



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 455/02
C 07 D 471/04
A 61 K 31/445



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

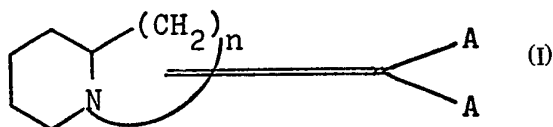
⑪

635 341

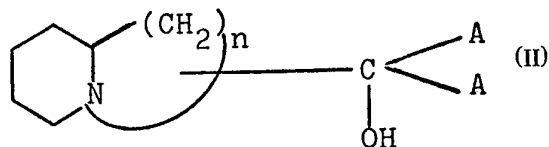
⑳ Gesuchsnummer:	5286/78	㉓ Inhaber:	Hokuriku Pharmaceutical Co., Ltd., Katsuyama-shi/Fukui (JP)
㉑ Anmeldungsdatum:	16.05.1978	㉔ Erfinder:	Hideo Kato, Fukui (JP) Eiichi Koshinaka, Fukui (JP) Nobuo Ogawa, Fukui (JP) Sakae Kurata, Fukui (JP) Kagari Yamagishi, Fukui (JP) Miyoko Ishizuka, Fukui (JP)
㉒ Priorität(en):	16.05.1977 JP 52-55266 08.09.1977 JP 52-107270 09.11.1977 JP 52-133526 08.12.1977 JP 52-146613 21.12.1977 JP 52-152841 28.02.1978 JP 53-21534	㉕ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
㉔ Patent erteilt:	31.03.1983		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	31.03.1983		

⑤④ **Substituierte Chinolizidin- und Indolizidinderivate und Verfahren zur Herstellung derselben.**

⑤⑦ Neue substituierte Chinolizidin- und Indolizidinderivate der allgemeinen Formel:



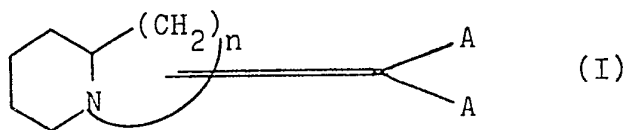
wobei A eine Phenyl- oder 2-Thienylgruppe und n eine ganze Zahl von 3 oder 4 bedeuten, sowie ihre Säureadditionssalze und quaternären Salze, welche eine starke antiacetylcholinergische Wirkung bei verminderten Nebenwirkungen aufweisen und durch Dehydratisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel:



wobei A und n die oben genannten Bedeutungen haben, und gegebenenfalls durch Umsetzung der erhaltenen Verbindungen mit der entsprechenden Säure oder Quaternisierungsmittel hergestellt werden können.

PATENTANSPRÜCHE

1. Therapeutisch wirksame substituierte Chinolizidin- und Indolizidinderivate der allgemeinen Formel:



worin A eine Phenyl- oder 2-Thienylgruppe bedeutet und n eine ganze Zahl von 3 oder 4 ist, und ihre pharmakologisch zulässigen Säureadditionssalze und quaternären Salze.

2. Substituierte Chinolizidinderivate und ihre pharmakologisch zulässigen Salze nach Anspruch 1, worin A eine Phenylgruppe bedeutet.

3. Substituierte Chinolizidinderivate und ihre pharmakologisch zulässigen Salze nach Anspruch 1, worin A eine Thienylgruppe bedeutet.

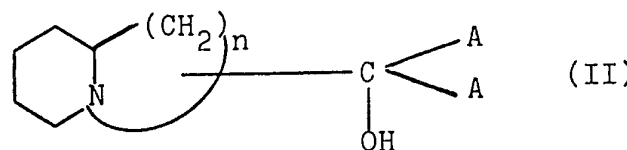
4. Substituierte Indolizidinderivate und ihre pharmakologisch zulässigen Salze nach Anspruch 1, worin A eine Phenylgruppe bedeutet.

5. Substituierte Indolizidinderivate und ihre pharmakologisch zulässigen Salze nach Anspruch 1, worin A eine Thienylgruppe bedeutet.

