatografoidaan silikageelillä. Asetonitriilistä uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido/ $\bar{1}$,2- $\underline{d}$ 7tieno/ $\bar{2}$,3- $\underline{f}$ 7/ $\bar{1}$,47atsepin-8-onia keltai-
35 sina kiteinä, joiden sp. on 139-141°.

Esimerkki 36

4,95 g 5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno-
/2,3-f/1,4]tiatsepin-8-onia lisätään argonin suojaamana
seokseen, jossa on 2,35 g N-kloorisukkiini-imidiä 50 ml:ssa
5 tetrakloorimetaania. Sekoitetaan 2,5 tuntia huoneen lämpö-
tilassa, lisätään vielä 0,21 g N-kloorisukkiini-imidiä ja
sekoitetaan vielä tunnin ajan. Vakuumissa kuiviin haihdut-
tamisen jälkeen kromatografioidaan silikageelillä. Kiteyt-
tämällä uudelleen asetoni-triilistä saadaan 11-kloori-5,6-
10 dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno/2,3-f/1,4]tiatsepin-
8-onia keltaisina kiteinä, joiden sp. on 179°.

Esimerkki 37

a) 3,55 g 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido-
/1,2-d]tieno/2,3-f/1,4]tiatsepiini-11-karboksylihappoa
15 annetaan reagoida katalyyttisen dimetyyli-formamidi-mää-
rän läsnä ollessa 20 ml:n kanssa tionyylikloridia. Reaktion
päätyttyä liuotin poistetaan vakuumissa. Saadaan raakaa
happokloridia keltaisina kiteinä, joiden sp. on 201-204°.

b) Seokseen, jossa on 0,89 g asetamidoksiimia
20 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 1,67 ml trietyyliamiini-
nia. Jäähdyttämällä 21-24°:ssa edellä mainittu happokloridi
lisätään tiputtamalla 100 ml:aan dikloorimetaania, minkä
jälkeen sekoitetaan reaktion päättymiseen saakka. Vedellä
pesemisen jälkeen kuivataan natriumsulfaattilla, suodate-
25 taan ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Raakaa ainetta läm-
mitetään kiehua katalyyttisen p-tolueenisulfonihappo-
määrän läsnä ollessa 110 ml:n kanssa tolueenia, jolloin
muodostunut reaktiovesi poistetaan vedenerottajan avulla.
Silikageelillä kromatografioinnin jälkeen tuote kiteytetään
30 uudelleen etikkahappo-etyyli-esteristä, jolloin saadaan 5,6-
dihydro-11-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9-fenyyli-
8H-pyrido[1,2-d]tieno/2,3-f/1,4]tiatspeini-8-onia keltaisi-
na kiteinä, joiden sp. on 183-185°.

Esimerkki 38

3,8 grammaa 2-(dimetyyliamino)etyyli-5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f][1,4]atsepiini-11-karboksylaattia, joka on 90 ml:ssa metyleenikloridia, 5 käsitellään 9 ml:n kanssa 3-norm. suolahapon etanoliliuosta, minkä jälkeen jäädytetään -10⁰:seen. Lisätään tiputtamalla 1,72 g noin 90-%:tista m-klooriperbentsoehappoa 45 ml:ssa metyleenikloridia. Huoneen lämpötilaan lämmittämisen jälkeen pestään 100 ml:lla 5-%:tista natriumvetykarbonaattiliuosta, 10 kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistetaan kromatografioimalla silikageelillä ja liuotetaan sitten 34 ml:aan metyleenikloridia. Sen jälkeen kun on lisätty 3-norm. suolahapon etanoliliuosta happamen reaktion ilmaantumiseen saakka, sekoi- 15 tetaan vielä 15 minuuttia huoneen lämpötilassa. Vakuuissa suoritettun liuottimen poistamisen ja metanolista suoritettun uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan 2-(dimetyyliamino)-etyyli-5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno- 20 [2,3-f][1,4]tiatsepiini-11-karboksylaatti-4-oksidihydrokloridia keltaisina kiteinä, joiden sp. on 148-152⁰ (hajoten).

Esimerkki 39

a) 4 g 7-okso-8-fenyyli-pyrido[1,2-c]tieno[2,3-e]/[1,3]tiatsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia, minkä jälkeen jäädytetään 0⁰:seen ja lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 2,43 g 25 m-klooriperbentsoehappoa 40 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktion päätyttyä saostunut m-klooribentsoehappo poistetaan suodattamalla, ja suodos pestään kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Silikageelillä 30 kromatografioinnin jälkeen kiteytetään uudellen asetonitriilistä. Saadaan 7-okso-8-fenyyli-pyrido[1,2-c]tieno[2,3-e]/[1,3]tiatsiini-10-karboksyylihappo-metyyliesteri-4-oksidia keltaisina kiteinä, joiden sp. on 183-186⁰.

Samalla tavalla saadaan m-klooriperbentsoehaposta ja:

b) 5,6 -dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]-
tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksylihappo-tert.-bu-
tyyliesteristä 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido-
5 / [1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksylihappo-
tert.-butyyliesteri-4-oksidia, jonka sp. on 185-187°
(tolueenista);

c) 5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]-
[1,4]tiatsepin-8-onista 5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido-
10 / [1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-8-oni-4-oksidia, jonka
sp. on 199-200° (metanolista);

d) 11-kloori-5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]-
tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-8-onista 11-kloori-5,6-dihydro-
9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-8-
15 oni-4-oksidia, jonka sp. on 209-211° (asetonitriilistä);

e) 5,6-dihydro-11-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-
yyli)-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-
8-onista 5,6-dihydro-11-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-
yyli)-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-
20 8-oni-4-oksidia, jonka sp. on 220° (asetonitriilistä);

f) 4-[5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]-
tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-11-yyli]karbonyyli[morfoliinis-
ta 4-[5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno-
[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-11-yyli]karbonyyli[morfoliini-4-oksi-
25 dia, jonka sp. on 170° (etanolista);

g) 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]-
tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksylihappo-metyyli-
esteristä 5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]-
tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksylihappometyyli-
30 esteri-4-oksidia, jonka sp. on 135-137° (eetteri/n-hek-
saani/etikkahappometyyliesteri-seoksesta).

Esimerkki 40

aa) 70 ml:ssa tionyylikloridia lisätään kosteudel-
ta suojattuna annoksittain 15,7 g 5,6-dihydro-8-okso-9-
35 fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-
karboksylihappometyyliesteri-4-oksidia siten, että

reaktioliuoksen lämpötila pysyy noin 35^o:ssa. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan vielä reaktion päättymiseen saakka. Ylimääräinen tionyylikloridi poistetaan vakuumissa, ja jäännöstä käsitellään 100 ml:n kanssa vettä. Kiteet

5 suodatetaan erilleen ja kuivataan, minkä jälkeen kromatografoidaan silikageelillä. Kiteyttämällä uudelleen tolueenista saadaan 5-kloori-5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksyylihappo-metyyli-esteriä keltaisina kiteinä, joiden sp. on 192-196^o.

10 ab) Samalla tavalla saadaan 11-kloori-5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-8-oni-4-oksidista 5,11-dikloori-5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-8-onia, jonka sp. on 162-164^o (etikkahappoetyyliesteristä).

15 ba) 6,05 g 5-kloori-5,6-dihydro-8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksyylihappo-metyyliesteris suspendoidaan 60 ml:aan dimetyylisulfoksidia. Lisätään 3,6 ml 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]non-5-eenia, minkä jälkeen lämmitetään 70-75^o:ssa reaktion
20 päättymiseen asti. Sitten jäähdytetään huoneen lämpötilaan, jolloin saostuu kiteitä. Seos kaadetaan 300 ml:aan vettä, ja kiteet suodatetaan erilleen ja pestään vedellä. Vielä kosteat kiteet liuotetaan kloroformiin. Kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa.
25 Silikageelillä kromatografioinnin jälkeen saadaan 8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksyylihappo-metyyliesteriä keltaisina kiteinä, jotka kiteytetään uudelleen tolueenista. Tuotteen sp. on silloin 207-210^o.

30 bb) Samalla tavalla saadaan 5,11-dikloori-5,6-dihydro-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]tiatsepin-8-onista 11-kloori-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-8-onia, jonka sp. on 149-151^o (etikkahappoetyyliesteristä).

Esimerkki 41

5,5 grammaan 8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksyylihappo-metyyli-
 5 esterä, joka on 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään
 tiputtamalla 0^o:ssa 6,2 g m-klooriperbentseohappoa (pi-
 toisuus noin 80 %) 130 ml:ssa metyleenikloridia. Seoksen
 annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan kun-
 nes reaktio on päättynyt. Seos pestään kyllästetyllä natri-
 umvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan natrium-
 10 sulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Silikagee-
 lillä kromatografioinnin ja toleenista uudelleen kiteyttä-
 misen jälkeen saadaan 8-okso-9-fenyyli-8H-pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksyylihappo-metyyli-
 15 241-243^o.
 241-243^o.

Esimerkki 42

a) Seosta, jossa on 4,4 g 8-okso-9-fenyyli-8H-pyri-
 do[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepiini-11-karboksyylihappo-
 metyyliesteriä ja 90 ml ksyleeniä, lämmitetään kiehua
 20 argonin suojaamana reaktion päättymiseen asti. Liuos haih-
 dutetaan kuiviin vakuuissa, ja jäännöstä käsitellään
 100 ml:n kanssa n-heksaania, minkä jälkeen suodatetaan.
 Kiteyttämällä uudelleen etikkahappoetyyliesteristä saadaan
 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksy-
 25 lihappo-metyyliesteriä keltaisina kiteinä, joiden sp. on
 153-156^o.

b) Samalla tavalla saadaan 11-kloori-9-fenyyli-8H-
 pyrido[1,2-d]tieno[2,3-f]/[1,4]tiatsepin-8-onista 10-kloori-
 8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-7-onia, jonka sp. on
 30 178-180^o (etikkahappoetyyliesteristä).

