

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

211388
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 11 05 78
(21) (PV 3027-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 05 77
(52-55266), od 08 09 77 (52-107270),
od 09 11 77 (52-133526), od 08 12 77
(52-146613), od 21 12 77 (52-152841) a
od 28 02 78 (53-21534) Japonsko

(40) Zveřejněno 30 06 81
(45) Vydáno 15 07 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 221/00
C 07 D 221/02

(72)
Autor vynálezu

KATO HIDEO dr., KOSHINAKA EIICHI, OGAWA NOBUO, KURATA SAKAE,
YAMAGISHI KAGARI a ISHIZUKA MIYOKO, FUKUI (Japonsko)

(73)
Majitel patentu

HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD., FUKUI (Japonsko)

(54) Způsob přípravy substituovaných chinolizidinových a indolizidinových derivátů

1

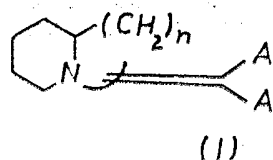
Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných chinolizidinových a indolizidinových derivátů, které mají anticholinergický, antihistaminický, antitussický a analgetický účinek.

Atropin projevuje silný antiacetylcholinický účinek a dlouho se používal jako spasmolytikum. Klinické použití atropinu je však omezeno, protože se vyskytují silnější vedlejší účinky, jako žízeň, rozšíření zřetelnice, zvýšení krevního tlaku atd. Proto byla navržena a použita řada syntetických spasmolytik, jako například difemanil-methylsulfát (srov. US-PS 2 739 969; Merck Index, 9. vydání, 3309), prifinium bromid (srov. Merck Index, 9. vydání, 7540) a timepidium bromid [srov. J. Med. Chem. 15, 914 (1972)]. Tyto sloučeniny nejsou však ještě uspokojivé, protože vedle silného antiacetylcholinického hlavního účinku se vyskytují solné vedlejší účinky.

Úkolem vynálezu je proto připravit uspokojivé léčivo, které má silný antiacetylcholinický účinek, avšak za nepatrných vedlejších účinků.

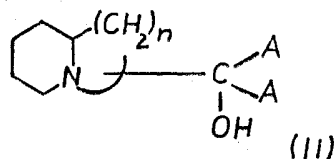
Nyní bylo zjištěno, že substituované chinolizidinové a indolizidinové deriváty obecného vzorce I,

2



kde A znamená fenylovou nebo 2-thienylovou skupinu a n je celé číslo 3 nebo 4, a jejich farmakologicky vhodné adiční soli s kyselinou a kvartérní soli mají silný antiacetylcholinický účinek se silně potlačovanými vedlejšími účinky.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátů obecného vzorce I a jejich solí, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



kde A a n mají uvedený význam, dehydratuje za přítomnosti dehydratačního činidla, jako například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, oxy-

chloridu fosforečného nebo kyseliny p-toluensulfonové, popřípadě v rozpouštědle při teplotě v rozmezí 20 až 150 °C, a popřípadě se získaná sloučenina nechá reagovat s farmaceuticky vhodnou, anorganickou nebo organickou kyselinou a/nebo s kvarternizačním činidlem obecného vzorce IV,



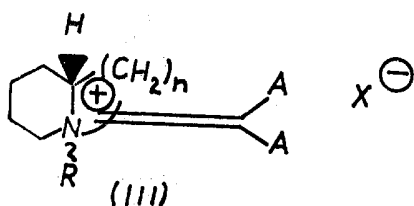
kde R znamená alkylovou skupinu s 1–4 atomy uhlíku a X představuje atom chloru, bromu, jodu, HSO_3- nebo alkyl $-SO_3$ skupinu, kde alkylová skupina obsahuje 1–3 atomy uhlíku.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou částečně známé, částečně nové a připraví se podle známých způsobů, jako například podle metody Karl Winterfelda a Joachim Augusteina, která je popsána v Chem. Ber. 90, 863 až 867 [1957].

