



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64368

C Patentti myönnetty 10.11.1983
(45) Patent meddelat

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 D 455/02, 471/04
// C 07 D 409/14

(21) Patentihakemus — Patentansöknng 781585

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 15.05.78

(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 15.05.78

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 17.11.78

(44) Nähtäväksi panon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 29.07.83

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 16.05.77

09.11.77, 21.12.77, 08.09.77, 08.12.77, 28.02.78
Japani-Japan(JP) Sho52-55266, Sho52-133526, Sho52-152841,
Sho52-197270, Sho52-146613, Sho53-21534

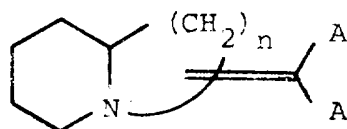
(71) Hokuriku Pharmaceutical Co., Ltd., 1-chome 3-14 Tatekawacho, Katsuyamashi,
Fukui, Japani-Japan(JP)

(72) Hideo Kato, Motomachi Katsuyamashi, Fukui, Eiichi Koshinaka, Asahicho Kat-
suyamashi, Fukui, Nobuo Ogawa, Honmachi Katsuyamashi, Fukui, Sakae Kurata,
Asahicho Katsuyamashi, Fukui, Kagari Yamagishi, Asahicho Katsuyamashi,
Fukui, Miyoko Ishizuka, Aradocho Katsuyamashi, Fukui, Japani-Japan(JP)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita substituoituja kinolitsi-
diini- ja indolitsidiinijohdoksia — Förfarande för framställning av farma-
kologiskt värdefulla substituerade kinolizidin- och indolizidinderivat

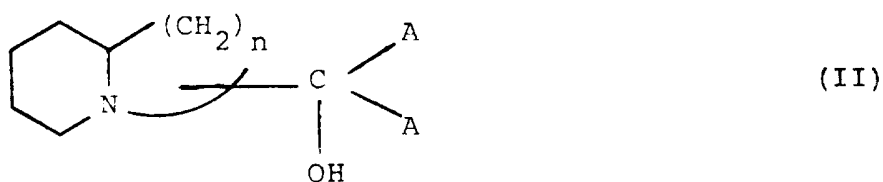
Keksinnön kohteena on menetelmä farmakologisesti arvokkaiden substi-
tuoitujen kinolitsidiini- ja indolitsidiinijohdosten valmistami-
seksi, joilla on kaava I



(I)

jossa A on fenyyli tai 2-tienyyli ja n on kokonaisluku 3 tai 4,
sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
ja johdosten kvaternäärysten suolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että
yleiskaavan (II) mukainen yhdiste:



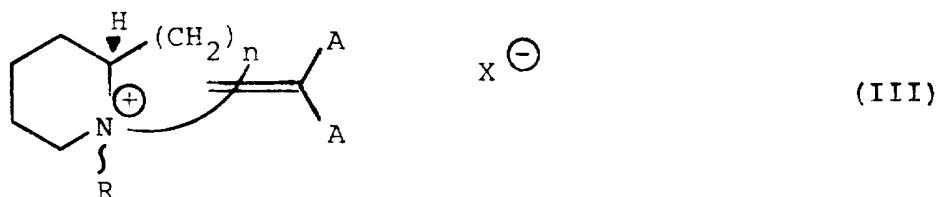
jossa A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydratisoidaan ja mahdollisesti saatu yhdiste saatetaan reagoimaan farmaseuttisesti hyväksyttävän, epäorgaanisen tai orgaanisen hapon tai kaavan R-X, jossa R on alempi alkyyli ja X on happotähde, mukaisen kvaternarisointiaineen kanssa.

Yleiskaavan (II) mukaiset lähtöaineet sinänsä tunnetuilla menetelmillä, kuten esimerkiksi Karl Winterfeld'in ja Joachim Augstein'in kuvaamalla menetelmällä, Chem. Ber. 90, 863 - 867 (1957).

Yleiskaavan (II) mukaisen lähtöaineen hydratisointi suoritetaan keksinnön mukaisesti liuottimessa dehydratisointiaineen läsnäollessa kuumentamalla lämpötilassa 20 - 150°C, parhaiten 50 - 100°C, parhaiten käytetyn liuottimen kiehumispisteessä. Liuottimena tulevat kysymykseen eri aineet, esimerkiksi vesi, metanoli, etanoli, bentseeni, tolueeni, jne., mikäli ne eivät haittaa dehydratisointia. Dehydratisointiaineena tulevat kysymykseen suolahappo, rikkihappo, fosforioksidikloridi ja p-tolueenisulfonihappo jne.