6. Quaternäre Salze der substituierten Chinolizidinderivate nach Anspruch 1, worin A eine Phenylgruppe bedeutet.

7. Quaternäre Salze der substituierten Indolizidinderivate nach Anspruch 1, worin A eine Thienylgruppe bedeutet.

8. Verfahren zur Herstellung der Derivate der allgemeinen Formel I und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel:



worin A und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, dehydratisiert wird und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer pharmazeutisch verträglichen, anorganischen oder organischen Säure oder mit einem Quaternisierungsmittel umgesetzt wird.

9. Spasmolytische, antihistaminische, hustenstillende und analgetische Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff mindestens ein Derivat der allgemeinen Formel I, ihre Säureadditionssalze oder quaternären Salze enthalten.

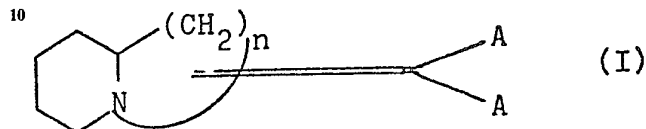
Die Erfindung bezieht sich auf therapeutisch wirksame substituierte Chinolizidin- und Indolizidinderivate, die eine anticholinergische, antihistaminische, hustenstillende und analgetische Wirkung aufweisen, sowie auf ein Verfahren zu deren Herstellung und auf solche Derivate enthaltende Heilmittel.

Atropin weist eine starke antiacetylcholinergische Wirkung auf und ist seit langem als Spasmolyticum verwendet worden. Allerdings ist die klinische Anwendung von Atropin beschränkt, weil unangenehme Nebenwirkungen, wie Durst, Pupillenerweiterung, Erhöhung des Blutdrucks usw., auftreten. Deswegen wurden bisher eine Reihe von synthetischen Spasmolytica, wie z.B. Diphemanyl-Methylsulfat (vgl. US-PS 2.739.969; Merck Index, 9. Auflage, 3309), Prifinium Bromid (vgl. Merck Index, 9. Auflage, 7540) und Timpidium Bromid (vgl. J. Med. Chem. 15, 914 [1972]) vorgeschlagen und verwendet. Diese Verbindungen sind jedoch noch nicht

befriedigend, da die starken antiacetylcholinergischen Hauptwirkungen starke Nebenwirkungen mit sich bringen.

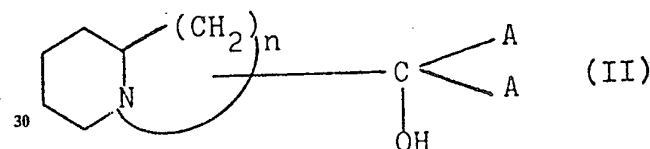
Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines einwandfreien Arzneimittels, das eine möglichst starke anti-acetylcholinergische Wirkung, jedoch möglichst geringe Nebenwirkungen aufweist.

Es wurde nun gefunden, dass die substituierten Chinolizidin- und Indolizidinderivate der folgenden allgemeinen Formel:



worin A eine Phenyl- oder 2-Thienylgruppe darstellt und n eine ganze Zahl von 3 oder 4 ist, sowie ihre pharmakologisch zulässigen Säureadditionssalze und quaternären Salze, welche den Gegenstand der Erfindung darstellen, eine starke antiacetylcholinergische Wirkung mit stark verminderten Nebenwirkungen aufweisen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Derivate der allgemeinen Formel I und ihrer Salze. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel:



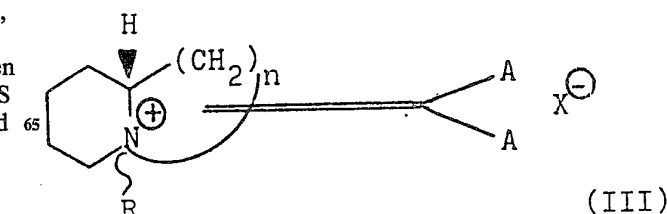
worin A und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, dehydratisiert und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls mit einer pharmazeutisch verträglichen, anorganischen oder organischen Säure oder mit einem Quaternisierungsmittel umgesetzt wird.