Dehydratace výchozí látky obecného vzorce II se provádí podle vynálezu v rozpouštědle za přítomnosti dehydratačního činidla zahříváním při teplotě v rozmezí 20 až 150 °C, s výhodou 50 až 100 °C, s výhodou při teplotě varu použitého rozpouštědla. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu různé látky, například voda, methanol, ethanol, benzen, toluen atd., pokud nenarušují dehydrataci.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I se mohou přeměnit s farmaceuticky vhodnou kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, šťavelovou, maleinovou, fumarovou a citrónovou atd. na příslušnou adiční sůl s kyselinou.

Kvartérní soli sloučenin vzorce I podle vynálezu se mohou označit obecným vzorcem III,



kde R a X mají výše uvedený význam, a připraví se reakcí sloučeniny vzorce I se sloučeninou vzorce IV,



kde R a X mají výše uvedený význam.

Jako alkylová skupina pro substituent R přichází v úvahu methyl, ethyl, propyl, butyl atd.

Jako zbytek kyseliny se může uvést atom chloru, bromu a jodu, zbytek kyseliny sírové, alkylsulfátový zbytek atd.

Výše uvedená kvarternizační reakce se může provádět za přítomnosti nebo nepřítomnosti rozpouštědla. Jako rozpouštědlo se použije například ether, aceton a alkohol,

jako methanol nebo ethanol. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí 5 až 100 °C, s výhodou 10 až 40 °C, popřípadě v zatavené trubici.

Kvartérní soli vzorce III obsahují stereoizomery (trans- a cis-isomer), které se mohou získat po překrystalování jako směs nebo jako čisté isomery.

Sloučeniny vzorce I a jejich adiční soli s kyselinou a jejich kvartérní soli mají anticholinergický, antihistaminický, antitussický a analgetický účinek. Obzvláště má kvartérní sůl silný antiacetylcholinický účinek a protizánětlivý účinek pouze při nepatrných vedlejších účincích, jako žízeň, zvětšení zřetelnosti, atd.

V následujícím jsou uvedeny výsledky farmakologické zkoušky sloučenin podle vynálezu.

Postup

ED₅₀-hodnoty sloučenin pro ochranu proti spasmu, který se předem vyvolá acetylcholinem (1×10^{-7} g/ml), se stanoví podle Magnusovy metody na izolovaném tenkém střevě sviště, a z toho se vypočítá relativní účinnost, přičemž ED₅₀-hodnota atropinu je 1,0.

Sloučenina:	Relativní účinnost:
2-difenylnmethylenchinolizidinmethylbromid (př. 2ii)	1,12
3-difenylnmethylenchinolizidinmethylbromid (př. 4ii)	0,58
3-difenylnmethylenchinolizidinethylbromid (př. 4iii)	0,45
2-(dithien-2-ylmetylen)chinolizidinmethylbromid (př. 10i)	1,16
3-(dithien-2-ylmetylen)chinolizidinmethylbromid (př. 12ii)	0,86
atropin	1,0
scopolamin-N-butylbromid	0,02
difemanilmethylsulfát	0,11
prifinumbromid	0,37
timepidiumbromid	0,15

Z tabulky vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu mají silný antiacetylcholinický účinek, který je daleko lepší ve srovnání s účinkem scopolamin-N-butylbromidu, difemanilmethylsulfátu, prifinumbromidu a timepidiumbromidu.

Tyto sloučeniny podle vynálezu mají pouze nepatrné vedlejší účinky, jako žízeň, rozšíření zornic atd., ve srovnání s atropinem, a mohou se proto prakticky použít jako spasmolytika a protizánětlivé přípravky.

Při klinickém použití se mohou sloučeniny podávat v dávce 1 až 100 mg, s výhodou 3 až 30 mg, 3 × denně per os, nebo použít v příslušném množství jako injekce.

Vynález bude blíže objasněn v následujících příkladech.