Näin saadut yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa vastaaviksi happoadditiosuoloiksi farmaseuttisesti sopivilla hapoilla, esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, oksaalihappo, maleiinihappo, fumaarihappo ja sitruunahappo jne.

Keksinnön mukaan valmistetut kaavan (I) yhdisteiden kvartääriset suolat voidaan esittää yleiskaavalla (III):



jossa R on alempi alkyyli-ryhmä ja X on happoryhmä. Ne valmistetaan saattamalla kaavan (V) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa.

R - X

(IV)

jossa R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä.

Alkyyliiryhmänä R tulevat kysymykseen metyyli, etyyli, propyyli, butyyli jne. Happoryhmänä mainittakoon kloori-, bromi- ja jodiatomi, rikkihapporyhmä, alkyyli-sulfaattiryhmä jne.

Edellä esitetty kvaternarisointireaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Liuottimena käytetään esimerkiksi eetteriä, asetonia ja alkoholia, kuten metanolia tai etanolia. Reaktio suoritetaan lämpötilassa 5 - 100°C, parhaiten 10 - 40°C, mahdollisesti sulatetussa putkessa.

Kaavan (III) mukaiset kvartääriset suolat sisältävät stereoisomeerejä (trans- ja cis-isomeeri), jotka voidaan saada seoksena tai puhtaina isomeereinä uudelleen kiteyttämisen jälkeen.

Atropiinilla on voimakas asetyylikoliinivastainen vaikutus, ja sitä on jo kauan käytetty spasmolyyttinä. Atropiinin kliininen käyttö on tosin ollut rajoitettua, koska siihen liittyy voimakkaita sivuvaikutuksia, kuten janoa, pupillien laajenemista, verenpaineen kohoamista jne. Tämän vuoksi tähän mennessä on ehdotusten ja käytön kohteena ollut joukko synteettisiä spasmolyyttejä, kuten esimerkiksi difemamil-metyylisulfaatti (vrt. USA-patentti 2,739,696; Merck Index, 9. painos, 3309) Prifiniumbromidi (vrt. Merck Index, 9. painos, 7540) ja Timpeidiniumbromidi (vrt. J. Med Chem. 15, 914 [1972]). Nämä yhdisteet eivät kuitenkaan ole tyydyttäviä, koska voimakkaaseen asetyylikoliinivastaiseen päävaikutukseen liittyy voimakkaita sivuvaikutuksia.

Keksinnön tavoitteena on siten valmistaa moitteeton lääkeaine, jolla on mahdollisimman voimakas asetyylikoliinivastainen vaikutus ja kuitenkin mahdollisimman vähäiset sivuvaikutukset.

Keksinnön mukaan valmistetuilla kaavan (I) yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla sekä niiden kvartäärisillä suoloilla on antikolinerginen, antihistamiininen, yskää lievittävä ja analgeettinen vaikutus. Erityisesti kvaternäärisellä suolalla on voimakas asetyyliko-

liinivastainen vaikutus ja haavaumien vastainen vaikutus ja samalla pienemmät sivuvaikutukset, kuten jano, pupillien laajeneminen jne.

Seuraavassa on esitetty keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologisen tutkimukset tulokset.

Menetelmä

Yhdisteiden kouristusten, jotka aiheutetaan asetyylikoliinilla (1×10^{-7} g/ml), suojavaikutusten ED_{50} -arvot määritetään Magnus'in menetelmällä murmelin katkaistulla sykkyräsuolella ja näistä laskeaan suhteellinen teho, kun atropiinin ED_{50} -arvo on 1,0.

<u>Yhdiste</u>	<u>Suhteellinen teho</u>
2-difenyyylimetyleeni-kinolitsidiini Metyylibromidi (esim. 2 ii)	1,12
3-difenyyylimetyleeni-kinolitsidiini Metyylibromidi (esim. 4 ii)	0,58
3-difenyyylimetyleeni-kinolitsidiini Etyylibromidi (esim. 4 iii)	0,45
2-(ditien-2-yylimetyleeni)-kinolitsidiini Metyylibromidi (esim. 10 i)	1,16
3-(ditien-2-yylimetyleeni)-kinolitsidiini Metyylibromidi (esim. 12 ii)	0,86
Atropiini	1,0
Skopolamiini - N - butyylibromidi	0,02
4-(difenyyylimetyleeni)-1,1-dimetyylipiperidiniummetyyli- sulfaatti	0,11
3-(difenyyylimetyleeni)-1,1-dimetyyli-2-metyylipyrrolidi- niumbromidi	0,37
3-(di-2-fienyylimetyleeni)-5-metoksi-1,1-dimetyylipiperi- diniumbromidi	0,15