Die Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel II sind teilweise bekannt, teilweise neu und werden nach den an sich bekannten Methoden, wie z.B. nach der Methode von Karl Winterfeld und Joachim Augstein, die in Chem. Ber. 90, 863-867 (1957) beschrieben ist, hergestellt.

Die Dehydratisierung eines Ausgangsstoffes der allgemeinen Formel II wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel in Anwesenheit eines Dehydratisierungsmittels durch Erhitzen auf eine Temperatur von 20°C bis 150°C, vorzugsweise 50°C bis 100°C, vorzugsweise bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen verschiedene Mittel, z.B. Wasser, Methanol, Äthanol, Benzol, Toluol usw., in Frage, soweit sie die Dehydratisierung nicht beeinträchtigen. Als Dehydratisierungsmittel kommen Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphoroxchlorid und p-Toluolsulfonsäure usw. in Betracht.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure usw., in das entsprechende Säureadditionssalz übergeführt werden.

Die erfindungsgemäßen quaternären Salze der Verbindungen der Formel I können durch die allgemeine Formel:



worin R eine niedrige Alkylgruppe und X einen Säurerest bedeutet, wiedergegeben werden und lassen sich durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel I mit einer Verbindung der Formel:



worin R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, herstellen.

Als Alkylgruppe für R kommen Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl usw. in Betracht. Als Säurerest kommen Chlor-, Brom- und Jodatome, der Schwefelsäurerest, Alkylsulfatreste usw. in Frage.

Die oben angegebene Quaternisierungsreaktion kann in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels vorgenommen werden. Als Lösungsmittel werden z.B. Äther, Aceton und Alkohole, wie Methanol oder Äthanol, verwendet. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur zwischen 5°C bis 100°C, vorzugsweise 10°C bis 40°C, gegebenenfalls in einem zugeschmolzenen Rohr vorgenommen.

Die quaternären Salze der Formel III enthalten Stereoisomere (trans- und cis-Isomer), die als Gemisch oder reine Isomere nach Umkristallisation erhalten werden können.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie ihre quaternären Salze weisen eine anticholinergische antihistaminische, hustenstillende und analgetische Wirkung auf. Insbesondere besitzt das quaternäre Salz eine starke antiacetylcholinergische Wirkung und Antitumorwirkung bei verminderten Nebenwirkungen, wie Durst, Pupillenerweiterung usw.

Im folgenden werden die Resultate der pharmakologischen Untersuchung der erfindungsgemässen Verbindungen gezeigt.

Methode

Die ED₅₀-Werte der Verbindungen für die Schutzeffekte gegen Spasmen, die durch Acetylcholin (1×10^{-7} g/ml) hervorgerufen werden, werden nach der Magnus'schen Methode mit ausgeschnittenen Krummdärmen des Murmeltieres festgestellt, und daraus wird die relative Potenz gerechnet, wobei der ED₅₀-Wert von Atropin 1,0 ist.

Verbindung	Relative Potenz
2-Diphenylmethylen- chinolizidin-methylbromid (Beisp. 2 ii)	1,12
3-Diphenylmethylen- chinolizidin-methylbromid (Beisp. 4 ii)	0,58
3-Diphenylmethylen- chinolizidin-äthylbromid (Beisp. 4 iii)	0,45
2-(Dithien-2-ylmethylen)- chinolizidin-methylbromid (Beisp. 10 i)	1,16
3-(Dithien-2-ylmethylen)- chinolizidin-methylbromid (Beisp. 12 ii)	0,86
Atropin	1,0
Scopolamin-N-butylbromid	0,02
Diphemanil-methylsulfat	0,11
Prifiniumbromid	0,37
Timepidiumbromid	0,15

Aus der Tabelle geht hervor, dass die erfindungsgemässen Verbindungen eine starke antiacetylcholinergische Wirkung aufweisen, die im Vergleich zur Wirkung von Scopolamin-N-butylbromid, Diphemanil-methylsulfat, Prifiniumbromid und Timepidiumbromid weit besser ist.

Diese erfindungsgemässen Verbindungen weisen lediglich verminderte Nebenwirkungen, wie Durst, Pupillenerweiterung usw., im Vergleich zu Atropin auf und können daher praktisch als Spasmolytica und Antitumormittel verwendet werden.

