

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUBOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

92 250

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 39/06

Zgłoszono: 03.04.75 (P. 179 311)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.² C07D 453/02

Zgłoszenie ogłoszono: 28.02.76

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1976

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego

Twórcy wynalazku: Stanisław Binecki, Andrzej Bułaciński, Adam Kazanowski,
Piotr Kubikowski, Halina Duriasz-Rowińska

Uprawniony z patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”,
Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinuklidyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinuklidyny o wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, na przykład metylową. Związki te wykazują własności znoszenia arytmii, wywołanej u zwierząt doświadczalnych za pomocą chlorku baru, chlorku wapnia lub akonityny, dzięki czemu mogą znaleźć zastosowanie przy leczeniu chorób serca.

Nowe te związki można otrzymywać według wynalazku, jeżeli chlorowodorek chlorku kwasu chinuklidyno-2-karboksylowego podda się reakcji kondensacji z 1,2,3,4-tetrahydrochinoliną lub jej alkilową pochodną, ewentualnie w obecności zasady organicznej, na przykład trójetyloaminy i wydzielą z masy poreakcyjnej utworzoną D,L-N-/2-chinuklidynoilo/-1,2,3,4-tetrahydrochinolinę lub jej alkilową pochodną w postaci wolnej zasady.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku.

Przykład I. 3,84 g chlorowodoru kwasu chinuklidyno-2-karboksylowego w 40 ml chlorku tionylu ogrzewa się w łagodnym wrzeniu w temperaturze do 80°C do rozpuszczenia osadu, a następnie do ostudzonej mieszaniny poreakcyjnej dodaje 100 ml bezwodnego benzenu, miesza i odstawia na 15 minut. Wydzielony osad chlorowodoru chlorku kwasu chinuklidyno-2-karboksylowego odsącza się, przemywa kilka razy za pomocą około 100 ml benzenu, a następnie zawiesza w 25 ml tego rozpuszczalnika. Do otrzymanej zawiesiny o temperaturze 5–10°C przy mieszaniu wprowadza się w ciągu jednej godziny roztwór 2,65 g 1,2,3,4-tetrahydrochinoliny i 4,1 g trójetyloaminy w 50 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną w ciągu jednej godziny doprowadza się do temperatury wrzenia i utrzymuje pod chłodnicą zwrotną jeszcze w ciągu dwóch godzin, po czym oziębia i wydzielony osad chlorowodoru trójetyloaminy odsącza i przemywa benzenem, a z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały osad D,L-N-/2-chinuklidynoilo/-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny oczyszcza się na drodze krystalizacji z n-heksanu z dodatkiem węgla aktywnego i uzyskuje się 3,5 g związku. Widmo absorpcyjne czystego produktu o temperaturze topnienia 108,5–109°C w podczerwieni wykazuje pasma charakterystyczne, jak następuje:

IR $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ / cm^{-1} / : 3045 – dla C-H aromat.; 1660 – dla C = O;
770 – dla C-H aromat. /orto podst./

Przykład II. 2,4 g chlorowodoru kwasu chinuklidyno-2-karboksylowego i 30 ml chlorku tionylu poddaje się reakcji i czynnościom, jak w przykładzie I. Do zawiesiny uzyskanego chlorowodoru chlorku kwasu chinuklidyno-2-karboksylowego wprowadza się roztwór 1,85 g 4-metylo-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny i 2,55 g trójetyleaminy w 40 ml bezwodnego benzenu i dalej postępuje, jak w przykładzie I. Po odsączeniu z mieszaniny poreakcyjnej wydzielonego chlorowodoru trójetyleaminy i po oddestylowaniu z przesączu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość destyluje się w temperaturze 115–120°C przy ciśnieniu 0,07 mm.Hg. Uzyskuje się 2,6 g D,L-N-/2-chinuklidynoilo/-4-metylo-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny w postaci gęstego oleju, krystalizującego w maziste kryształy o temperaturze topnienia około 50°C. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje pasma charakterystyczne, jak następuje:

IR $\frac{\text{nujol}}{\text{max}}$ / cm^{-1} / : 3050 – dla C-H aromat.; 1660 – dla C = O;
770 – dla C-H aromat. /podst. orto/.

Temperatura topnienia pikrynianu wyżej wymienionej zasady wynosi 158,5–159°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinuklidyny o wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, z n a m i e n n y t y m, że chlorowodorek chlorku kwasu chinuklidyno-2-karboksylowego poddaje się reakcji kondensacji z 1,2,3,4-tetrahydrochinoliną lub z jej alkilową pochodną, ewentualnie wobec zasady organicznej, jak trójetyleaminy.