Taulukosta käy ilmi, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakas asetyylikoliininvastainen vaikutus, joka on skopolamiini - N - butyylibromidin, difemanil-metyylisulfaatin, prifinumbromidin ja timpeidiumbromidin vaikutukseen verrattuna paljon parempi.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on samalla pienemmät sivuvaikutukset kuten jano, pupillien laajeneminen jne., verrattuna atropiiniin ja niitä voidaan sen vuoksi käytännössä käyttää spasmolyytteinä ja

haavaumia estävinä aineina.

Kliinisessä käytössä yhdisteiden annos voi olla 1 - 100 mg, parhaiten 3 - 30 mg, kolme kertaa päivässä per os tai injektiona vastaavana määränä.

Seuraavassa selvitetään keksintöä lähemmin viitaten suoritusesimerkkeihin.

Esimerkki 1

2-difenyyylimetyleenikinolitsidiini-hydrokloridi

1,39 g α, α -difenyylikinolitsidiini-2-metanolia tiputetaan 10 ml etanolipitoista suolahappoa ja näin saatua liuosta sekoitetaan 4 tuntia refluksoiden. Etanoli tislataan pois, minkä jälkeen jäännös liuotetaan veteen ja vesiliuos tehdään alkaliseksi vesipitoisella kaliumkarbonaattiliuoksella ja uutetaan sen jälkeen kloroformilla. Kloroformifaasi pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin tislataan pois, jolloin muodostuu kellertävä neste. Hydrokloridin, joka valmistetaan tunnetulla menetelmällä ja kiteytetään uudelleen asetoni/eeteristä värittöminä neulasina, sulamispiste on $233 - 235^{\circ}\text{C}$.

Sanato: 0,47 g 2-difenyyylimetyleenikinolitsidiini-hydrokloridia

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{22} \text{H}_{25} \text{N} \cdot \text{HCl}$

	C	H	N
Laskettu	77,74	7,71	4,12
Saatu	77,48	7,59	3,78

Esimerkki 2

i) 2-difenyyylimetyyleeni)kinolitsidiini-metyylijodidi

Liuokseen, jossa on 0,1 g 2-(difenyyylimetyyleeni)kinolitsidiinia 10 ml:ssa asetonia, lisätään 1,0 ml metyylijodidia ja sekoitetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Muodostuneet kiteet erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan 0,1 g värittömiä neulasia, sulamispiste $280 - 282^{\circ}\text{C}$ (hajoaa).

64368

Alkuaineanalyysi $C_{23} H_{28} NI$

	C	H	N
Laskettu	62,03	6,34	3,14
Saatu	61,97	6,43	3,13

ii) 2-(difenyylimetyyleeni)kinolitsidiini-metyyllibromidi

a) 5,5 g 2-difenyylimetyyleenikinolitsidiinia liuotetaan 50 ml:aan asetonia, lisätään 5 ml metyyllibromidia ja annetaan seistä sulatetussa putkessa huoneen lämpötilassa 48 tuntia. Näin saadusta reaktioseoksesta poistetaan liuotin ja jäännös kiteytetään metanolin ja asetonin seoksesta. Näin saadaan 5,34 g värittömiä prismoja, sulamispiste $261 - 263^{\circ}C$.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,33 ($N^+ - Me$)Alkuaineanalyysi: $C_{23} H_{28} NBr$

	C	H	N
Laskettu	69,34	7,08	3,52
Saatu	69,08	7,16	3,26

b) Uudelleenkiteyttämisestä saatu emäliuos kuivataan alipaineessa. Jäännös kiteytetään kaksi kertaa metanolin ja asetonin seoksesta. Yhdistetyt emäliuokset kuivataan alipaineessa ja sen jälkeen jäännös kiteytetään uudelleen metanolin ja asetonin seoksesta, jolloin saadaan 1,12 g värittömiä prismoja, sulamispiste $235 - 236^{\circ}C$ (toinen isomeeri).

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,67 ($N^+ - Me$)iii) 2-(difenyylimetyyleeni)kinolitsidiini-etyyllibromidi

Tämä yhdiste valmistetaan edellä kuvatulla menetelmällä.