Esimerkki 43

a) Suspensioon, jossa on 0,59 g 4,5-dihydro-10-
 (hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-7-
 onia 15 ml:ssa dioksaania, lisätään 0,38 ml kloorimuu-
 35 rahaishappo-fenyyliesteriä ja 0,27 ml pyridiiniä ja se-
 koitetaan 2,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten lisätään

3 ml morfoliinia ja sekoitetaan edelleen kunnes reaktio on tapahtunut täydellisesti, Laimennetaan kloroformilla, pestään 1-norm. suolahapolla, 10-%:sella kaliumvetykarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saadaan puhdasta (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)metyyli-4-morfoliinikarboksylaattia, jonka sp. on 163-164°.

Samalla tavalla saadaan:

10 b) 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-7-onista ja N-metyylipiperatsiinista (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)metyyli-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksylaattia;

15 c) 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-7-onista ja 2,6-dimetyylimorfoliinista 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)metyyli-2,6-dimetyyli-4-morfoliinikarboksylaattia, jonka sp. on 156-157°;

20 d) 4,5-dihydro-10-(hydroksimetyyli)-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-7-onista ja 3-hydroksipyrrolidiniinista 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)metyyli-3-hydroksi-1-pyrrolidiinikarboksylaattia, jonka sp. on 161-162°;

25 e) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso[a]kinolitsin-4-onista ja 2,6-dimetyylimorfoliinista (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)metyyli-2,6-dimetyyli-4-morfoliinikarboksylaattia, jonka sp. on 159,5-161,5°;

30 f) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso[a]kinolitsin-4-onista ja aminoasetaldehydi-dimetyyliasetaalista (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)metyyli-(2,2-dimetoksietyyli)karbamaattia, M.S.: 468 (M);

g) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-4-onista ja etyyli-4-piperidii-nikarboksylaattista 1-/ $\bar{10}$ -kloori-6,7-dihydro-4-okso-4-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-1-yyli/ $\bar{7}$ metyyli-4-etyyli-1,4-piperidiinidikarboksylaattia, jonka sp. on 122,5-123,5°;

h) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-4-onista ja 3-pyrrolidinolista (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-1-yyli)metyyli-3-hydroksi-1-pyrrolidiinikarboksylaattia, jonka sp. on 224-225°;

i) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-4-onista ja aminoasetonitriilistä (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-1-yyli)metyyli-(syaanometyyli)karbamaattia, jonka sp. on 166-167°;

j) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-4-onista ja (S)-2-(hydroksimetyyli)-pyrrolidiinista (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-1-yyli)metyyli-(S)-2-(hydroksimetyyli)-pyrrolidiinikarboksylaattia, M.S.: 464 (M);

k) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-4-onista ja 1,4-diokso-8-atsaspiro/ $\bar{4},\bar{5}$ 7dekaanista (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-1-yyli)metyyli-1,4-diokso-8-atsaspiro/ $\bar{4},\bar{5}$ 7dekaani-8-karboksylaattia, jonka sp. on 142-143°.

l) 10-kloori-6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-4-onista ja (R)-propiliinimetyyliesteristä 1-/ $\bar{7}$ (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ 7kinolitsin-1-yyli)metyyli/ $\bar{7}$ -2-metyyli(R)-1,2-pyrrolidiinidikarboksylaattia, M.S.: 492 (M⁺).

Esimerkki 44

Seosta, jossa on 0,855 g 5,6-dihydro-3-hydroksi-2-fenyyli-tiatsolo[3,2-a]tieno[2,3-c]pyridinium-hydroksidia (sisäistä suolaa) ja 0,65 ml 3,3-dietoksipropiinia 30 ml:ssa sykloheksanonia, sekoitetaan muutaman p-tolueenisulfonihappo-kiteen kanssa 3 tuntia 130^o:ssa neutraalin kaasun suojaamana ja sitten haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin, pestään 10-%:sella kaliumvetykarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaattilla, haihdutetaan kuiviin ja kromatografoidaan silikageelillä tolueeni/asetonitriili-seoksella (19:1). Kiteyttämällä dioksaanista saadaan 4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksialdehydiä, jonka sp. on 213-215^o.

15 Esimerkki 45

a) Liuokseen, jossa on 100 mg 1-[4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-4-piperidinolia 5 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 51 mg pyridiniumkloorikromaattia. Reaktion päätyttyä liuotin haihdutetaan pois vakuumissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Tuote kiteytetään uudelleen dietyylieetteristä ja saadaan 1-[4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-4-piperidinonia, jonka sp. on 218-220^o.

25 Samalla tavalla saadaan:

b) 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli]karbonyyli]-4-piperidinolista 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli]karbonyyli]-4-piperidinonia, jonka sp. on 164-166^o;

30 c) 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli]karbonyyli]-3-pyrrolidinolista 1-[10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-pyrrolidinonia, jonka sp. on 196-198^o.

Esimerkki 46

Esimerkin 7a) ohjeiden mukaisesti saadaan:

- a) 3-hydroksi-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-pyrrolidiinistä ja metyyli-jodidista 3-metoksi-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-pyrrolidiiniä, jonka sp. on 179-181°;
- b) (S)-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-2-pyrrolidiini-metanolista ja metyylijodidista (S)-2-metoksimetyyli-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-pyrrolidiinia, jonka sp. on 153-155°;
- c) 1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-4-piperidinolista ja metyylijodidista 4-metoksi-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-piperidiiniä, jonka sp. on 200-203°;
- d) N-(3-hydroksipropyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsiini-10-karboksiamidista ja noin 2 mooliekvivalentista NaH:ä ja metyylijodidista N-(3-metoksipropyli)-N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 161-163°;
- e) 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso- α -2,3- α -kinolitsin-4-onista ja metyylijodidista 10-kloori-6,7-dihydro-1-(metoksimetyyli)-3-fenyyli-4H-bentso- α -2,3- α -kinolitsin-4-onia, jonka sp. on 154-155°;
- f) (R)-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-2-pyrrolidiini-metanolista ja metyylijodidista (R)-2-metoksimetyyli-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-pyrrolidiinia, jonka sp. on 153-155°;
- g) (R)-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-3-pyrrolidinolista ja metyylijodidista (R)-3-metoksi-1- α -(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno- α -2,3- α -kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-pyrrolidiinia, jonka sp. on 162 - 165°;

- h) (S)-1- $\underline{\underline{7}}$ -okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ -3-pyrrolidinolista ja meytylijodidista (S)-3-metoksi-1- $\underline{\underline{7}}$ -okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ pyrrolidiinia, jonka sp. on 163-165 $^{\circ}$;
- 5 i) 1- $\underline{\underline{7}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ -3-pyrrolidinolista ja metyylijodidista 1- $\underline{\underline{7}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ -3-metoksipyrrolidiinia, jonka sp. on 176-178 $^{\circ}$;
- 10 j) (S)-1- $\underline{\underline{7}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ -2-pyrrolidiini-metanolista ja metyylijodidista (S)-1- $\underline{\underline{7}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ -2-(metoksimetyyli)-pyrrolidiinia, jonka sp. on 137-139 $^{\circ}$;
- 15 k) (R)-1- $\underline{\underline{7}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ -2-pyrrolidiini-metanolista ja metyylijodidista (R)-1- $\underline{\underline{7}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ -2-(metoksimetyyli)pyrrolidiinia, jonka sp. on 137-140 $^{\circ}$;
- 20 l) 1-(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ 3-atsetidinolista ja metyylijodidista 3-metoksi-1- $\underline{\underline{7}}$ -okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-10-yyli)atsetidiinia, jonka sp. on 212-213 $^{\circ}$;
- 25 m) 1- $\underline{\underline{7}}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ 3-piperidinolista ja meytylijodidista 3-metoksi-1- $\underline{\underline{7}}$ -okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\underline{\underline{7}}$ piperidiiniä, jonka sp. on 180-181 $^{\circ}$;
- n) 7-okso-8-fenyyli-N-(tetrahydro-2-furfuryyli)-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsiini-10-karboksiamidista ja metyylijodidista N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-N-(tetrahydro-2-furfuryyli)-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 168-169 $^{\circ}$;
- 30 o) N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ kinolitsiini-10-karboksiamidista ja etyylijodidista N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\underline{\underline{2}},3\text{-}\underline{\underline{a}}$ -
- 35

kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 141-143°;

p) N-(2-hydroksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
/2,3-a7kinolitsiini-10-karboksiamidista ja noin 3-ekvi-
valentista metyylijodidia N-(2-metoksietyyli)-N-metyyli-7-
5 okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-karboksiamidia,
jonka sp. on 126-128°;

q) 1-/7(10-kloori-1-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a7kinolit-
sin-1-yyli)karbonyyli7-3-atsetidinolista ja metyylijodidista
1-/7(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a7kinolitsin-1-
10 yyli)karbonyyli7-3-metoksiatsetidiinia, jonka sp. on
175-177°;

r) (S)-1-/7(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-
10-yyli)karbonyyli7-2-atsetidiinimetanolista ja metyylijodi-
dista (S)-2-(metoksimetyyli)-1-/7(7-okso-8-fenyyli-7H-tie-
15 no/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7atsetidiinia, jonka
sp. on 95-100°;

s) 1-/7(4-okso-3-(a,a,a-trifluori-m-tolyyli)-NH-ki-
nolitsin-1-yyli)karbonyyli7-3-pyrrolidinolista ja metyyli-
jodidista 3-metoksi-1-/7(4-okso-(a,a,a-trifluori-m-tolyyli)-
20 4H-kinolitsin-1-yyli7karbonyyli7pyrrolidiinia, jonka sp.
on 97-100°.