Příklad 1

2-difenylmethylenchinolizidin-
hydrochlorid

K 1,39 g α,α -difenylchinolizidin-2-methanolu se přidá 10 ml ethanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové a takto získaný roztok se míchá 4 hodiny pod zpětným chladičem. Po oddestilování ethanolu se zbytek rozpustí ve vodě a vodný roztok se zalkalizuje vodným roztokem uhličitanu draselného a potom se extrahuje chloroformem. Chloroformová fáze se promyje vodou a suší se. Po oddestilování rozpouštědla vznikne nažloutlá kapalina.

Hydrochlorid, který se připraví známým způsobem a překrystaluje ze směsi aceton/ether jako bezbarvé jehlice, má teplotu tání 233 až 235 °C. Výtěžek: 0,47 g 2-difenylmethylenchinolizidinhydrochloridu.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}N \cdot HCl$

Vypočteno:

77,74 % C, 7,71 % H, 4,12 % N,

Nalezeno:

77,48 % C, 7,59 % H, 3,78 % N.

Příklad 2

i) 2-(Difenylmethylen)chinolizidin-
methyljodid

K roztoku 0,1 g 2-(difenylmethylen)chinolizidinu v 10 ml acetonu se přidá 1,0 ml methyljodidu a míchá se 24 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučené krystaly se odfiltrují a překrystalují z methanolu a získá se 0,1 g bezbarvých jehliček o teplotě tání 280 až 282 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}NI$

Vypočteno:

62,03 % C, 6,34 % H, 3,14 % N,

Nalezeno:

61,97 % C, 6,43 % H, 3,13 % N.

ii) 2-(Difenylmethylen)chinolizidin-
methylbromid

a) 5,5 g 2-difenylmethylenchinolizidinu se rozpustí v 50 ml acetonu a po přidání 5 ml methylbromidu se nechá stát 48 hodin při teplotě místnosti v zatavené trubici. Z takto získané reakční směsi se odstraní rozpouštědlo a zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu a acetonu a získá se 5,34 g bezbarvých hranolků o teplotě tání 261 až 263 °C.

Magnetické resonanční spektrum ($CDCl_3$)
 δ : 3,33 ($N^+ - Me$)

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}NBr$

Vypočteno:

69,34 % C, 7,08 % H, 3,52 % N,

Nalezeno:

69,08 % C, 7,16 % H, 3,26 % N.

b) Matečný louh získaný po překrystalování se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se 2× překrystaluje ze směsi methanolu a acetonu. Shromážděný matečný louh se oddestiluje za sníženého tlaku a potom se zbytek překrystaluje ze směsi methanolu a acetonu a získá se 1,12 g bezbarvých hranolků o teplotě tání 235 až 236 °C (další isomer).

Magnetické resonanční spektrum ($CDCl_3$)
 δ : 3,67 ($N^+ - Me$)

iii) 2-(Difenylmethylen)chinolizidin-
ethylbromid

Sloučenina se připraví stejným způsobem jako popsáno výše. Teplota tání 233 až 234 °Celsia [z acetonu].

Elementární analýza pro $C_{24}H_{30}NBr$

Vypočteno:

69,90 % C, 7,33 % H, 3,40 % N,

Nalezeno:

69,58 % C, 7,42 % H, 3,26 % N.

Příklad 3

3-Difenylmethylenchinolizidin

a) Ve 20 ml 60% kyseliny sírové se zahřívá 30 minut při teplotě v rozmezí 90 až 95 °Celsia 1,5 g α,α -difenylchinolizidin-3-methanolu. Potom se reakční směs nalije do vody, zalkalizuje se 10% kaustickou sodou a extrahuje se etherem. Získaná etherická fáze se promyje vodou a suší se. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek překrystaluje z hexanu, takže se získá 1,1 g bezbarvých jehliček o teplotě tání 118 až 120 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}N$

Vypočteno:

87,08 % C, 8,30 % H, 4,62 % N,

Nalezeno:

87,30 % C, 8,33 % H, 4,48 % N.