Bei der klinischen Anwendung können die Verbindungen in einer Dosis von 1 mg bis 100 mg, bevorzugt 3 mg bis 30 mg, dreimal am Tag per os verabreicht oder als Injektionslösung in einer entsprechenden Menge verwendet werden.

Im folgenden wird die Erfindung an Hand der Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

2-Diphenylmethylen- chinolizidin-hydrochlorid
Zu 1,39 g α, α -Diphenyl- chinolizidin-2-methanol wurden 10 ml äthanolische Salzsäure zugefügt und die so erhaltene Lösung unter Rückfluss 4 Stunden lang gerührt. Nach Abdestillieren von Äthanol wurde der Rückstand im Wasser gelöst und die wässrige Lösung wurde mit einer wässrigen Kaliumkarbonatlösung alkalisch gemacht und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels entstand eine gelbliche Flüssigkeit. Das Hydrochlorid, das nach einer vorbekannten Weise hergestellt und aus Aceton/Äther als farblose Nadeln umkristallisiert wurde, hat den Schmelzpunkt von 233 bis 235°C.

Ausbeute: 0,47 g 2-Diphenylmethylen- chinolizidin-hydrochlorid

Elementaranalyse für C₂₂H₂₅N.HCl
Berechnet: C 77,74; H 7,71; N 4,12
Gefunden: C 77,48; H 7,59; N 3,78

Beispiel 2

i) 2-(Diphenylmethylen)- chinolizidin-methyljodid
Eine Lösung von 0,1 g 2-(Diphenylmethylen)- chinolizidin in 10 ml Aceton wurde mit 1,0 ml Methyljodid versetzt und bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert, so dass 0,1 g farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 280 bis 282°C (Zersetzung) erhalten wurden.

Elementaranalyse für C₂₃H₂₈NI
Berechnet: C 62,03; H 6,34; N 3,14
Gefunden: C 61,97; H 6,43; N 3,13

ii) 2-(Diphenylmethylen)- chinolizidin-methylbromid
a) 5,5 g 2-Diphenylmethylen- chinolizidin wurden in 50 ml Aceton gelöst und nach Hinzufügen von 5 ml Methylbromid in einer angeschmolzenen Röhre bei Raumtemperatur 48 Stunden lang stengelassen. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus dem Gemisch von Methanol und Aceton umkristallisiert, so dass 5,34 g der farblosen Prismen mit einem Schmelzpunkt von 261 bis 263°C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃) δ : 3,33 (N⁺-Me)

Elementaranalyse für C₂₃H₂₈NBr
Berechnet: C 69,34; H 7,08; N 3,52
Gefunden: C 69,08; H 7,16; N 3,26

b) Die nach Umkristallisierung erhaltene Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus dem Gemisch von Methanol und Aceton umkristallisiert. Die so erhaltene gesammelte Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck eingedampft und

danach der Rückstand aus dem Gemisch aus Methanol und Aceton umkristallisiert, so dass 1,12 g der farblosen Prismen mit einem Schmelzpunkt von 235 bis 236°C (weiterer Isomer) erhalten wurden.

NMR (CDCl₃) δ: 3,67 (N⁺-Me)

iii) 2-(Diphenylmethylen)-chinolizidin-äthylbromid

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren wie oben beschrieben hergestellt.

Schmelzpunkt 233 bis 234°C (aus Aceton)

Elementaranalyse für C₂₄H₃₀NBr

Berechnet: C 69,90; H 7,33; N 3,40

Gefunden: C 69,58; H 7,42; N 3,26

Beispiel 3

3-Diphenylmethylenchinolizidin

a) In 20 ml der 60%-igen Schwefelsäure wurden 1,5 g α,α-Diphenylchinolizidin-3-methanol unter Rühren 30 Minuten lang bei einer Temperatur zwischen 90 und 95°C erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch ins Wasser gegossen und mit 10%-iger kaustischer Soda alkalisch gemacht der Extrahierung mit Äther unterworfen. Die erhaltene ätherische Phase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Hexan umkristallisiert, so dass 1,1 g farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 118 bis 120°C entstanden.