Esimerkki 47

Esimerkin 32ba) ohjeiden mukaisesti saadaan:

a) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-
25 karboksyylihaposta ja N-metyylipiperatsiinista 1-metyyli-4-
/7(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbo-
ly7piperatsiinia, jonka sp. on 233-234°;

b) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-
karboksyylihaposta ja 3-hydroksipyrrolidiinista 3-hydroksi-1-
30 /7(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)kar-
bonyyli7pyrrolidiinia, jonka sp. on 254-257°;

c) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-
karboksyylihaposta ja (S)-2-pyrrolidiinimetanolista (S)-1-
/7(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbo-
35 nyli7-2-pyrrolidiini-metania, jonka sp. on 140-150°
(hajoten);

d) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksylihaposta ja 2-metoksietyyliamiinista N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 201-203^o;

5 e) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksylihaposta ja cis-2,6-dimetyylimorfoliinista cis-2,6-dimetyyli-4-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ morfoliinia, jonka sp. on >280^o;

10 f) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksylihaposta ja 4-piperidinolista 1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -4-piperidinolia, jonka sp. on 241-245^o (hajoten);

15 g) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksylihaposta ja 2-aminoetanolista N-(2-hydroksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 219-220^o;

20 h) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksylihaposta ja 2-(etyyliamino)etanolista N-etyyli-N-(2-hydroksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 208-210^o;

i) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksylihaposta ja 3-amino-2-propanolista N-(3-hydroksi-propyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 228-230^o;

25 j) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksylihaposta ja 2-(metyyliamino)etanolista N-(2-hydroksietyyli)-N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 231-233^o;

30 k) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksylihaposta ja N-etyylipiperatsiinista 1-etyyli-4-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ piperatsiinia, jonka sp. on 214-215^o (hajoten);

35 l) 4-okso-3-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-4H-kinolitsiini-1-karboksylihaposta ja 3-hydroksipyrrolidiinista 1-/(4-okso-3-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-4H-kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\bar{7}$ -3-pyrrolidinolia, jonka sp. on 174^o;

m) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylilhaposta ja (2S,4R)-4-hydroksi-pyrrolidiinimetanolistä (2S,4R)-1-[7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-4-hydroksi-2-pyrrolidiinimetanolia, jonka sp. on 154-161°.

Esimerkki 48

0,64 ml dimetyylisulfoksidia liuotetaan 12 ml:aan metyleenikloridia ja jäähdytetään argonin suojaamana -70°:seen. Lisätään tiputtamalla 0,94 ml trifluorietikkahappoanhydridiä 2,2 ml:ssa metyleenikloridia. 10 minuutin kuluttua lisätään annoksittain 1,75 g 3-hydroksi-1-[7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-pyrrolidiinia. 10 minuutin kuluttua seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan. Kun on lisätty 10 ml metyleenikloridia, lisätään tiputtamalla 1,87 ml trietyyliamiinia. Vähäinen liukenematon aines poistetaan suodattamalla, ja suodos pestään useaan kertaan vedellä. Natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Silikageelillä kromatografioinnin jälkeen kiteytetään uudelleen etanoli/N,N-dimetyyliformamidi-seoksesta. Saadaan 1-[7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinatsolin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidin-3-onia keltaisina kiteinä, joiden sp. on 256-261° (hajoten).

Esimerkki 49

a) 6,3 g 1-[7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-3-pyrrolidinolia suspendoidaan 80 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia ja jäähdytetään argonin suojaamana 4°:seen. Sitten lisätään peräkkäin 2,6 ml etyylijodidia ja 1,52 g jauhettua kaliumhydroksidia (pitoisuus noin 90 %), poistetaan jäähdytyschaude ja sekoitetaan 3 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun on uudelleen lisätty samat määrät reagensseja sekoitetaan edelleen reaktion päättymiseen asti ja seos kaadetaan 800 ml:aan 10-%:tista keittosuolaliuosta, jossa on 25 ml 1-norm. suolahappoa. Keltaiset kiteet suodatetaan erilleen ja kuivataan. Silikageelillä kromatografioinnin ja uudelleen

kiteyttämisen jälkeen saadaan 3-etoksi-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-pyrrolidiinia, jonka sp. on 167-170°.

Samalla tavalla saadaan:

- 5 b) 1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-3-pyrrolidinolista ja propyylijodidista 1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-3-propoksi-pyrrolidiinia, jonka sp. on 145-147°;
- 10 c) (2S,4R)-2-(hydroksimetyyli)-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-4-pyrrolidinolista ja metyylijodidista (2S,4R)-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-4-metoksi-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiinia, jonka sp. on 166-174°;
- 15 d) 1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-3-pyrrolidinolista ja isopropyylijodidista 3-isopropoksi-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7pyrrolidiinia, jonka sp. on 116-119°;
- 20 e) N-(trans-2-hydroksisykloheksyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-karboksiamidista ja metyylijodidista N-(trans-2-metoksisykloheksyyli)-N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsiini-10-karboksiamidisa, jonka sp. on 204-205°;
- 25 f) 2-(hydroksimetyyli)-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7piperidiinistä ja metyylijodidista 2-(metoksimetyyli)-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7piperidiiniä, jonka sp. on 204-207°;
- 30 g) (S)-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-2-atsetidiinimetanolista ja metyylijodidista (S)-2-(metoksimetyyli)-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7atsetidiinia, jonka sp. on 95-100°.

a) Seosta, jossa on 32 g 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappo-metyyliesteriä 350 ml:ssa tetrakloorimetaania ja 16 g N-bromisukkiini-imidiä sekä 280 mg dibentsoyyliperoksidia, lämmitetään kiehattaen 16 tuntia. Seoksen annetaan jäähtyä ja lisätään 24,3 ml trietyyliamiinia. Sitten lämmitetään uudelleen kiehattaen 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään noin 900 ml metyleenikloridia, ja orgaaninen faasi pestään kerran 550 ml:lla 1-norm.suolahappoa ja sen jälkeen kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kromatografioimalla siikageelillä ja kiteytetään uudelleen etikkaesteristä. Saadaan 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-karboksyylihappo-metyyliesteriä keltaisina kiteinä, joiden sp. on 169-170°.

b) Samalla tavalla saadaan 1-(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsin-1-yyli)-4-metoksi-piperidiinistä 1-[10-kloori-3-fenyyli-4-okso-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-metoksipiperidiiniä, jonka sp. on 158-162°.

Esimerkki 51

Esimerkin 49 ohjeiden mukaisesti saadaan:

a) 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-piperidinolista ja metyylijodidista 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-metoksi-piperidiiniä, jonka sp. on 152-153°;

b) 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-pyrrolidinolista ja metyylijodidista 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksi-pyrrolidiinia, jonka sp. on 96-98°;

c) 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-pyrrolidinolista ja metyylijodidista 1-[10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-etoksi-pyrrolidiinia, jonka sp. on 133-136°;

d) (S)-1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/7kinolitsin-1-yyli/karbonyyli7-2-pyrrolidiini-metanolista ja metyylijodidista (S)-1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiinia, jonka sp. on 133-135°;

e) 1-/(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-3-pyrrolidinolista ja metyylijodidista 1-/(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-3-metoksipyrrolidiinia, jonka sp, on 155-156°;

f) (S)-1-/(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-2-pyrrolidiinimetanolista ja metyylijodidista (S)-2-(metoksimetyyli)-1-/(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)karbonyyli7-pyrrolidiinia, jonka sp. on 129-131°;

g) (R)-1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-2-pyrrolidiini-metanolista ja metyylijodidista (R)-1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/7kinolitsin-1-yyli)-karbonyyli7-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiinia, jonka sp. on 136-138°;

h) 1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli7-4-piperidinolista ja etyylijodidista 1-(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/7kinolitsin-1-yyli)-4-etoksipiperidiiniä, jonka sp. on 142-144°;

i) /(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)metyyli7-3-hydroksi-1-pyrrolidiinikarboksylaattista ja metyylijodidista (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a7kinolitsin-10-yyli)metyyli-3-metoksi-1-pyrrolidiinikarboksylaattia. M.S.; 436 (M).

Esimerkki 52

Esimerkissä 3lbd esitettyä yhdistettä voidaan valmistaa myös seuraavasti:

- Seosta, jossa on 0,6 g 3,4-dihydro-tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ -
 5 / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepiini-5(2H)tienoa ja 1,0 g α -(tosyylihydratso-
 no)fenyyliasetyyli-kloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia,
 sekoitetaan pitkähkön ajan huoneen lämpötilassa ja jolloin
 läsnä on 0,84 ml trietyyliamiinia. Liuotin poistetaan va-
 kuumissa, ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä.
 10 Saadaan 5,6-dihydro-8-hydroksi-9-fenyyli-tiatsolo/ $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ -
 tieno/ $\bar{2}$,3-f $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ tiatsepinium-hydroksidia (sisäistä suo-
 laa), jonka sp. on 190-195°.