Sulamispiste $233 - 234^{\circ}C$ (asetonista)Alkuaineanalyysi: $C_{24} H_{30} NBr$

	C	H	N
Laskettu	69,90	7,33	3,40
Saatu	69,58	7,42	3,26

Esimerkki 33-difenyylimetyleenikinolitsidiini

a) 1,5 g α,α -difenyylikinolitsidiini-3-metanolia kuumennetaan samalla sekoittaen 30 minuuttia 90 - 95°C:ssa 20 ml:ssa 60-prosenttista rikkihappoa. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan veteen, säädetään alkali-seksi 10-prosenttisella natriumhydroksidilla ja uutetaan eetterillä. Saatu eetterifaasi pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin tislataan pois, minkä jälkeen jäännös kiteytetään uudelleen heksaanista, jolloin saadaan 1,1 g värittömiä neulasia, sulamispiste 118 - 120°C.

Alkuaineanalyysi: $C_{22} H_{25} N$

	C	H	N
Laskettu	87,08	8,30	4,62
Saatu	87,30	8,33	4,48

Saatu yhdiste muunetaan tunnetulla tavalla hydrokloridiksi. Kiteyttämällä hydrokloridi uudelleen metanolista saadaan värittömiä, levymäisiä kiteitä, sulamispiste 225 - 228°C.

b) α,α -difenyylikinolitsidiini-3-metanoli, jota käytetään lähtöaineena, valmistetaan seuraavalla menetelmällä:

Fenyyllilitiumin liuokseen (valmistuksessa käytetty 1,23 g litiumia ja 16,80 g bromibentseeniä) 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä lisätään tipottain liuos, jossa on 120 g 3-bentsoyylikinolitsidiinia vedettömässä eetterissä, ja sen jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia refluksoiden. Ylimääräinen fenyyllilitium hajotetaan vedellä, minkä jälkeen reaktioseos uutetaan. Näin saatu eetterifaasi pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin tislataan pois, jolloin saadaan α,α -difenyylikinolitsidiini-3-metanolia, sulamispiste 166 - 167°C.

Esimerkki 4i) 3-difenyylimetyleenikinolitsidiini-metyylijodidi

Yhdiste valmistetaan samalla tavoin kuin esimerkissä 2 i) on kuvattu. Reaktioliuottimena käytetään asetonin asemesta kuitenkin metanolia.

Liuottimen poistamisen jälkeen saatu jäännös kiteytetään metanolin ja asetonin seoksesta.

Sulamispiste $221 - 224^{\circ}\text{C}$ (värittömiä prismoja)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{23} \text{H}_{28} \text{NI}$

	C	H	N
Laskettu	62,03	6,34	3,14
Saatu	61,94	6,34	3,00

ii) 3-difenyyli-metyleenikinolitsidiini-metyylibromidi

a) Yhdiste valmistetaan esimerkin 2 (ii) a) mukaisella menetelmällä.

Sulamispiste $259 - 261^{\circ}\text{C}$ (hajoaa: värittömiä naulasia)

NMR (CDCl_3) δ : 2,97 ($\text{N}^+ - \text{Me}$)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{23} \text{H}_{28} \text{NBr}$

	C	H	N
Laskettu	69,34	7,08	3,52
Saatu	69,60	7,29	3,26

b) Edellä olevan metyylibromidin isomeeri valmistetaan esimerkissä 2 ii b) kuvatulla tavalla uudelleenkiteytyksen emäliuoksesta toimimalla samalla tavoin.

Värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste $256 - 259^{\circ}\text{C}$
(metanoli/eetteristä)

NMR (CDCl_3) δ : 3,40 ($\text{N}^+ - \text{Me}$)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{23} \text{H}_{28} \text{NBr}$

	C	H	N
Laskettu	69,34	7,08	3,52
Saatu	69,06	7,20	3,48

iii) 3-difenyyli-metyleenikinolitsidiini-etyylibromidi

Yhdiste valmistetaan samalla tavoin kuin esimerkissä 2 ii a) on kuvattu:

Sulamispiste $225 - 228^{\circ}\text{C}$ (asetonista)

Alkuaineanalyysi: $C_{24} H_{30} NBr$

	C	H	N
Laskettu	69,90	7,33	3,40
Saatu	69,87	7,36	3,27

Esimerkki 5

1-difenyylimetyleenikinolitsidiini-sulfaatti

3,5 g α, α -difenyylimetyleenikinolitsidiini-1-metanolia ja 35 ml 60-prosenttista rikkihappoa sekoitetaan 20 minuuttia noin $100^{\circ}C$:ssa. Reaktioseos kaadetaan veteen, säädetään seos alkaliseksi 20-prosenttisella natronlipeällä ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin tislataan pois ja syntynyt jäännös (3,1 g) käsitellään etanolipitoisella rikkihapolla. Näin saatu sulfaatti kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan värittömiä kideneulasia, sulamispiste $219 - 221^{\circ}C$.