Elementaranalyse für C₂₂H₂₅N

Berechnet: C 87,08; H 8,30; N 4,62

Gefunden: C 87,30; H 8,33; N 4,48

Die erhaltene Verbindung wurde nach an sich bekannter Weise ins Hydrochlorid überführt. Nach Umkristallisierung des Hydrochlorids aus Methanol erhielt man farblose, plattenförmige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 225 bis 228°C.

b) α,α-Diphenylchinolizidin-3-methanol, das als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird nach dem folgenden Verfahren hergestellt:

Zu einer Lösung von Phenyllithium (hergestellt aus 1,23 g Lithium und 16,80 g Brombenzol) in 50 ml wasserfreiem Äther wurde eine Lösung von 120 g 3-Benzoylchinolizidin in wasserfreiem Äther tropfenweise zugesetzt und danach 30 Minuten lang unter Rückfluss gerührt. Nach Zersetzen des Überschusses von Phenyllithium mit Wasser wurde das Reaktionsgemisch der Extrahierung unterworfen. Die so erhaltene ätherische Phase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man α,α-Diphenylchinolizidin-3-methanol mit einem Schmelzpunkt von 166 bis 167°C.

Beispiel 4

i) 3-Diphenylmethylenchinolizidin-methyljodid

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie in Beispiel 2 i) beschrieben, hergestellt, wobei als Reaktionslösungsmittel anstatt Aceton Methanol verwendet und der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rückstand aus einem Gemisch aus Methanol und Aceton umkristallisiert wurde.

Schmelzpunkt 221 bis 224°C (farblose Prismen)

Elementaranalyse für C₂₃H₂₈NI

Berechnet: C 62,03; H 6,34; N 3,14

Gefunden: C 61,94; H 6,34; N 3,00

ii) 3-Diphenylmethylenchinolizidin-methylbromid

a) Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 2 ii a) hergestellt.

Schmelzpunkt 259 bis 261°C (Zersetzung: farblose Nadeln)

5 NMR (CDCl₃) δ: 2,97 (N⁺-Me)

Elementaranalyse für C₂₃H₂₈NBr

Berechnet: C 69,34; H 7,08; N 3,52

Gefunden: C 69,60; H 7,29; N 3,26

10

b) Wie in Beispiel 2 ii b) beschrieben, wurde ein Isomer des obigen Methylbromides aus der Mutterlauge durch Umkristallisierung nach der gleichen Arbeitsweise hergestellt.

15 Schmelzpunkt 256 bis 259°C (farblose Kristalle aus Methanol/Äther)

NMR (CDCl₃) δ: 3,40 (N⁺-Me)

Elementaranalyse für C₂₃H₂₈NBr

20 Berechnet: C 69,34; H 7,08; N 3,52

Gefunden: C 69,06; H 7,20; N 3,48

iii) 3-Diphenylmethylenchinolizidin-äthylbromid

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie in Beisp. 2 ii a) beschrieben, hergestellt: Schmelzpunkt 225 bis 228°C (aus Aceton)

Elementaranalyse für C₂₄H₃₀NBr

Berechnet: C 69,90; H 7,33; N 3,40

30 Gefunden: C 69,87; H 7,36; N 3,27

Beispiel 5

1-Diphenylmethylenchinolizidin-sulfat

3,5 g α,α-Diphenylmethylenchinolizidin-1-methanol

35 wurden mit 35 ml 60%-iger Schwefelsäure 20 Minuten lang bei ca. 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ins Wasser eingegossen und, nachdem das Gemisch mit 20% Sodalaug alkalisch gestellt wurde, mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet.

40 Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels entstandene Rückstand (3,1 g) wurde mit einer äthanolischen Schwefelsäure behandelt. Nach der Umkristallisierung des so erhaltenen Sulfats aus Äthanol entstanden farblose Nadelkristalle mit einem Schmelzpunkt von 219 bis 221°C.