Esimerkki 53

- Seosta, jossa on 70,8 mg 7-hydroksi-8-fenyyli-
 15 atsolo/ $\bar{3}$,2-a $\bar{7}$ tieno/ $\bar{2}$,3-c $\bar{7}$ pyridinium-hydroksidia (sisäistä
 suolaa) ja 38,2 mg N-(2-metoksietyyli)-2-propiiniamidia,
 lämmitetään pitkähkön ajan tolueenissa argonin suojaamana.
 Liuotin poistetaan vakuumissa, ja jäännös kromatografioi-
 daan silikageelillä. Etikkahappoetyyliesteristä uudelleen
 20 kiteyttämisen jälkeen saadaan N-(2-metoksietyyli)-7-okso-
 8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia
 keltaisina kiteinä, joiden sp, on 201-202°.

Esimerkki 54

- 363 mg 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kino-
 25 litsiini-1-karboksyylihappo-metyyliesteriä hydrataan
 huoneen lämpötilassa 50 ml:ssa etikkaesteriä, jolloin läs-
 nä on 36 mg 10-%:tista palladium/hiili-katalyyttiä. Kata-
 lyytti suodatetaan pois ja liuotin poistetaan vakuumissa.
 Jäännös puhdistetaan kromatografioimalla silikageelillä
 30 ja tuote kiteytetään metnaolista. Saadaan 10-kloori-6,7-
 dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karbok-
 syylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 138-139°.

Esimerkki 55

Seosta, jossa on 432 mg (R)-1-/[10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/[a]7kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanolia, 4 mg tetrabutyyliammoniumjodidia
 5 2 ml:ssa metyleenikloridia, pidetään 104 mg:n kanssa natriumhydroksidia 0,1 ml:ssa vettä 30 minuuttia ultraäänihau-
 teessa. Sitten lisätään 0,19 ml dimetyylisulfaattia. Noin
 tunnin kuluttua lisätään vielä kerran 0,19 ml dimetyyli-
 10 sulfaattia, ja reaktion annetaan jatkua edelleen 90 minuut-
 tia. Laimennetaan metyleenikloridilla, pestään vedellä,
 kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan
 kuiviin. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä ja tuote
 kiteytetään uudelleen sykloheksani/etanoli-seoksesta. Saadaan
 (R)-1-/[1p-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/[a]7kinolitsin-
 15 1-yyli)karbonyyli]-2-metoksimetyyli-pyrrolidiinia keltai-
 sina kiteinä, joiden sp. on 137-140°.

Esimerkki 56

aa) 26,2 3-trifluorimetyylifenyylietikkahappo-metyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan dietyylieetteriä, ja
 20 sen jälkeen kun on lisätty 8,2 ml muurahaishappo-metyyli-
 liesteriä, lisätään 2,76 g natriumia. Sekoitetaan huoneen
 lämpötilassa reaktion päättymiseen asti ja jäähdytetään
 lisätään 1-norm. suolahappoa. Orgaaninen faasi erotetaan
 ja vesifaasia uutetaan vielä kaksi kertaa eetterin kanssa.
 25 Yhdistetur orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä keitto-
 suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan
 ja haihdutetaan kuiviin. Tislaamalla saadaan 3-hydroksi-2-
 (α,α,α-trifluori-m-tolyysi)akryylihappo-metyyliesteriä
 värittömänä öljynä, jonka kp. on 59-62°/0,2 mm.

30 ac) p-fluorifenyylietikkahappo-metyyliesteristä ja
 muurahaishappo-metyyliesteristä 2-(p-kloorifenyyli)-3-
 hydroksi-akryylihappo-metyyliesteriä, jonka kp. on
 65-70°/0,1 mm.

ad) p-kloorifenyylietikkahappo-metyyliesteristä ja muurahaishappometyyliesteristä 2-(p-kloorifenyyli)-3-hydroksi-akryylihappo-metyyliesteriä, jonka kp. on 89-97°.

5 ba) 26 g 3-hydrokso-2-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-akryylihappo-metyyliesteriä liuotetaan jäähähteessä jäädyttään 1-norm. natronlipeään ja lisätään 10,6 ml dimetyylisulfaattia. Sekoitetaan noin 40 tuntia noin 0°:ssa ja lisätään vielä kerran 40 ml 1-norm. natronlipeää
10 ja 3,8 ml dimetyylisulfaattia. Reaktion päätyttyä laimennetaan vedellä ja uutetaan metyleenikloridilla. Natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen tislataan, jolloin saadaan 3-metoksi-2-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)akryylihappometyyliesteriä värittömänä öljynä, jonka kp. on 75-90°/
15 0,2 mm.

Samalla tavalla saadaan:

bb) 2-(m-fluorifenyyli)-3-hydroksi-akryylihappometyyliesteristä ja dimetyylisulfaatista 2-(m-fluorifenyyli)-3-metoksi-akryylihappo-metyyliesteriä, jonka kp.
20 on 80-100°/0,1 mm.

bc) 2-(p-fluorifenyyli)-3-hydroksi-akryylihappometyyliesteristä ja dimetyylisulfaatista 2-(p-fluorifenyyli)-3-metoksi-akryylihappo-metyyliesteriä, jonka kp.
on 70-76°;

25 bd) 2-(p-kloorifenyyli)-3-hydroksi-akryylihappometyyliesteristä ja dimetyylisulfaatista 2-(p-kloorifenyyli)-3-metoksi-akryylihappo-metyyliesteriä, jonka sp. on 53-58°.

30 ca) 8,05 g 3,4-dihydro-tieno[2,3-f/1,4]tiatsepiini-5-(2H)-tionia suspendoidaan 40 ml:aan metyleenikloridia ja argonin suojaamana lisätään liuos, jossa on 7,1 ml bromimalonihappo-dietyyliesteriä 40 ml:ssa metyleenikloridia. 2,5 tuntisen sekoittamisen jälkeen lisätään hitaasti 50 ml 10-3:tista kaliumvetykarbonaattiliuosta ja sekoitetaan
35 30 minuuttia. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan vielä kaksi kertaa metyleenikloridin kanssa.

5 Natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen kromatografoidaan silikageelillä, jolloin saadaan dietyyli- β ,4-dihydrotieno β ,3-f β / β ,4 β tiatsepin-8(5H)-ylideeni β malonaattia heikosti kellertävänä kiteinä, joiden sp. on 87-89° (sykloheksaanista).

cb) 2,56 g dietyyli- β ,4-dihydrotieno β ,3-f β / β ,4 β tiatspein-8-(5H)-ylideeni β malonaattia suspendoidaan 15,6 ml:aan etanolia, ja sen jälkeen kun on lisätty 4,3 ml 2-norm. natriummetylaatin etanoliliuosta, lämmitetään kiehuttaen reaktion päättymiseen asti. Liuotin poistetaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan 60 ml:aan vettä ja uute-
10 taan useaan kertaan metyleenikloridilla. Sen jälkeen kun orgaaniset faasit on pesty vedellä ja kuivattu natriumsulfaatilla, kromatografoidaan silikageelillä. Uudelleen
15 kiteyttämisen jälkeen saadaan etyyli- β ,7-dihydrotieno β ,3-f β / β ,4 β tiatsepin-8(5H)-ylideeni β asetaattia kellertävinä kiteinä, sp. 86-87° (etanolista).

d) Seokseen. jossa on 255 mg etyyli- β ,7-dihydrotieno β ,3-f β / β ,4 β tiatsepin-8(5H)-ylideeni β asetaattia
20 3 ml:ssa tetrahydrofuraania argonin suojaamana, 2-3°:ssa lisätään annoksittain 44 mg noin 55-%:tista natriumhydridi-dispersiota ja sekoitetaan 20 minuuttia. Tähän lisätään liuos, jossa on 3-metoksi-2-(α , α , α -trifluori-m-tolyyli)akryylihapo-metyyliesteriä 2 ml:ssa tetrahydro-
25 furaania. Jäähdytyshaude poistetaan ja liuosta sekoitetaan 17 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen 2 tuntia 45-50°:ssa ja lopuksi lämmitetään 6 tuntia kiehuttaen. Liuos tehdään happameksi suolahapon eetteriliuoksella ja kuiviin haihduttamisen jälkeen kromatografoidaan silika-
30 geelillä. Metyyli- ja etyyliesterien seos liuotetaan siten 6 ml:aan metanolia ja lisätään 0,14 ml 1-norm. natriummetylaattiliuosta. Sekoistetaan noin 20 tuntia huoneen lämpötilassa, tehdään happameksi suolahapon metanoliliuoksella ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan
35 kiteyttämällä uudelleen, jolloin saadaan 5,6-dihydro-8-okso-9-(α , α , α -trifluori-m-tolyyli)-8H-pyrido β ,2-d β tieno β ,3-f β -

$\overline{1},4$ tiatsepiini-11-karboksyylihappometyyliesteriä keller-tävinä kiteinä. Sp. 190-191^o (etikkaesteristä).