Získaná sloučenina se převede známým způsobem na hydrochlorid. Po překrystalování hydrochloridu z methanolu se získají bezbarvé, destičkové krystaly o teplotě tání 225 až 228 °C.

b) α,α -difenylchinolizidin-3-methanol, použitý jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem: k roztoku fenyllithia (připravené z 1,23 g lithia a 16,80 g brombenzenu) v 50 ml bezvodého etheru se přidá po kapkách roztok 120 g 3-benzoylchinolizidinu v bezvodém etheru a potom se nechá 30 minut pod zpětným chladičem. Po rozkladu přebytku fenyllithia vodou se re-

akční směs extrahuje. Takto získaná etherická fáze se promyje vodou a suší se. Po oddestilování rozpouštědla se získá α,α -difenylnicholinolizidin-3-methanol o teplotě tání 166 až 167 °C.

Příklad 4

i) 3-Difenylnicholinolizidin-methyljodid

Sloučenina se připraví stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 2i), přičemž se použije jako rozpouštědlo místo acetonu methanol a po odstranění rozpouštědla se získaný zbytek překrystaluje ze směsi methanolu a acetonu. Teplota tání 221 až 224 °C (bezbarvé hranolky).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}NI$

Vypočteno:

62,03 % C, 6,34 % H, 3,14 % N,

Nalezeno:

61,94 % C, 6,34 % H, 3,00 % N.

ii) 3-Difenylnicholinolizidin-methylbromid

a) Sloučenina se připraví stejným způsobem jako v příkladu 2ii a). Teplota tání 259 až 261 °C (rozklad: bezbarvé jehličky).

Magnetické resonanční spektrum: $(CDCl_3)$
 δ : 2,97 ($N^+ - Me$).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}NBr$

Vypočteno:

69,34 % C, 7,08 % H, 3,52 % N,

Nalezeno:

69,60 % C, 7,29 % H, 3,26 % N.

b) Jak popsáno v příkladu 2ii b), připraví se isomer výše uvedeného methylbromidu z matečného louhu získaného po překrystalování stejným pracovním postupem. Bezbarvé krystaly o teplotě tání 256 až 259 °C (ze směsi methanol/ether).

Magnetické resonanční spektrum $(CDCl_3)$
 δ : 3,40 ($N^+ - Me$)

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}NBr$

Vypočteno:

69,34 % C, 7,08 % H, 3,52 % N,

Nalezeno:

69,06 % C, 7,20 % H, 3,48 % N.

iii) 3-Difenylnicholinolizidin-ethylbromid

Sloučenina se připraví stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 2ii a). Teplota tání 225 až 228 °C (z acetonu).

Elementární analýza pro $C_{24}H_{30}NBr$

Vypočteno:

69,90 % C, 7,33 % H, 3,40 % N,

Nalezeno:

69,87 % C, 7,36 % H, 3,27 % N.

Příklad 5

1-Difenylnicholinolizidinsulfát

3,5 g α,α -difenylnicholinolizidin-1-methanolu se míchá 20 minut při cca 100 °C s 35 ml 60% kyseliny sírové. Reakční směs se nalije do vody a po zalkalizování směsi 20% hydroxidem sodným se extrahuje etherem. Etherická fáze se promyje vodou a suší se. Po oddestilování rozpouštědla se získá 3,1 g zbytku, který se rozpustí v ethanolickém roztoku kyseliny sírové. Po překrystalování získaného sulfátu z ethanolu se získají bezbarvé jehličkovité krystaly o teplotě tání 219 až 221 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}N \cdot H_2SO_4$

Vypočteno:

65,81 % C, 6,78 % H, 3,49 % N,

Nalezeno:

65,78 % C, 6,92 % H, 3,24 % N.

Příklad 6

i) 1-Difenylnicholinolizidin-methyljodid

K roztoku 0,5 g 1-difenylnicholinolizidinu ve 20 ml acetonu se přidá 1,0 ml methyljodidu a nechá se stát 10 minut. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Odfiltrované krystaly (0,53 g) se překrystalují z methanolu a získají se bezbarvé, destičkovité krystaly o teplotě tání 294 až 296 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}NI$

Vypočteno:

62,03 % C, 6,34 % H, 3,14 % N,

Nalezeno:

61,92 % C, 6,41 % H, 2,82 % N.

ii) 1-Difenylnicholinolizidin-methylbromid

Sloučenina se připraví stejným způsobem jak popsáno výše pod i). Teplota tání >300 °C (z ethanolu).