Alkuaineanalyysi: $C_{22} H_{25} N \cdot H_2SO_4$

	C	H	N
Laskettu	65,81	6,78	3,49
Saatu	65,78	6,92	3,24

Esimerkki 6

i) 1-difenyylimetyleenikinolitsidiini-metyylijodidi

Liuokseen, jossa on 0,5 g 1-difenyylimetyleenikinolitsidiiniä 20 ml:ssa asetonia, lisätään 1,0 ml metyylijodidia ja annetaan seistä 10 minuuttia. Erottuneet kiteet erotetaan suodattamalla. Suodatetut kiteet (0,53 g) kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan värittömiä, levymäisiä kiteitä, sulamispiste $294 - 296^{\circ}C$ (hajoaa).

Alkuaineanalyysi: $C_{23} H_{28} NI$

	C	H	N
Laskettu	62,03	6,34	3,14
Saatu	61,92	6,41	2,82

ii) 1-difenyylimetyleenikinolitsidiini-metyylibromidi

Yhdiste valmistetaan edellä kohdassa i) kuvatulla menetelmällä.

Sulamispiste > 300°C (etanolista)

NMR (CDCl₃) δ : 3,19 (N⁺ - Me)

Alkuaineanalyysi: C₂₃ H₂₈ NBr

	C	H	N
Laskettu	69,34	7,08	3,52
Saatu	69,29	7,19	3,27

iii) 1-difenyylimetyleenikinolitsidiini-etyylibromidi

Yhdiste valmistetaan samalla tavoin kuin edellä.

Sulamispiste > 300°C (etanolista)

Alkuaineanalyysi: C₂₄ H₃₀ NBr · 1/2 H₂O

	C	H	N
Laskettu	68,40	7,41	3,32
Saatu	68,61	7,31	3,24

Esimerkki 71-(ditien-2-yylimetyleen)kinolitsidiini-hydrokloridi

1,40 g α,α-(ditien-2-yyli)kinolitsidiini-1-metanoliin lisätään 15 ml etanolipitoista suolahappoa ja sekoitetaan 1 tunti 60°C:ssa. Liuotin tislataan pois ja jäännös liuotetaan veteen. Saatu liuos säädetään alkaliseksi 10-prosenttisella natronlipeällä ja sen jälkeen uutetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin tislataan pois, jolloin muodostuu 1,29 g vaaleanruskeaa nestettä. Neste muunnetaan tunnetulla tavalla hydrokloridiksi. Hydrokloridi kiteytetään uudelleen isopropanoli/isopropyylieetteristä, jolloin saadaan vaaleanruskeita prismoja, sulamispiste 194 - 197°C.

Alkuaineanalyysi: $C_{18} H_{21} NS_2 \cdot HCl$

	C	H	N
Laskettu	61,43	6,30	3,98
Saatu	61,13	6,64	3,84

Esimerkki 8

i) 1-(ditien-2-yylimetyyleeni)kinolitsidiini-metyylijodidi

Yhdistettä saadaan hyvällä saannolla esimerkin 6 i) mukaisella menetelmällä, jolloin asetoni käytetään kuivattuna.

Vaaleanruskeita neulasia, joiden sulamispiste $284 - 285^{\circ}C$
(isopropanolista; hajoaa)

Alkuaineanalyysi: $C_{19} H_{24} NS_2$

	C	H	N
Laskettu	48,89	5,29	3,06
Saatu	50,02	5,48	2,99

Analogisella tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

ii) 1-ditien-2-yylimetyyleeni)kinolitsidiini-metyylibromidi

Sulamispiste $294 - 297^{\circ}C$

(etanoli/isopropyylieetteristä; hajoaa)

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,36 ($N^+ - Me$)

Alkuaineanalyysi: $C_{19} H_{24} Br NS_2$

	C	H	N
Laskettu	55,60	5,89	3,41
Saatu	55,18	6,11	3,51

iii) 1-(ditien-2-yylimetyyleeni)kinolitsidiini-etyylibromidi

Sulamispiste $286 - 288^{\circ}C$

(etanoli/isopropyylieetteristä; hajoaa)

Alkuaineanalyysi: $C_{20} H_{26} Br NS_2$

	C	H	N
Laskettu	56,59	6,17	3,30
Saatu	56,79	6,54	3,13

Esimerkki 92-(ditien-2-yylimetyyleeni)kinolitsidiini

Yhdiste valmistetaan esimerkissä 7 kuvatulla menetelmällä α,α -ditien-2-yyli)-kinolitsidiini-2-metanolista, jolloin natronlipeän asemesta käytetään kaliurhydroksidia ja eetterin asemesta käytetään uuttimisessa kloroformia.

Värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste $88 - 90^{\circ}\text{C}$
(isopropyylieetteristä)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{18} \text{H}_{21} \text{NS}_2$

	C	H	N
Laskettu	68,53	6,71	4,44
Saatu	68,34	6,72	4,26

Esimerkki 10i) 2-(ditien-2-yylimetyyleeni)kinolitsidiini-metyyllibromidi

Esimerkissä 2 i) kuvatulla menetelmällä valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste $246 - 248^{\circ}\text{C}$
(etanolista; hajoaa)

NMR (CDCl_3) δ : 3,42 ($\text{N}^+ - \text{Me}$)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{19} \text{H}_{24} \text{BrNS}_2$

	C	H	N
Laskettu	55,60	5,89	3,41
Saatu	55,31	5,88	3,10

ii) 2-(ditien-2-yylimetyyleeni)kinolitsidiini-etyyllibromidi

Yhdiste valmistetaan esimerkissä 2 ii a) kuvatulla menetelmällä, jolloin reaktioseos kuitenkin kuumennetaan 50°C :een.

Värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste $217 - 218^{\circ}\text{C}$

(isopropanolista)

Alkuaineanalyysi: $C_{20} H_{26} Br NS_2$

	C	H	N
Laskettu	56,59	6,17	3,30
Saatu	56,30	6,15	3,31

Esimerkki 11

3-(ditien-2-yylimetyleeni)kinolitsidiini

Tämä yhdiste valmistetaan samanlaisella menetelmällä kuin esimerkissä 7.

Värittömiä neulasia, joiden sulamispiste $128 - 130^{\circ}C$

(isopropyylieetteristä)

Alkuaineanalyysi: $C_{18} H_{21} NS_2$

	C	H	N
Laskettu	68,53	6,71	4,44
Saatu	68,35	6,74	4,36

Esimerkki 12

Esimerkissä 6 i) kuvatunlaisella menetelmällä valmistetaan seuraavat yhdisteet:

i) 3-(ditien-2-yylimetyleeni)kinolitsidiini-metyylijodidi

Sulamispiste $223 - 224^{\circ}C$ (etanoli)

Alkuaineanalyysi: $C_{19} H_{24} INS_2$

	C	H	N
Laskettu	49,89	5,29	3,06
Saatu	49,66	5,35	2,72

ii) 3-(ditien-2-yylimetyleeni)kinolitsidiini-metyyllibromidi

Sulamispiste $278 - 280^{\circ}C$ (etanolista; hajoaa)

NMR ($CDCl_3$) δ : 2,92 ($N^+ - Me$)

64368

Alkuaineanalyysi: $C_{19}H_{24}BrNS_2$

	C	H	N
Laskettu	55,60	5,89	3,41
Saatu	55,78	5,89	3,37

iii) 3-(ditien-2-yylimetyleen)kinolitsidiini-etyylibromidi

Sulamispiste 226 - 228°C

(isopropanoli/asetonista; hajoaa)

Alkuaineanalyysi: $C_{20}H_{26}BrNS_2 \cdot 1/5 H_2O$

	C	H	N
Laskettu	56,12	6,22	3,27
Saatu	56,13	6,18	3,04

Esimerkki 131-difenyylimetyleen-indolitsidiini

Yhdiste valmistetaan esimerkissä 5 kuvantunlaisella menetelmällä α, α -difenyylimetyleen-indolitsidiini-1-metanolista.

Kellertävä viskoosi aine

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

Lähtöaineena käytetty α, α -difenyylimetyleen-indolitsidiini-1-metanoli valmistetaan seuraavasti:

Fenyylimetallilithiumliuokseen, joka on valmistettu käyttämällä 0,51 g metallista litiumia, 6,32 g bromibentseeniä ja 50 ml vedetöntä eetteriä, lisätään tipottain ja samalla vedellä jäähdyttäen liuos, jossa on 2,40 g 1-etoksikarbonyyli-indolitsidiiniä 20 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Refluksoidaan noin 10 minuuttia, minkä jälkeen lisätään tipottain vettä. Näin saatu reaktioseos uutetaan eetterillä. Eetterifaasi uutetaan sen jälkeen vesipitoisella, laimealla suolahapolla. Vesifaasi säädetään alkaliseksi vesipitoisella natronlipeällä ja uutetaan uudelleen eetterillä. Eetterifaasi pestään vedellä, kuivataan, jolloin saadaan 3,58 g kellertävää, viskoosista ainetta.