45

Elementaranalyse für C₂₂H₂₅N.H₂SO₄

Berechnet: C 65,81; H 6,78; N 3,49

Gefunden: C 65,78; H 6,92; N 3,24

50

Beispiel 6

i) 1-Diphenylmethylenchinolizidin-methyljodid

Eine Lösung von 0,5 g 1-Diphenylmethylenchinolizidin in 20 ml Aceton wurde mit 1,0 ml Methyljodid versetzt und 10 55 Minuten lang stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert. Die abfiltrierten Kristalle (0,53 g) wurden aus Methanol umkristallisiert, so dass farblose, plattenförmige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 294 bis 296°C (Zersetzung) erhalten wurden.

60

Elementaranalyse für C₂₃H₂₈NI

Berechnet: C 62,03; H 6,34; N 3,14

Gefunden: C 61,92; H 6,41; N 2,82

65

ii) 1-Diphenylmethylenchinolizidin-methylbromid

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie oben unter i) beschrieben, hergestellt.

Schmelzpunkt > 300°C (aus Äthanol)

NMR (CDCl₃) δ: 3,19 (N⁺-Me)

Elementaranalyse für C₂₃H₂₈NBr

Berechnet: C 69,34; H 7,08; N 3,52

Gefunden: C 69,29; H 7,19; N 3,27

iii) 1-Diphenylmethylenchinolizidin-äthylbromid

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie oben beschrieben, hergestellt.

Schmelzpunkt > 300°C (aus Äthanol)

Elementaranalyse für C₂₄H₃₀NBr.1/2 H₂O

Berechnet: C 68,40; H 7,41; N 3,32

Gefunden: C 68,61; H 7,31; N 3,24

Beispiel 7

1-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-hydrochlorid

1,40 g α,α-Dithien-2-yl)-chinolizidin-1-methanol wurden mit 15 ml äthanolischer Salzsäure versetzt und bei 60°C 1 Stunde lang gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wurde mit 10% Sodalaug alkalisch eingestellt und dann mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb 1,29 g einer hellbraunen Flüssigkeit. Die Flüssigkeit wurde nach vorbekannter Weise ins Hydrochlorid überführt. Nach Umkristallisieren des Hydrochlorids aus Isopropanol/Isopropyläther erhielt man hellbraune Prismen mit einem Schmelzpunkt von 194 bis 197°C.

Elementaranalyse für C₁₈H₂₁NS₂.HCl

Berechnet: C 61,43; H 6,30; N 3,98

Gefunden: C 61,13; H 6,64; N 3,84

Beispiel 8

i) 1-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-methyljodid

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie in Beispiel 6 i) beschrieben, mit guter Ausbeute hergestellt, wobei das Aceton in getrockneter Form verwendet wurde.

Schmelzpunkt 284 bis 285°C, hellbraune Nadeln (aus Isopropanol; Zersetzung)

Elementaranalyse für C₁₉H₂₄INS₂

Berechnet: C 49,89; H 5,29; N 3,06

Gefunden: C 50,02; H 5,48; N 2,99

In analoger Weise wurden die nachstehend angegebenen Verbindungen hergestellt:

ii) 1-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-methylbromid

Schmelzpunkt 294 bis 297°C (aus Äthanol/Isopropyläther; Zersetzung)

NMR (CDCl₃) δ: 3,36 (N⁺-Me)

Elementaranalyse für C₁₉H₂₄Br NS₂

Berechnet: C 55,60; H 5,89; N 3,41

Gefunden: C 55,18; H 6,11; N 3,51

iii) 1-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-äthylbromid

Schmelzpunkt 286 bis 288°C (aus Äthanol/Isopropyläther; Zersetzung)

Elementaranalyse für C₂₀H₂₆Br NS₂

Berechnet: C 56,59; H 6,17; N 3,30

Gefunden: C 56,79; H 6,54; N 3,13

Beispiel 9

2-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie

in Beispiel 7 beschrieben, aus α,α-(Dithien-2-yl)-chinolizidin-2-methanol hergestellt, wobei anstelle von Sodalaug Kaliumhydroxyd und anstelle von Äther für die Extraktion Chloroform verwendet wurde.