Magnetické resonanční spektrum $(CDCl_3)$
 δ : 3,19 ($N^+ - Me$)

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}NBr$

Vypočteno:

69,34 % C, 7,08 % H, 3,52 % N,

Nalezeno:

69,29 % C, 7,19 % H, 3,27 % N.

iii) 1-Difenylnmethylenchinolizidin-ethylbromid

Sloučenina se připraví stejným způsobem jak popsáno výše.

Teplota tání $>300^{\circ}\text{C}$ (z ethanolu)

Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NBr} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

Vypočteno:

68,40 % C, 7,41 % H, 3,32 % N,

Nalezeno:

68,61 % C, 7,31 % H, 3,24 % N.

Příklad 7

1-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidinhydrochlorid

K 1,40 g α,α -(dithien-2-yl)chinolizidin-1-methanolu se přidá 15 ml ethanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové a míchá se 1 hodinu při 60°C . Po oddestilování rozpouštědla se zbytek rozpustí ve vodě. Získaný roztok se zalkalizuje 10% hydroxidem sodným a potom se extrahuje etherem. Etherická fáze se promyje vodou a extrahuje etherem. Etherická fáze se promyje vodou a suší se. Po oddestilování rozpouštědla se získá 1,20 g světle hnědé kapaliny. Kapalina se převede známým způsobem na hydrochlorid. Po překrystalování hydrochloridu ze směsi isopropanol/isopropylether se získají světle hnědé hranolky o teplotě tání 194 až 197°C .

Elementární analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NS}_2 \cdot \text{HCl}$

Vypočteno:

61,43 % C, 6,30 % H, 3,98 % N,

Nalezeno:

61,13 % C, 6,64 % H, 3,84 % N.

Příklad 8

i) 1-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidinmethyljodid

Sloučenina se připraví stejným způsobem, jak popsáno v příkladu (6i), v dobrém výťažku, přičemž se použije aceton ve vysušené formě. Světle hnědé jehličky o teplotě tání 284 až 285°C (z isopropanolu, rozklad).

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{INS}_2$

Vypočteno:

49,89 % C, 5,29 % H, 3,06 % N,

Nalezeno:

50,02 % C, 5,48 % H, 2,99 % N.

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

ii) 1-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidinmethylbromid

Teplota tání 294 až 297°C (ze směsi ethanol/isopropylether; rozklad).

Magnetické resonanční spektrum (CDCl_3) δ : 3,36 (N^+-Me)

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNS}_2$

Vypočteno:

55,60 % C, 5,89 % H, 3,41 % N,

Nalezeno:

55,18 % C, 6,11 % H, 3,51 % N.

iii) 1-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidinethylbromid

Teplota tání 286 až 288°C (ze směsi ethanol/isopropylether; rozklad).

Elementární analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrNS}_2$

Vypočteno:

56,59 % C, 6,17 % H, 3,30 % N,

Nalezeno:

56,79 % C, 6,54 % H, 3,13 % N.

Příklad 9

2-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidin

Sloučenina se připraví stejným způsobem jako v příkladu 7 z α,α -(dithien-2-yl)chinolizidin-2-methanolu, přičemž se použije místo hydroxidu sodného hydroxid draselný a místo etheru pro extrakci chloroform. Bezbarvé krystaly o teplotě tání 88 až 90°C (z isopropyletheru).

Elementární analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NS}_2$

Vypočteno:

68,53 % C, 6,71 % H, 4,44 % N,

Nalezeno:

68,34 % C, 6,72 % H, 4,26 % N.

Příklad 10

i) 2-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidinmethylbromid

Stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 2i), se připraví následující sloučenina: Bezbarvé krystaly o teplotě tání 246 až 248°C (z ethanolu; rozklad).