Esimerkki 57

Esimerkin 32ba ohjeiden mukaisesti saadaan:

- 5 a) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja (R)-2-pyrrolidiinimetanolista (R)-1- $\overline{7}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\overline{7}$ -2-pyrrolidiini-metanolia, jonka sp. on 146-54^o;
- 10 b) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 1-(2-metoksietyyli)-piperatsiinista 4-(2-metoksietyyli)-1- $\overline{7}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\overline{7}$ piperatsiinia, jonka sp. on 166-168^o;
- 15 c) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja (R)-3-hydroksipyrrolidiinista (R)-1- $\overline{7}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\overline{7}$ -3-pyrrolidinolia, jonka sp. on 237-239^o;
- 20 d) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja (S)-3-hydroksipyrrolidiinista (S)-1- $\overline{7}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\overline{7}$ -3-pyrrolidinolia, jonka sp. on 237-239^o;
- 25 e) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 3-hydroksiatsetidiinista 1- $\overline{7}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\overline{7}$ -3-atsetidinolia, jonka sp. on 240-241^o;
- 30 f) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 3-hydroksipiperidiinistä 1- $\overline{7}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\overline{7}$ -3-piperidinolia, jonka sp. on 279-280^o;
- 35 g) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 2-(hydroksimetyyli)-piperidiinista 2-(hydroksimetyyli)-1- $\overline{7}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\overline{2},3$ -a $\overline{7}$ kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\overline{7}$ piperidiiniä, jonka sp. on 256-258^o;

h) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja trans-2-amino-sykloheksanolista N-(trans-2-hydroksisykloheksyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 245-246^o;

i) 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyylihaposta ja (S)-2-pyrrolidiinimetanolista (S)-1-/ $\bar{7}$ -10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-yyli)karbonyyli/ $\bar{7}$ -2-pyrrolidiinimetanolia, jonka sp. on 178-180^o;

j) 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyylihaposta ja (R)-2-pyrrolidiinimetanolista (R)-1-/ $\bar{7}$ -10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-yyli)karbonyyli/ $\bar{7}$ -2-pyrrolidiinimetanolia, jonka sp. on 178-181^o;

k) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja furfuryyliamiinista 7-okso-8-fenyyli-N-(2-furfuryyli)-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 187-188^o;

l) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 2-amino-2-tiatsoliinista 7-okso-8-fenyyli-N-2-tiatsolin-2-yyli-7-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 172-174^o;

m) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 2-aminotiatsolista 7-okso-8-fenyyli-N-(2-tiatsolyyli)-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 286-289^o;

n) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 3-klooripropyliamiini-hydrokloridista trietyyliamiini-lisäekvivalentin läsnä ollessa N-(3-klooripropyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 196-198^o;

o) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 2-fluorietyyliamiini-hydrokloridista trietyyliamiini-ylimäärän läsnä ollessa N-(2-fluorietyyli)-

7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 230-232°;

p) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja 3-metoksiopropyyliamiinista N-(3-metoksiopropyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 188-189°;

q) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja bis-(2-metoksietyyli)-amiinista N,N-bis-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksiamidia, jonka sp. on 152°.

r) 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja N-(2-metoksietyyli)-aniliinista N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/ $\bar{2}$,3-a $\bar{7}$ kinolitsiini-10-karboksianilidia, jonka sp. on 143-147°;

s) 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-karboksyylihaposta ja 3-hydroksi-atsetidiinista 1-/(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-yyli)karbonyyli/ $\bar{7}$ -3-atsetidinolia, jonka sp. on 246-247°.

Esimerkki 58

Suspensioon, jossa on 0,676 g 6,7-dihydro-1-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsin-4-onia 18 ml:ssa dioksaania, lisätään 0,6 ml kloorimuura-haishappofenyyliesteriä ja 0,42 ml pyridiiniä ja sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten lisätään 1,03 g aminoasetonitriiliä ja sekoitetaan edelleen 100°:ssa, kunnes ohkokromatograafisesti todeten ei enää ole läsnä lainkaan karbonaattia. Kuiviin haihduttamisen jälkeen liuotetaan kloroformiin, pestään kaksi kertaa vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kromatografioitaessa silikaageelillä (liuotin tolueeni/dioksaani (9:1)) saadaan (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsiini-1-yyli)metyyli/ $\bar{7}$ amino/ $\bar{7}$ asetonitriiliä, jonka sp. on 181 - 183° (metanolista), sekä toisena fraktiona (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/ $\bar{a}$ $\bar{7}$ kinolitsin-1-yyli)metyyli-(syaanometyyli)karbamaattia, jonka sp. on 166 - 167° (tolueenista).

Esimerkki 59

Suspensioon, jossa on 0,376 g 10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)-metyyli-7-amino-7-asetonitriiliä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0,1 ml muurahaishappoanhydridiä, ja lyhyen ajankuluttua muodostunutta kirkasta keltaista liusota sekoitetaan 45 minuuttia huoneen lämpötilassa. Kuiviin haihduttamisen jälkeen liuotetaan kloroformiin, pestään 10-%:sella kaliumvetykarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja puhdistetaan kromatografioimalla silikageelillä tolueeni/dioksaaniseoksella (9:1). N1-(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)-metyyli-7-N-(syaanometyyli)formamidi on keltaista hartsia.

Esimerkki 60

a) 13,5 g litiumaluminiumhydridiä suspendoidaan noin 0°:ssa argonin suojaamana 550 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania, ja sen jälkeen lisätään noin puolen tunnin kuluessa annoksittain (S)-atsetidiini-2-karboksyylihappo-metyyliesteri-hydrokloridia. Sekoitetaan 30 minuuttia noin 5°:ssa, sitten 3 tuntia noin 20°:ssa. Tämän jälkeen jäädytetään uudelleen ja lisätään tiputtamalla 60 ml vettä. 3-päiväisen sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa valkea sakka suodatetaan erilleen ja uutetaan hyvin kloroformilla. Suodos haihdutetaan kuiviin ja tislataan yhdessä edelläsaadun uutteen kanssa vakuuissa. Saadaan (S)-2-atsetidiinimetanolia värittömänä öljynä, jonka kp. on 44-46°/0,06 torria.

b) Esimerkin 32ba ohjeiden mukaisesti saadaan 7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksyylihaposta ja (S)-2-atsetidiinimetanolista (S)-1-(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-2-atsetidiinimetanolia, jonka sp. on 158-161°.

Esimerkki 61

a) 3,0 g α -pyridiini-etikkahappo-metyyli-
tetaan argonin suojaamana 27 ml:aan tetrahydrofuraania
ja jäädytetään noin 2^o:seen. Sitten lisätään annoksittain
5 0,87 g noin 55-%:tista natriumhydridin öljydispersiota
ja sekoitetaan vielä 15 minuuttia ja lisätään tiputtamalla
liuos, jossa on 3-metoksi-2-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-
akryylihappo-metyyli-esteriä 27 ml:ssa tetrahydrofuraania.
Seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja voimak-
10 kaan keltaiseksi värjäytynyt liuos kaadetaan 220 ml:aan
vettä. Seos tehdään 2-norm. suolahapolla happameksi pH-
arvoon 4, kiteet suodatetaan erilleen ja pestään n-hek-
saanilla. Etikkahappo-etyyli-esteristä uudelleen kiteyttä-
misen jälkeen saadaan 4-okso-3-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-
15 4H-kinolitsiini-1-karboksyylihappometyyli-esteriä keltai-
sina kiteinä, joiden sp. on 147-148^o.

Samalla tavalla saadaan:

b) 3-metoksi-2-fenyyli-akryylihappo-metyyli-esteristä
ja α -pyridyyli-etikkahappo-metyyli-esteristä 4-okso-3-fenyy-
20 li-4H-kinolitsiini-1-karboksyylihappo-metyyli-esteriä,
jonka sp. on 139-140^o;

c) 2-(m-fluorifenyyli)-3-metoksi-akryylihappo-
metyyli-esteristä ja α -pyridyyli-etikkahappo-metyyli-esteristä
3-(m-fluorifenyyli)-4-okso-4H-kinolitsiini-1-karboksyyli-
25 happo-metyyli-esteriä, jonka sp. on 159-161^o;

d) 2-(p-fluorifenyyli)-3-metoksi-akryylihappo-me-
tyyli-esteristä ja α -pyridyyli-etikkahappo-metyyli-esteristä
3-(p-fluorifenyyli)-4-okso-4H-kinolitsiini-1-karboksyyli-
happo-metyyli-esteriä, jonka sp. on 141-142^o;

30 e) 2-(p-kloorifenyyli)-3-metoksi-akryylihappo-
metyyli-esteristä ja α -pyridyyli-etikkahappo-metyyli-este-
ristä 3-(p-kloorifenyyli)-4-okso-4H-kinolitsiini-1-karbok-
syylihappo-metyyli-esteriä, jonka sp. on 179-180^o.

Esimerkki 62

a) 0,25 g 4-okso-3-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-4H-kinolitsiini-1-karboksyylihappo-metyyliesteriä suspendoidaan 3 ml:aan etanolia ja lisätään 3 ml 1-norm. natronlipeää. Lämmitetään kiehua kunnes reaktio on päätty-
 5 nut. Lisätään 13 ml vettä, ja tehdään happameksi 1-norm. suolahapolla. Keltaiset kiteet suodatetaan erilleen ja kuivataan. Etikkahappoetyyliesteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan 4-okso-3-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-4H-kinolitsiini-1-karboksyylihappoa keltaisina kiteinä,
 10 joiden sp. on 228-229⁰.

b) Seosta, jossa on 0,83 g 4-okso-3-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-4H-kinolitsiini-1-karboksyylihappoa, 13 ml väkevää suolahappoa ja 6,5 ml etikkahappoa, lämmitetään
 15 kiehua reaktion päättymiseen asti. Liuos haihdutetaan kuiviin, minkä jälkeen lisätään 10 ml vettä. Kiteet suodatetaan erilleen ja kuivataan. Silikageelillä kromatografioinnin ja uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan
 20 3-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)-4H-kinolitsin-4-onia keltaisina kiteinä, joiden sp. on 110-111⁰ (n-heksaani/tolueneeni-seoksesta).

