

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 97507

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 03.04.75 (P. 191474)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.02.76

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1978

MKP C07d 39/06

Int. Cl.² C07D 453/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinuklidyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinuklidyny o wzorze przedstawionym 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 związki według wynalazku można otrzymywać w prosty sposób, jeżeli D,L-N-(2-chinuklidynolo)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinę lub jej alkilową pochodną w postaci wolnej zasady podda się redukcji za pomocą wodoru litowo-glinowego w środowisku bezwodnego eteru i tetrahydrofuranu, po czym zredukowany produkt wydzieli i oczyści. Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku.

Przykład I. 5,2 g D,L-N-(2-chinuklidynolo)-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny rozpuszcza się w mieszaninie 100 ml bezwodnego eteru i 30 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i roztwór wkrapla do uprzednio przygotowanego roztworu 2,0 g wodoru litowo-glinowego w 100 ml bezwodnego eteru w ciągu 30 minut, a następnie całość ogrzewa pod zwrotem w ciągu około trzech godzin, po czym do masy poreakcyjnej dodaje stopniowo wody w ilości niezbędnej do rozłożenia nieprzereagowanego wodoru litowo-glinowego, to jest około 35 ml. Wydzielony wodorotlenek glinu odsąca się, a przesącz osusza bezwodnym węglanem potasu i przesącza, a następnie z przesącza oddestylowuje rozpuszczalniki i pozostały osad rozpuszcza w około 20 ml mieszaniny równych objętości etanolu i izopropanolu, po czym wprowadza około 30% roztwór suchego chlorowodoru w etanolu do wartości pH 4 na Kongo, dodaje około 10 ml eteru i odstawia do krystalizacji w chłodziarce. Wydzielony osad dwuchlorowodoru D,L-N-(2-chinuklidynometylo)-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny oczyszcza się przez rozpuszczenie w około 15 ml mieszaniny równych objętości etanolu i izopropanolu i wytrącenie z powstałego roztworu za pomocą 25 ml dodanego eteru. Uzyskuje się 3,3 g czystego produktu o temperaturze topnienia 229–230°C (z rozkładem).

Temperatura wrzenia wolnej zasady wyżej wymienionego produktu wynosi 120° przy ciśnieniu 0,05 mmHg, której widma absorpcyjne w podczerwieni wykazują pasma charakterystyczne, jak następuje: IR_{film} (cm⁻¹): 3070 i 3030 – dla C–H aromat. 750 – dla C–H aromat. (podst. orto); brak pasma C=O.

Przykład II. 1,15 g D,L-N-(2-chinuklidynoilo)-4-metylo-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny poddaje się redukcji za pomocą 0,4 g wodoru litowo-glinowego w analogiczny sposób, jak w przykładzie I. W wyniku procesu uzyskuje się 1,2 g dwuchlorowodoru D,L-N-(2-chinuklidynometylo)-4-metylo-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny o temperaturze topnienia 85–90°C, produktu bardzo hygroskopijnego. Otrzymany produkt alkalizuje się za pomocą wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, a wydzieloną zasadę ekstrahuje eterem i destyluje w temperaturze 138–140°C pod ciśnieniem 0,08 mm.Hg. Widmo absorpcyjne wolnej zasady D,L-N-(2-chinuklidynometylo)-4-metylo-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma: $IR_{\frac{film}{max}}(cm^{-1})$: 3065, 3035 i 3020 – dla C–H aromat.; 750 – dla C–H aromat. (podst. orto); brak pasma C=O.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinuklidyny o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, z n a m i e n n y t y m, że D,L-N-(2-chinuklidynoilo)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinę lub jej alkilową pochodną w postaci wolnej zasady poddaje się redukcji za pomocą wodoru litowo-glinowego w środowisku bezwodnego eteru i tetrahydrofuranu, po czym utworzony produkt wyodrębnia i oczyszcza.