Magnetické resonanční spektrum (CDCl_3) δ : 3,42 (N^+-Me)

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNS}_2$

Vypočteno:

55,60 % C, 5,89 % H, 3,41 % N,

Nalezeno:

55,31 % C, 5,88 % H, 3,10 % N.

ii) 2-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidin-ethylbromid

Sloučenina se připraví stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 2ii a), přičemž se však reakční směs zahřívá na 50 °C. Bezbarvé krystaly o teplotě tání 217 až 218 °C (z isopropanolu).

Elementární analýza pro $C_{20}H_{26}BrNS_2$

Vypočteno:

56,59 % C, 6,17 % H, 3,30 % N,

Nalezeno:

56,30 % C, 6,15 % H, 3,31 % N.

Příklad 11

3-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidin

Sloučenina se připraví stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 7. Bezbarvé jehličky o teplotě tání 128 až 130 °C (z isopropyl-etheru).

Elementární analýza pro $C_{18}H_{21}NS_2$

Vypočteno:

68,53 % C, 6,71 % H, 4,44 % N,

Nalezeno:

68,35 % C, 6,74 % H, 4,36 % N.

Příklad 12

Stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 6i), se připraví následující sloučeniny:

i) 3-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidin-methyljodid

Teplota tání 223 až 224 °C (ethanol).

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}INS_2$

Vypočteno:

49,89 % C, 5,29 % H, 3,06 % N,

Nalezeno:

49,66 % C, 5,35 % H, 2,72 % N.

ii) 3-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidin-methylbromid

Teplota tání 278 až 280 °C (z ethanolu: rozklad).

Magnetické rezonanční spektrum ($CDCl_3$)
 δ : 2,92 ($N^+ - Me$)

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}BrNS_2$

Vypočteno:

55,60 % C, 5,89 % H, 3,41 % N,

Nalezeno:

55,78 % C, 5,89 % H, 3,37 % N.

iii) 3-(Dithien-2-ylmethylen)chinolizidin-ethylbromid

Teplota tání 226 až 228 °C (z isopropanolu a acetonu: rozklad).

Elementární analýza

pro $C_{20}H_{26}BrNS_2 \cdot 1/2 H_2O$

Vypočteno:

56,12 % C, 6,22 % H, 3,27 % N,

Nalezeno:

56,13 % C, 6,18 % H, 3,04 % N.

Příklad 13

1-Difenylmethylenindolizidin

Sloučenina se připraví z α, α -difenylindolizidin-1-methanolu stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 5. Nažloutlá viskózní látka.

Hmotové spektrum ($C_{21}H_{23}N$): m/e: 289 (M^+), 212.

α, α -difenylindolizidin-1-methanol, použitý jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

K roztoku fenyllithia, připraveného z 0,51 gramu kovového lithia, 6,32 g brombenzenu a 50 ml bezvodého etheru, se přidá po kapkách za chlazení vodou roztok 2,40 g 1-ethoxykarbonylindolizidinu ve 20 ml bezvodého etheru. Po cca desetiminutovém zahřívání pod zpětným chladičem se přidá po kapkách voda. Získaná reakční směs se extrahuje etherem. Etherická fáze se potom extrahuje vodným roztokem zředěné kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a opět se extrahuje etherem. Etherická fáze se promyje vodou a suší a získá se 3,58 g nažloutlé, viskózní látky.

Hmotové spektrum ($C_{21}H_{25}NO$).

m/e: 307 (M^+), 230, 123 (hlavní vrchol).

Tato látka je směsí dvou diastereoisomerů a může se použít jako taková pro výše uvedenou reakci.

Příklad 14

Stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 6i), se připraví následující sloučeniny:

i) 1-Difenylmethylenindolizidin-methylbromid

Bezbarvé, destičkovité krystaly o teplotě tání 210 až 211 °C (ze směsi ethanol/aceton).