Esimerkki A

Yhdistettä A (10-kloori-6,7-dihydro-N-(2-metoksietyyli)-4-okso-3-fenyli-4H-bentso[$\bar{a}$]kinolitsiini-1-kar-
 25 boksiamidia) voidaan käyttää sinänsä tunnetulla tavalla vaikutusaineena seuraavan koostumuksen omaavien farmaseut-
 tisten valmisteiden valmistamiseen:

	a) Tabletit	<u>mg/tabletti</u>
	Yhdiste A	5
30	Maitosokeri	135
	Maissitärkkelys	51
	Polyvinylipyrrolidiini	8
	Magnesiumstearaatti	<u>1</u>
	Tabletin paino	200

35

	b) Kapselit	<u>mg/kapseli</u>
	Yhdiste A	10
	Maitsokeri	30
	Maissitärkkelys	8,5
5	Talkki	1
	Magnesiumstearaatti	<u>0,5</u>
	Kapselin täyttöpaino	50

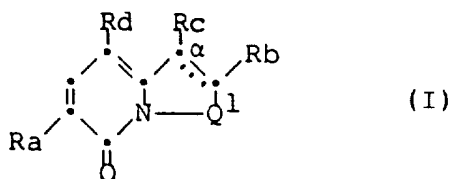
Vaikutusaineina voidaan käyttää myös seuraavassa esitettyjä yhdisteitä B-Y:

- 10 B = 1-/(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
/a/kinolitsin-1-yyli)karbonyyli-7-4-piperidinoli
C = (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a/kinolit-
sin-10-yyli)metyyli-4-morfoliinikarboksylaatti
D = 4-/(6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso-
/a/kinolitsin-1-yyli)karbonyyli-7-2,6-dimetyylimorfoliini
15 E = (S)-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a/kinolitsin-
10-yyli)karbonyyli-7-2-pyrrolidiinimetanoli
F = (S)-2-metoksimetyyli-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
/2,3-a/kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-pyrrolidiini
20 G = 1-/(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a/kinolitsin-
1-yyli)karbonyyli-7-3-metoksipyrrolidiini
H = (S)-1-/(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso/a/kinolit-
sin-1-yyli)karbonyyli-7-2-pyrrolidiinimetanoli
I = cis-4-/(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno/2,3-a/-
25 kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-2,6-dimetyylimorfoliini
K = 1-(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-3H-bentso-
/a/kinolitsin-1-yyli)-4-metoksipiperidiini
L = 1-/(10-kloori-3-fenyyli-4-okso-4H-bentso/a/kinolitsin-
1-yyli)karbonyyli-7-4-metoksipiperidiini
30 M = N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tie-
no/2,3-a/kinolitsiini-10-karboksiamidi
N = N-(2-metoksietyyli)-N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-
tieno/2,3-a/kinolitsiini-10-karboksiamidi
O = (R)-2-(metoksimetyyli)-1-/(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno-
35 /2,3-a/kinolitsin-10-yyli)karbonyyli-7-pyrrolidiini

- P = 1- $\underline{\overline{a}}$ (10-kloridi-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
 $\underline{\overline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ -3-metoksi-pyrrolidiini
- Q = 1- $\underline{\overline{a}}$ (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso-
 $\underline{\overline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ -3-etoksi-pyrrolidiini
- 5 R = (R)-3-metoksi-1- $\underline{\overline{a}}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\underline{2,3-a}$ -
kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ pyrrolidiini
- S = (S)-3-metoksi-1- $\underline{\overline{a}}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\underline{2,3-a}$ -
kinolitsin-10-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ pyrrolidiini
- T = (S)-1- $\underline{\overline{a}}$ (10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-
10 bentso $\underline{\overline{a}}$ kinolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ -2-(metoksimetyyli)
pyrrolidiini
- U = 1- $\underline{\overline{a}}$ (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\underline{2,3-a}$ ki-
nolitsin-10-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ -3-metoksi-pyrrolidiini
- V = 3-metoksi-1- $\underline{\overline{a}}$ (7-okso-8-fenyyli-7H-tieno $\underline{2,3-a}$ kinolit-
15 sin-10-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ atsetidiini
- W = (R)-1- $\underline{\overline{a}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso $\underline{\overline{a}}$ kinolit-
sin-1-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ -2-pyrrolidiinimetanoli
- X = (S)-1- $\underline{\overline{a}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso $\underline{\overline{a}}$ kino-
litsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ -2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini
- 20 Y = (R)-1- $\underline{\overline{a}}$ (10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso $\underline{\overline{a}}$ ki-
nolitsin-1-yyli)karbonyyli $\underline{7}$ -2-(metoksimetyyli)pyrroli-
diini.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti
käyttökelpoisten trisyklisten pyridiinijohdannaisten ja
niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolo-
jen valmistamiseksi

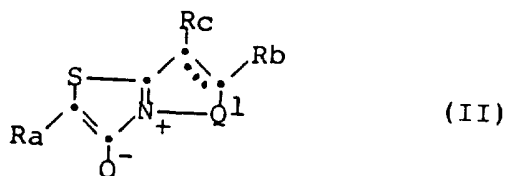


jossa Q¹ yhdessä typpi-atomin kanssa merkitsee ryhmää,
jonka kaava on >N-CH₂CH₂- (a) tai >N-CH=CH- (c), Ra on
fenyyli-ryhmä, jossa mahdollisesti on substituenttina ha-
logeeni tai trifluorimetyyli, Rb ja Rc yhdessä α:lla mer-
kityn hiili-atomin kanssa merkitsevät kaavan >C_α-S-CH=CH-
(h), >C_α-CH=CH- (i) tai >C_α-CH=CH-CH=CH- (j) mukaista
ryhmää, jossa on mahdollisesti substituenttina halogeeni,
murtoviiva tarkoittaa lisäsidosta, Rd ryhmää, jonka kaava
on -CO-(Q²A²)_q-R¹ tai -CH₂OOCNR²R⁴, q on luku 0 tai 1, A²
tarkoittaa alempaa alkyleeniä, Q² happiatomia tai ryh-
mää -NR²-, R¹ vetyä tai ryhmää -NR³R⁴, R² vetyä tai alempaa
alkyyliä, R³ ja R⁴ kukin vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa
alkoksyalkyyliä, alempaa syanoalkyyliä, alempaa halogee-
nialkyyliä tai alempaa hydroksialkyyliä, tai yhdessä typpi-
atomin kanssa 4-6-jäsenistä tyydytettyä N-heterosyklis-
tä ryhmää, jossa on mahdollisesti substituentteina yksi
tai kaksi alempi-alkyyli-, hydroksi-, alempi-alkoksi-,
alempi-alkanoyylioksi-, alempi-hydroksialkyyli-, alempi-
alkoksyalkyyli-, alempi-alkanoyylioksyalkyyli-, alempi-
alkoksykarbonyyli-, karbamoyyli-, mono- tai di(alempi-alk-
yyli)karbamoyyli-, okso- tai alempi-alkyleenidioksyryh-
mää, ja jossa voi olla rengasjäsenenä vielä happi- tai
rikkiatomi tai ryhmä >N-R⁵, ja R⁵ merkitsee vetyä, alem-

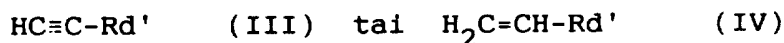
paa alkyyliä, alempaa alkoksialkyyliä, tai alempaa alkanoyyliä, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteen, jonka kaava on

5



10 jossa symboleilla Q^1 , Ra, Rb, Rc ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida korotetussa lämpötilassa yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on



15

joissa Rd' merkitsee syaanoa, nitroa tai ryhmää, jonka kaava on $-CO-(Q^2A^2)_q-R^1$, ja symboleilla q, A^2 , Q^2 ja R^1 on edellä mainittu merkitys, ja saatua sykloadditiotuotetta käsitellään mahdollisesti vahvan emäksen kanssa, tai

20

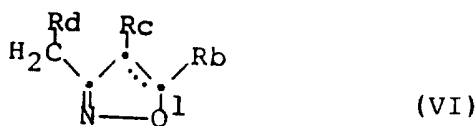
b) yhdisteen, jonka yleiskaava on



25

jossa R merkitsee alempaa alkyyliä ja R' vetyä tai alempaa alkoksia, ja Ra:lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida, R':n merkityksessä vetyä, korotetussa lämpötilassa, tai R':n merkityksessä alempaa alkoksia, vahvan emäksen läsnä ollessa yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on

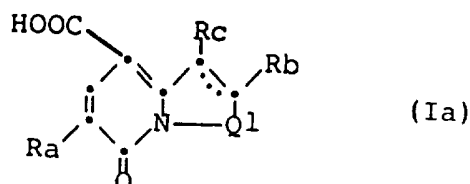
30



35

jossa symboleilla Q^1 , Rb, Rc, Rd ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, ja saatu syklokondensaatiotuote, R' :n merkitessä vetyä, dehydrataan, tai

c) karboksyylihapo, jonka yleiskaava on



10 jossa symboleilla A^1 , Q^1 , Ra, Rb, Rc, m ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, esteröidään alkoholin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa A^2 :lla ja R^1 :llä on edellä mainittu merkitys, tai

d) edellä olevan kaavan (Ia) mukainen karboksyylihapo, tai sen reaktiivinen johdannainen muutetaan amiinin kanssa, jonka yleiskaava on



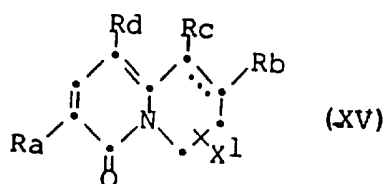
25 joissa symboleilla A^2 , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on edellä mainittu merkitys, vastaavaksi amidiksi, tai

e) kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa on vapaa hydroksiryhmä, annetaan reagoida emäksen läsnäollessa yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on



jossa R merkitsee alempaa alkyyliä, ja X on poistuva ryhmä, tai

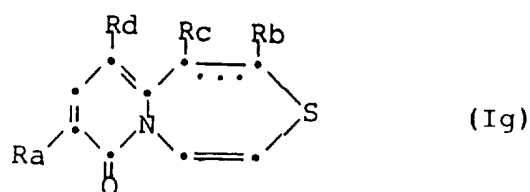
f) lohkaistaan halogeenivetyä emäksen läsnäollessa yhdisteestä, jonka yleiskaava on