5 Schmelzpunkt 88 bis 90°C, farblose Kristalle (aus Isopropyläther)

Elementaranalyse für C₁₈H₂₁NS₂

Berechnet: C 68,53; H 6,71; N 4,44

10 Gefunden: C 68,34; H 6,72; N 4,26

Beispiel 10

i) 2-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-methylbromid

Nach dem gleichen Verfahren, wie in Beispiel 2 i)

15 beschrieben, wurde die folgende Verbindung hergestellt:

Schmelzpunkt 246 bis 248°C, farblose Kristalle (aus Äthanol; Zersetzung)

NMR (CDCl₃) δ: 3,42 (N⁺-Me)

20 Elementaranalyse für C₁₉H₂₄Br NS₂

Berechnet: C 55,60; H 5,89; N 3,41

Gefunden: C 55,31; H 5,88; N 3,10

25 ii) 2-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-äthylbromid

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie in Beispiel 2 ii a) beschrieben, hergestellt, wobei jedoch das Reaktionsgemisch auf 50°C erhitzt wurde.

30 Schmelzpunkt 217 bis 218°C, farblose Kristalle (aus Isopropanol)

Elementaranalyse für C₂₀H₂₆Br NS₂

Berechnet: C 56,59; H 6,17; N 3,30

35 Gefunden: C 56,30; H 6,15; N 3,31

Beispiel 11

3-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie in Beispiel 7 beschrieben, hergestellt.

40 Schmelzpunkt 128 bis 130°C, farblose Nadeln (aus Isopropyläther)

Elementaranalyse für C₁₈H₂₁Br NS₂

Berechnet: C 68,53; H 6,71; N 4,44

45 Gefunden: C 68,35; H 6,74; N 4,36

Beispiel 12

Nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 6 i)

beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

i) 3-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-methyljodid

Schmelzpunkt 223 bis 224°C (Äthanol)

Elementaranalyse für C₁₉H₂₄INS₂

55 Berechnet: C 49,89; H 5,29; N 3,06

Gefunden: C 49,66; H 5,35; N 2,72

ii) 3-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-methylbromid

Schmelzpunkt 278 bis 280°C (aus Äthanol; Zersetzung)

60 NMR (CDCl₃) δ: 2,92 (N⁺-Me)

Elementaranalyse für C₁₉H₂₄Br NS₂

Berechnet: C 55,60; H 5,89; N 3,41

Gefunden: C 55,78; H 5,89; N 3,37

65

iii) 3-(Dithien-2-ylmethyl)-chinolizidin-äthylbromid

Schmelzpunkt 226 bis 228°C (aus Isopropanol/Aceton; Zersetzung)

Elementaranalyse für $C_{20}H_{26}BrNS_2 \cdot 1/5 H_2O$
 Berechnet: C 56,12; H 6,22; N 3,27
 Gefunden: C 56,13; H 6,18; N 3,04

Beispiel 13

1-Diphenylmethylenindolizidin

Die Verbindung wurde aus α, α -Diphenylindolizidin-1-methanol nach dem gleichen Verfahren, wie in Beispiel 5 beschrieben, hergestellt.

Gelblich viskose Substanz

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

Das als Ausgangsmaterial verwendete α, α -Diphenylindolizidin-1-methanol wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von Phenyllithium, hergestellt aus 0,51 g metallischem Lithium, 6,32 g Brombenzol und 50 ml wasserfreiem Äther wurde eine Lösung von 2,40 g 1-Äthoxycarbonylindolizidin in 20 ml wasserfreiem Äther unter Kühlung mit Wasser tropfenweise zugefügt. Nach einer Rückflussdauer von ca. 10 Minuten wurde Wasser tropfenweise zugefügt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde dann mit einer wässrigen, verdünnten Salzsäure extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit einer wässrigen Sodaaugenlösung alkalisch gestellt und wieder mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man 3,58 g einer gelblichen, viskosen Substanz erhielt.

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

Diese Substanz ist ein Gemisch aus zwei Diastereoisomeren und kann als solche für die oben angegebene Umsetzung verwendet werden.