Magnetické rezonanční spektrum ($CDCl_3$)
 δ : 3,49 ($N^+ - Me$)

Elementární analýza pro $C_{22}H_{26}NBr$

Vypočteno:

68,75 % C, 6,82 % H, 3,64 % N,

Nalezeno:

68,56 % C, 6,85 % H, 3,51 % N.

ii) 1-Difenylmethylenindolizidin-methyljodid

Teplota tání 189 až 190 °C (bezbarvé jehličky).

iii) 1-Difenylmethylenindolizidin-ethylbromid

Teplota tání 163 až 164 °C (bezbarvé, destičkovité krystaly).

Příklad 15

2-Difenylmethylenindolizidin

Sloučenina se připraví stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 5. Teplota tání 76 až 79 °C (z n-hexanu; bezbarvé jehličky).

Elementární analýza pro $C_{21}H_{23}N$

Vypočteno:

87,15 % C, 8,01 % H, 4,84 % N,

Nalezeno:

87,08 % C, 8,14 % H, 4,76 % N.

Příklad 16

Stejným způsobem jak popsáno v příkladu 6i) se připraví následující sloučeniny:

i) 2-Difenylmethylenindolizidin-methyljodid

Teplota tání 242 až 244 °C (ze směsi methanol/aceton: bezbarvé jehličky).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{26}NI$

Vypočteno:

61,26 % C, 6,08 % H, 3,25 % N,

Nalezeno:

61,00 % C, 6,15 % H, 3,13 % N.

ii) 2-Difenylmethylenindolizidin-methylbromid

Teplota tání 267 až 269 °C (ze směsi methanol/aceton: rozklad).

Magnetické rezonanční spektrum ($CDCl_3$)
 δ : 3,08 ($N^+ - Me$)

Elementární analýza pro $C_{22}H_{26}NBr$

Vypočteno:

68,75 % C, 6,82 % H, 3,64 % N,

Nalezeno:

68,57 % C, 6,82 % H, 3,53 % N.

Příklad 17

2-(Dithien-2-ylmetylen)indolizidin

Ve 20 ml ethanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové se míchá 1,5 hodiny při 60° Celsia 2,66 g α, α -(dithien-2-yl)indolizidin-2-

-methanolu. Po oddestilování ethanolu se zbytek rozpustí ve vodě, zalkalizuje 10% kaustickou sodou a extrahuje se etherem. Etherická vrstva se promyje vodou a suší. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek destiluje a získá se 1,76 g žluté kapaliny o teplotě varu 195 až 197 °C (399,966 Pa). Po převedení produktu na hydrochlorid a překrystalování z isopropanolu se získají žluté hranolky o teplotě tání 197 až 200 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{17}H_{19}NS_2 \cdot HCl$

Vypočteno:

60,42 % C, 5,97 % H, 4,14 % N,

Nalezeno:

60,17 % C, 6,12 % H, 3,87 % N.

Příklad 18

Stejným způsobem, jak popsáno v příkladu 2, se připraví následující sloučeniny:

i) 2-(Dithien-2-ylmetylen)indolizidin-methyljodid

Teplota tání 222 až 225 °C (z isopropanolu: bezbarvé až nažloutlé hranolky).

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}INS_2$

Vypočteno:

48,76 % C, 5,00 % H, 3,16 % N,

Nalezeno:

48,60 % C, 5,04 % H, 2,85 % N.

ii) 2-(Dithien-2-ylmetylen)indolizidin-methylbromid

Teplota tání 200 až 202 °C (z isopropanolu).

Magnetické rezonanční spektrum ($CDCl_3$):
3,49 ($N^+ - Me$)

Elementární analýza pro
 $C_{18}H_{22}BrNS_2 \cdot 1/5 H_2O$

Vypočteno:

54,05 % C, 5,64 % H, 3,50 % N,

Nalezeno:

54,02 % C, 5,59 % H, 3,24 % N.

iii) 2-(Dithien-2-ylmetylen)indolizidin-ethylbromid

Teplota tání 212 až 214 °C (ze směsi isopropanol/aceton).