5

jossa symboleilla Ra, Rb, Rc, Rd ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys ja X¹ on halogeeniatomi, tai g) lämmitetään yhdistettä, jonka yleiskaava on

10

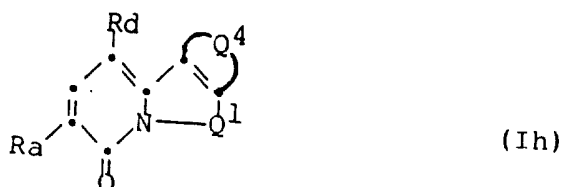


15

jossa symboleilla Ra, Rb, Rc, Rd ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, tai

h) halogenoidaan tiofeenirengas yhdisteessä, jonka yleiskaava on

20



25

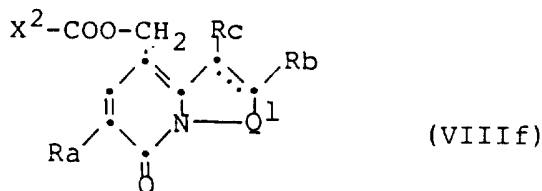
jossa Q⁴ merkitsee edellä mainittua ryhmää (h) tai (i) ja symboleilla Q¹, Ra ja Rd on edellä mainittu merkitys, tai

i) hydrataan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Q¹ yhdessä typpiätomien kanssa merkitsee ryhmää >N-CH=CH-, tai

30

j) yhdisteen, jonka yleiskaava on

35



jossa X^2 merkitsee fenoksia, ja vastineilla Q^1 , Ra, Rb, Rc ja murtoviivalla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida edellä olevan kaavan (X) mukaisen amiinin kanssa, ja

k) haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa on emäksinen substituentti, muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Q^1 yhdessä typpiätoimin kanssa merkitsee ryhmää, jonka kaava on $>\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ (a) tai $>\text{N-CH=CH-}$ (c).

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Ra merkitsee fenyyliäryhmää, jossa on mahdollisesti substituenttina m-halogeeni tai m-trifluorimetyyli.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Ra merkitsee fenyyliä.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Rb ja Rc yhdessä α :lla merkityn hiiliätoimin kanssa merkitsevät kaavan $>\text{C}_\alpha\text{-S-CH=CH-}$ tai $\text{C}_\alpha\text{-CH=CH-CH=CH-}$ mukaista ryhmää, jossa on mahdollisesti substituenttina halogeeni, ja murtoviiva merkitsee lisäsidosta.

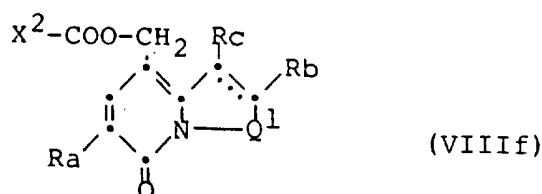
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Rb ja Rc yhdessä α :lla merkityn hiiliätoimin kanssa merkitsevät ryhmää, jonka kaava on $>\text{C}_\alpha\text{-S-CH=CH-}$ tai $>\text{C}_\alpha\text{-CH=CCl-CH=CH-}$.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että menetelmällä valmistetaan

- 10-kloori-6,7-dihydro-N-(2-metoksietyyli)-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsiini-1-karboksiamidi, 1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-piperidinoli, (4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)-metyyli-4-morfoliinikarboksylaatti, 4-[(6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-10-kloori-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2,6-dimetyylimorfoliini, (S)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli, (S)-2-metoksimetyyli-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, 1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksipyrrolidiini, (S)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli, cis-4-[(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-2,6-dimetyylimorfoliini, 1-(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)-4-metoksipiperidiini, 1-[(10-kloori-3-fenyyli-4-okso-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-4-metoksipiperidiini, N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksiamidi, N-(2-metoksietyyli)-N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsiini-10-karboksiamidi, (R)-2-(metoksimetyyli)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]-pyrrolidiini, 1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-2-yyli)karbonyyli]-3-metoksipyrrolidiini, 1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-3-etoksipyrrolidiini, (R)-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, (S)-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, (S)-1-[(10-kloori-6,7-dihydro-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini, 1-[(4,5-dihydro-7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-

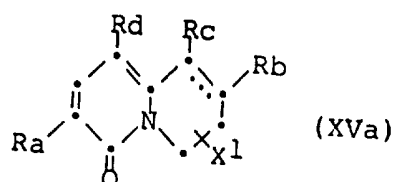
yyli)karbonyyli]-3-metoksi-pyrrolidiini, 3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-tieno[2,3-a]kinolitsin-10-yyli) karbonyyli]atsetidiini, (R)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinime-
 5 tanoli, (S)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini, tai (R)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-bentso[a]kinolitsin-1-yyli)karbonyyli]-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiini.

8. Yhdisteet, joiden yleiskaava on



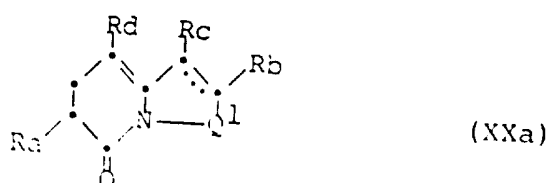
jossa symbolit Ra, Rb, Rc, Q¹ ja X² merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

9. Yhdisteet, joiden yleiskaava on



jossa Q⁵ yhdessä typpiätoimin kanssa merkitsee halogeenilla substituoitua dimetyleeniryhmää ja symboleilla Ra, Rb, Rc ja Rd on patenttivaatimuksessa 1 mainittu merkitys.

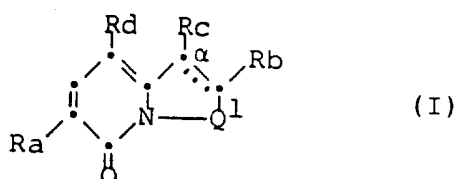
10. Yhdiste, jonka yleiskaava on



joissa symboleilla Ra, Rb, Rc, Rd, Q¹ ja murtoviivalla on patenttivaatimuksessa 1 mainittu merkitys.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara tricykliska pyridinderivat med formeln (I) och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,

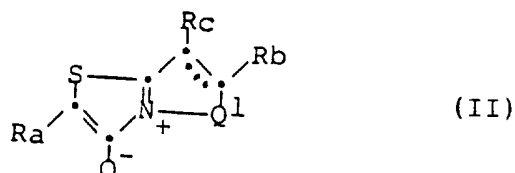


där Q^1 tillsammans med kväveatomen betecknar en grupp, som har formeln $>N-CH_2CH_2-$ (a) eller $>N-CH=CH-$ (c), R_a är en fenylgrupp, vilken eventuellt som substituent innehåller halogen eller trifluormetyl, R_b och R_c tillsammans med kolatomen, som är märkt med α , betecknar en grupp med formeln $>C_\alpha-S-CH=CH-$ (h), $>C_\alpha-CH=CH-S-$ (i) eller $>C_\alpha-CH=CH-CH=CH-$ (j), vilken eventuellt som substituent innehåller halogen, den brutna linjen betecknar en ytterligare bindning, R_d betecknar en grupp, som har formeln $-CO-(Q^2A^2)_q-R^1$ eller $-CH_2OOCNR^2R^4$, q är ett tal 0 eller 1, A^2 betecknar lägre alkyl, Q^2 en syreatom eller en grupp $-NR^2-$, R^1 betecknar väte eller en grupp $-NR^3R^4$, R^2 betecknar väte eller lägre alkyl, R^3 och R^4 vardera betecknar väte, lägre alkyl, lägre alkoxialkyl, lägre cyanoalkyl, lägre halogenalkyl eller lägre hydroxialkyl, eller tillsammans med kväveatomen en 4-6-ledad mättad N-heterocyklisk grupp, vilken eventuellt som substituent innehåller en eller två lägre-alkyl-, hydroxi-, lägre-alkoxi-, lägre-alkanoyloxi-, lägre-hydroxialkyl-, lägre-alkoxialkyl-, lägre-alkanoyloxialkyl-, lägre-alkoxikarbonyl-, karbamoyl-, mono- eller di(lägre-alkyl)karbamoyl-, oxo- eller lägre-alkylendioxigrupp, och vilken som ringmedlem kan ännu innehålla en syre- eller svavelatom eller en grupp $>N-R^5$, och R^5 betecknar väte, lägre alkyl, lägre

alkoxialkyl, eller lägre alkanoyl, k ä n n e t e c k -
n a t d ä r a v , a t t

(a) en förening, som har den allmänna formeln

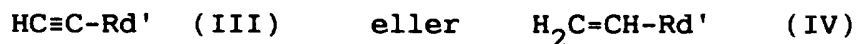
5



10

där symbolerna Q^1 , Ra, Rb, Rc och den brutna linjen be-
tecknar samma som ovan, omsätts vid en förhöjd temperatur
med en förening, som har den allmänna formeln

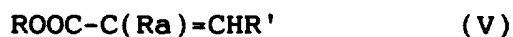
15



där Rd' betecknar cyano, nitro eller en grupp med formeln
-CO-(Q^2A^2)_q-R¹, och symbolerna q, A², Q² och R¹ betecknar
samma som ovan, och den erhållna cykloadditionsprodukten
eventuellt behandlas med en stark bas, eller