Beispiel 14

Nach dem gleichen Verfahren, wie in Beispiel 6 i) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

i) 1-(Diphenylmethylenindolizidin-methylbromid

Schmelzpunkt 210 bis 211°C, farblose, plattenförmige Kristalle (aus Äthanol/Aceton)

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,49 (N^+ -Me)

Elementaranalyse für $C_{22}H_{26}NBr$

Berechnet: C 68,75; H 6,82; N 3,64

Gefunden: C 68,56; H 6,85; N 3,51

ii) 1-Diphenylmethylenindolizidin-methyljodid

Schmelzpunkt 189 bis 190°C (farblose Nadeln)

iii) 1-Diphenylmethylenindolizidin-äthylbromid

Schmelzpunkt 163 bis 164°C (farblose, plattenförmige Kristalle)

Beispiel 15

2-Diphenylmethylenindolizidin

Die Verbindung wurde nach dem gleichen Verfahren, wie in Beispiel 5 beschrieben, hergestellt:

Schmelzpunkt 76 bis 79°C (aus n-Hexan; farblose Nadeln)

Elementaranalyse für $C_{21}H_{23}N$

Berechnet: C 87,15; H 8,01; N 4,84

Gefunden: C 87,08; H 8,14; N 4,76

Beispiel 16

Nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 6 i)

6

beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

i) 2-Diphenylmethylenindolizidin-methyljodid

Schmelzpunkt 242 bis 244°C (aus Methanol/Aceton: farblose Nadeln)

5

Elementaranalyse für $C_{22}H_{26}NI$

Berechnet: C 61,26; H 6,08; N 3,25

Gefunden: C 61,00; H 6,15; N 3,13

10 ii) 2-Diphenylmethylenindolizidin-methylbromid

Schmelzpunkt 267 bis 269°C (aus Methanol/Aceton:

Zersetzung)

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,08 (N^+ -Me)

15 Elementaranalyse für $C_{22}H_{26}NBr$

Berechnet: C 68,75; H 6,82; N 3,64

Gefunden: C 68,57; H 6,82; N 3,53

Beispiel 17

20 2-(Dithien-2-ylmethylen)-indolizidin

In 20 ml äthanolischer Salzsäure wurden 2,66 g

α, α -(Dithien-2-yl)-indolizidin-2-methanol unter Erwärmen bei 60°C 1½ Stunden lang gerührt. Nach Abdestillieren des Äthanol wurde der Rückstand in Wasser aufgelöst, mit 10%

25 kaustischer Soda alkalisch gestellt und der Extrahierung mit Äther unterworfen. Die ätherische Schicht wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand destilliert, so dass 1,76 g gelbe Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 195 bis 197°C (3 mm Hg) entstand. Nach der Umsetzung des Produktes zum

30 Hydrochlorid und Umkristallisierung aus Isopropanol erhielt man gelbe Prismen mit einem Schmelzpunkt von 197 bis 200°C (Zersetzung).

35 Elementaranalyse für $C_{17}H_{19}NS_2 \cdot HCl$

Berechnet: C 60,42; H 5,97; N 4,14

Gefunden: C 60,17; H 6,12; N 3,87

Beispiel 18

40 Nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 2 beschrieben wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

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

Schmelzpunkt 222 bis 225°C (aus Isopropanol: farblose bis gelbliche Prismen)

45

Elementaranalyse für $C_{18}H_{22}INS_2$

Berechnet: C 48,76; H 5,00; N 3,16

Gefunden: C 48,60; H 5,04; N 2,85

50 ii) 2-(Dithien-2-ylmethylen)-indolizidin-methylbromid

Schmelzpunkt 200 bis 202°C (aus Isopropanol)

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,49 (N^+ -Me)

Elementaranalyse für $C_{18}H_{22}BrNS_2 \cdot 1/5 H_2O$

55 Berechnet: C 54,05; H 5,64; N 3,50

Gefunden: C 54,02; H 5,59; N 3,24

iii) 2-(Dithien-2-ylmethylen)-indolizidin-äthylbromid

Schmelzpunkt 212 bis 214°C (aus Isopropanol/Aceton)

60

Elementaranalyse für $C_{19}H_{24}BrNS_2$

Berechnet: C 55,60; H 5,89; N 3,41

Gefunden: C 55,33; H 5,91; N 3,16