Elementární analýza pro $C_{19}H_{21}BrNS_2$

Vypočteno:

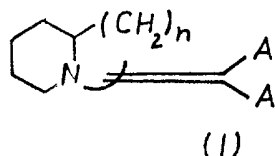
55,60 % C, 5,89 % H, 3,41 % N,

Nalezeno:

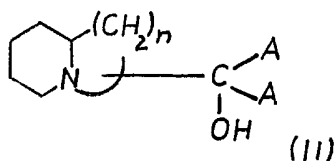
55,33 % C, 5,91 % H, 3,16 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy substituovaných chinolizidinových a indolizidinových derivátů obecného vzorce I,



kde A znamená fenylovou nebo 2-thienylovou skupinu a n je celé číslo 3 nebo 4, a jejich farmakologicky vhodných adičních solí s kyselinou a kvartérních solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



kde A a n mají výše uvedený význam, dehydratuje za přítomnosti dehydratačního činidla, jako například kyseliny solné, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, oxychloridu fosforečného nebo kyseliny p-toluensulfonové, popřípadě v rozpouštědle při teplotě v rozmezí 20 až 150 °C, a případně se získaná sloučenina nechá reagovat s farmaceuticky vhodnou, anorganickou nebo organickou kyselinou a/nebo s kvarternizačním činidlem obecného vzorce IV,



kde R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X představuje atom chloru, bromu, jodu, HSO₃- nebo alkyl-SO₃ skupinu, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že dehydratace se provádí s výhodou při teplotě v rozmezí 50 až 100 °C.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačený tím, že kvarternizace se provádí reakcí sloučeniny vzorce I a/nebo její soli s kvarternizačním činidlem vzorce IV za přítomnosti nebo nepřítomnosti rozpouštědla.

4. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 1-difenylmethylenchinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylchinolizidin-1-methanol.

5. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 2-difenylmethylenchinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylchinolizidin-2-methanol.

6. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 2-difenylmethylenchinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylchinolizidin-2-methanol a takto získaný 2-difenylmethylenchinolizidin se kvarternizuje.

7. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 3-difenylmethylenchinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylchinolizidin-3-methanol.

8. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 1-difenylmethylenchinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylchinolizidin-1-methanol a takto získaný 3-difenylmethylenchinolizidin se kvarternizuje.

9. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 3-difenylmethylenchinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylchinolizidin-3-methanol a takto získaný 3-difenylmethylenchinolizidin se kvarternizuje.

10. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 1-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -dithienchinolizidin-1-methanol.

11. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 2-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -dithienchinolizidin-2-methanol.

12. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 3-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -dithienchinolizidin-3-methanol.

13. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 1-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -dithienchinolizidin-1-methanol a takto získaný 1-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidin se kvarternizuje.

14. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 2-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -dithienchinolizidin-2-methanol a takto získaný 2-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidin se kvarternizuje.

15. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 3-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -dithienchinolizidin-3-methanol a takto získaný 3-(dithien-2-ylmethylen)chinolizidin se kvarternizuje.

16. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 1-difenylmethylenindolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylindolizidin-1-methanol.

17. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 2-difenylmethylenindolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylindolizidin-2-methanol.

18. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 3-difenylmethylenindolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylindolizidin-3-methanol.

19. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 1-difenylmethylenindolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylindolizidin-1-methanol a takto získaný 1-difenylmethylenindolizidin se kvarternizuje.

20. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 2-difenylmethylenindolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylindolizidin-2-methanol a takto získaný 2-difenylmethylenindolizidin se kvarternizuje.

21. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 3-difenylmethylenindolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -difenylindolizidin-3-methanol a takto získaný 3-difenylmethylenindolizidin se kvarternizuje.

22. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu 2-(dithien-2-ylmethylen)indolizidinu, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -dithienindolizidin-2-methanol.

23. Způsob podle bodů 1 až 3 pro přípravu kvartérního 2-(dithien-2-ylmethylen)indolizidinu vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije α,α -dithienindolizidin-2-methanol a takto získaný 2-(dithien-2-ylmethylen)indolizidin se kvarternizuje.