Massaspektri ($C_{21}H_{25}NO$)
 m/e : 307 (M^+), 230, 123 (peruspiikki)

Yhdiste on kahden diastereoisomeerin seos ja sitä voidaan käyttää sellaisenaan edellä esitetyssä reaktiossa.

Esimerkki 14

Esimerkissä 6 i) kuvatunlaisella menetelmällä valmistetaan seuraavat yhdisteet:

i) 1-difenyyylimetyyleeni-indolitsidiini-metyylibromidi

Värittömiä, levymäisiä kiteitä, joiden sulamispiste $210 - 211^{\circ}C$
 (etanoli/asetonista)

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,49 ($N^+ - Me$)

Alkuaineanalyysi: $C_{22}H_{26}NBr$

	C	H	N
Laskettu	68,75	6,82	3,64
Saatu	68,56	6,85	3,51

ii) 1-difenyyylimetyyleeni-indolitsidiini-metyylijodidi

Sulamispiste $189 - 190^{\circ}C$ (värittömiä neulasia)

iii) 1-difenyyylimetyyleeni-indolitsidiini-etyylibromidi

Sulamispiste $163 - 164^{\circ}C$

(värittömiä, levymäisiä kiteitä)

Esimerkki 15

2-difenyyylimetyyleeni-indolitsidiini

Yhdiste valmistetaan esimerkissä 5 kuvatunlaisella menetelmällä:

Sulamispiste $76 - 79^{\circ}C$

(n-heksaanista; värittömiä neulasia)

Alkuaineanalyysi: $C_{21}H_{23}N$

	C	H	N
Laskettu	87,15	8,01	4,84
Saatu	87,08	8,14	4,76

Esimerkki 16

Esimerkissä 6 i) kuvatuslaisella menetelmällä valmistetaan seuraavat yhdisteet:

i) 2-difenyyylimetyyleeni-indolitsidiini-metyylijodidi

Sulamispiste $242 - 244^{\circ}C$

(metanoli/asetonista: värittömiä neulasia)

Alkuaineanalyysi: $C_{22}H_{26}NI$

	C	H	N
Laskettu	61,26	6,08	3,25
Saatu	61,00	6,15	3,13

ii) 2-difenyyylimetyyleeni-indolitsidiini-metyyliibromidi

Sulamispiste $267 - 269^{\circ}C$

(metanoli/asetonista; hajooa)

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,08 ($N^+ - Me$)

Alkuaineanalyysi: $C_{22}H_{26}NBr$

	C	H	N
Laskettu	68,75	6,82	3,64
Saatu	68,57	6,82	3,53

Esimerkki 17

2-(ditien-2-yyylimetyyleeni)indolitsidiini

2,66 g α, α -(ditien-2-yyli)indolitsidiini-2-metanolia sekoitetaan $60^{\circ}C$:ssa lämmittäen 1 1/2 tuntia 20 ml:ssa etanolipitoista suolahappoa. Etanoli tislataan pois, minkä jälkeen jäännös liuotetaan veteen, säädetään alkaliseksi 10-prosenttisella natriumhydroksidilla ja uutetaan etherillä. Etherikerros pestään vedellä ja kuivetaan. Liuotin tislataan pois, minkä jälkeen jäännös tislataan niin, että saadaan 1,76 g

väritöntä nestettä, kiehumispiste $195 - 197^{\circ}\text{C}$ (3 mm Hg). Tuote muutetaan hydrokloridiksi ja kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan keltaisia prismoja, sulamispiste $197 - 200^{\circ}\text{C}$ (hajoaa).

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{17} \text{H}_{19} \text{NS}_2 \cdot \text{HCl}$

	C	H	N
Laskettu	60,42	5,97	4,14
Saatu	60,17	6,12	3,87

Esimerkki 18

Esimerkissä 2 kuvatuulla menetelmällä valmistetaan seuraavat yhdisteet:

i) 2-(ditiin-2-yyli-metyleeni)indolitsidiini-metyylijodidi

Sulamispiste $222 - 225^{\circ}\text{C}$

(isopropanolista: värittömistä kellertäviin prismoja)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{18} \text{H}_{22} \text{INS}_2$