20

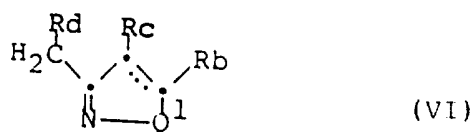
b) en förening, som har den allmänna formeln



25

där R betecknar lägre alkyl och R' väte eller lägre alko-
xi och Ra betecknar samma som ovan, omsätts, då R' be-
tecknar väte, vid en förhöjd temperatur, eller då R' be-
tecknar lägre alkoxi, i närvaro av en stark bas med en
förening, som har den allmänna formeln

30

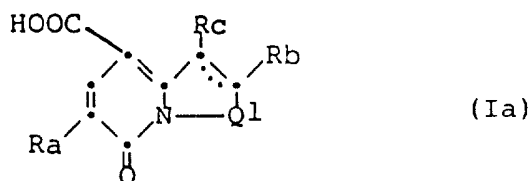


35

där symbolerna Q^1 , Rb, Rc, Rd och den brutna linjen betecknar samma som ovan, och den erhållna cyklokondensationsprodukten, då R' betecknar väte, dehydreras, eller

c) en karboxylsyra, som har den allmänna formeln

5



10

där symbolerna A^1 , Q^1 , Ra, Rb, Rc, m och den brutna linjen betecknar samma som ovan, esterifieras med en alkohol, som har den allmänna formeln

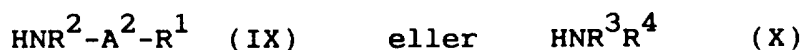
15



där A^2 och R^1 betecknar samma som ovan, eller

d) karboxylsyran med den ovan anförda formeln (Ia) eller ett reaktivt derivat därav omvandlas med en amin, som har den allmänna formeln

20



där symbolerna A^2 , R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar samma som ovan, till motsvarande amid, eller

25

e) en förening med formeln (I), som innehåller en fri hydroxigrupp, omsätts i närvaro av en bas med en förening, som har den allmänna formeln

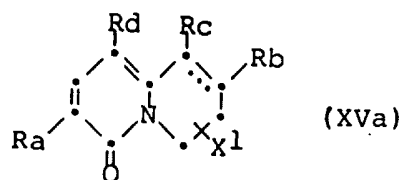
30



där R betecknar lägre alkyl och X är en avgående grupp, eller

35

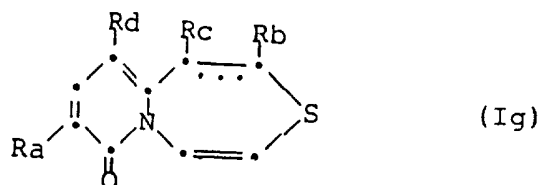
f) halogenväte avspjälks i närvaro av en bas från en förening, som har den allmänna formeln



5

där symbolerna Ra, Rb, Rc, Rd och den brutna linjen be-
tecknar samma som ovan och X¹ är en halogenatom, eller
g) en förening, som har den allmänna formeln

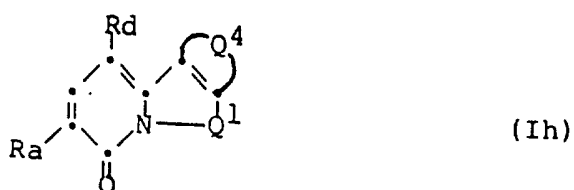
10



15

där symbolerna Ra, Rb, Rc, Rd och den brutna linjen be-
tecknar samma som ovan, uppvärms, eller
h) tiofenringen i en förening med den allmänna
formeln

20



25

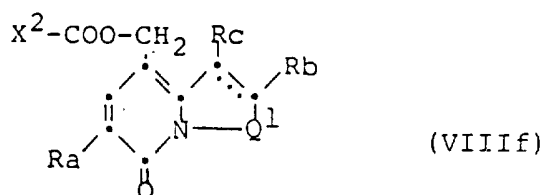
där Q⁴ betecknar den ovan nämnda gruppen (h) eller (i)
och symbolerna Q¹, Ra och Rd betecknar samma som ovan,
halogeneras, eller

30

i) en förening med den allmänna formeln (I), där
Q¹ tillsammans med kväveatomen betecknar en grupp
>N-CH=CH-, hydreras, eller

35

j) en förening, som har den allmänna formeln



5

där X^2 betecknar fenoxi och symbolerna Q^1 , Ra, Rb, Rc och den brutna linjen betecknar samma som ovan, omsätts med en amin, som har den ovan anförda formeln (X), och

10 k) om så önskas, omvandlas den erhållna föreningen med formeln (I), som innehåller en basisk substituent, till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att Q^1 tillsammans med kväveatomen
15 betecknar en grupp med formeln $>N-CH_2CH_2-$ (a) eller
 $>N-CH=CH-$ (c).

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,
k ä n n e t e c k n a t därav, att Ra betecknar en fe-
nylgrupp, vilken eventuellt som substituent innehåller m-
20 halogen eller m-trifluormetyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att Ra betecknar fenyl.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4,
k ä n n e t e c k n a t därav, att Rb och Rc tillsammans
25 med kolatomen, som märkts med α , betecknar en grupp med
formeln $>C_\alpha-S-CH=CH-$ eller $C_\alpha-CH=CH-CH=CH-$, vilken even-
tueellt som substituent innehåller halogen, och den brutna
linjen betecknar en ytterligare bindning.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e -
30 t e c k n a t därav, att Rb och Rc tillsammans med kol-
atomen, som märkts med α , betecknar en grupp md formeln
 $>C_\alpha-S-CH=CH-$ eller $>C_\alpha-CH=CCl-CH=CH-$.

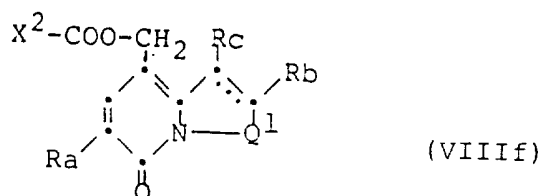
7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att med förfarandet framställs 10-
35 klor-6,7-dihydro-N-(2-metoxietyl)-4-oxo-3-fenyl-4H-benso-
[a]kinolizin-1-karboxamid, 1-[(10-klor-6,7-dihydro-4-oxo-

3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-4-piperidinol, (4,5-dihydro-7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)-metyl-4-morfolinkarboxylat, 4-[(6,7-dihydro-4-oxo-3-fenyl-10-klor-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-2,6-dimetylmorfolin, (S)-1-[(7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)karbonyl]-2-pyrrolidinmetanol, (S)-2-metoximetyl-1-[(7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)karbonyl]pyrrolidin, 1-[(10-klor-4-oxo-3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-3-metoxipyrrolidin, (S)-1-[(10-klor-4-oxo-3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-2-pyrrolidinmetanol, cis-4-[(4,5-dihydro-7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)karbonyl]-2,6-dimetylmorfolin, 1-(10-klor-6,7-dihydro-4-oxo-3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)-4-metoxipiperidin, 1-[(10-klor-3-fenyl-4-oxo-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-4-metoxipiperidin, N-etyl-N-(2-metoxietyl)-7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid, N-(2-metoxietyl)-N-metyl-7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-karboxamid, (R)-2-(metoximetyl)-1-[(7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)karbonyl]pyrrolidin, 1-[(10-klor-6,7-dihydro-4-oxo-3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-2-yl)karbonyl]-3-metoxipyrrolidin, 1-[(10-klor-6,7-dihydro-4-oxo-3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-3-etoxipyrrolidin, (R)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)karbonyl]pyrrolidin, (S)-3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)karbonyl]pyrrolidin, (S)-1-[(10-klor-6,7-dihydro-4-oxo-3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-2-(metoxifenyl)pyrrolidin, 1-[(4,5-dihydro-7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)karbonyl]-3-metoxipyrrolidin, 3-metoxi-1-[(7-oxo-8-fenyl-7H-tieno[2,3-a]kinolizin-10-yl)karbonyl]azetidin, (R)-1-[(10-klor-4-oxo-3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-2-pyrrolidinmetanol, (S)-1-[(10-klor-4-oxo-3-fenyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-2-(metoximetyl)pyrrolidin, eller (R)-1-[(10-klor-4-oxo-3-fe-

nyl-4H-benso[a]kinolizin-1-yl)karbonyl]-2-(metoximetyl)-pyrrolidin.

8. Föreningar med den allmänna formeln

5

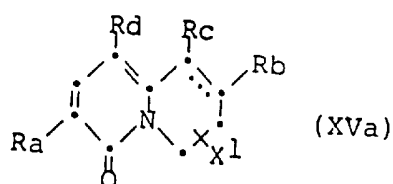


10

där symbolerna Ra, Rb, Rc, Q¹ och X² beteckar samma som i patentkravet 1.

9. Föreningar med den allmänna formeln

15

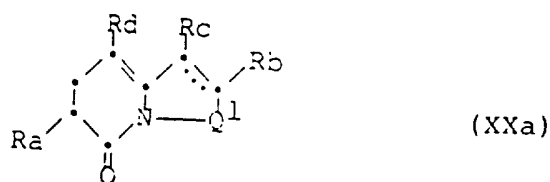


20

där Q⁵ tillsammans med kväveatomen betecknar en dimetylengrupp, som är substituerad med halogen, och symbolerna Ra, Rb, Rc och Rd betecknar samma som i patentkravet 1.

10. Förening med den allmänna formeln

25



30

där symbolerna Ra, Rb, Rc, Rd, Q¹ och den brutna linjen betecknar samma som i patentkravet 1.