	C	H	N
Laskettu	48,76	5,00	3,16
Saatu	48,60	5,04	2,85

ii) 2-(ditiin-2-yyli-metyleeni)indolitsidiini-metyyli-kromidi

Sulamispiste $200 - 202^{\circ}\text{C}$ (isopropanolista)

NMR (CDCl_3) δ : 3,49 ($\text{N}^+ - \text{Me}$)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{18} \text{H}_{22} \text{BrNS}_2 \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
Laskettu	54,05	5,64	3,50
Saatu	54,02	5,59	3,24

iii) 2-(ditiin-2-yyli-metyleeni)indolitsidiini-etyyli-bromidi

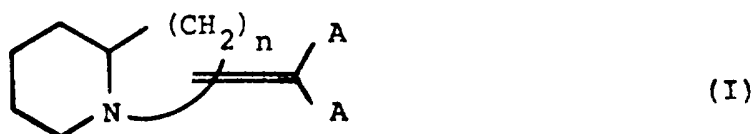
Sulamispiste $212 - 214^{\circ}\text{C}$ (isopropanoli/asetonista)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{19} \text{H}_{24} \text{BrNS}_2$

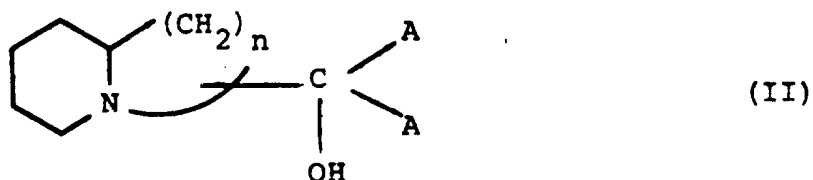
	C	H	N
Laskettu	55,60	5,89	3,41
Saatu	55,33	5,91	3,16

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmakologisesti arvokkaiden substituoitujen kinolitsidiini- ja indolitsidiinijohdosten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa A on fenyyli tai 2-tienyyli ja n on kokonaisluku 3 tai 4, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja johdosten kvaternääristen suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan (II) mukainen yhdiste:



jossa A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydratisoidaan ja saatu yhdiste mahdollisesti saatetaan reagoimaan farmaseuttisesti hyväksyttävän, epäorgaanisen tai orgaanisen hapon tai kaavan R-X, jossa R on alempi alkyylili ja X on happotähde, mukaisen kvaternari-sointiaineen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste, on 2-difenyyli-metyleenikinolitsidiini-metyyllibromidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste, on 3-difenyyli-metyleenikinolitsidiini-metyyllibromidi.

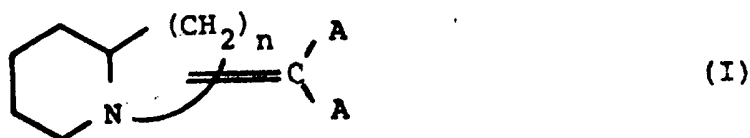
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 1-difenyyylimetyleenikinolitsidiini-etyyllibromidi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 2-(ditien-2-yyylimetyleeni)kinolitsidiini-metyyllibromidi.

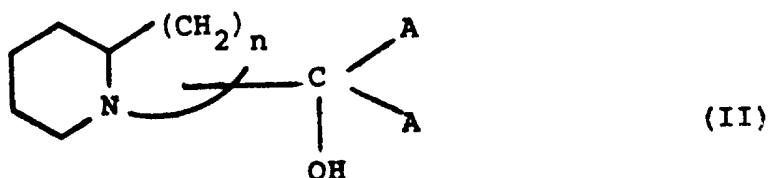
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 3-(ditien-2-yyylimetyleeni)kinolitsidiini-metyyllibromidi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla substi-
tuerade kinolizidin- och indolizidinderivat med formeln (I)



där A avser fenyl eller 2-tienyl och n avser ett helt tal 3 eller 4, samt deras farmakologiskt godtagbara syraadditionssalter och derivaternas kvaternära salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (II)



där A och n avser detsamma som ovan, dehydratiseras och den erhållna föreningen eventuellt bringas att reagera med en farmaceutiskt god-

tagbar oorganisk eller organisk syra eller med kvaterseringsmedel med formeln 2-X, där R är en lägre alkyl och X är en svrarest.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är 2-difenylmetylenkinolizidin-metylbromid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är 3-difenylmetylenkinolizidin-metylbromid.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är 1-difenylmetylenkinolizidin-etylbromid.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är 2-(ditien-2-ylmetylen)kinolizidin-metylbromid.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är 3-(ditien-2-ylmetylen)kinolizidin-metylbromid.

Värdesskattningen för de olika stadierna
