

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

115 343

Patent dodatkowy
do patentu

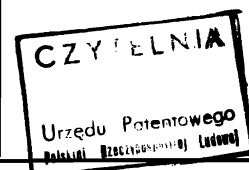
Zgłoszono: 15.05.78 (P.206809)

Pierwszeństwo: 16.05.77 dla zastrz. 4
08.09.77 dla zastrz. 14
09.11.77 dla zastrz. 15, 16
08.12.77 dla zastrz. 17
21.12.77 dla zastrz. 18, 19
28.02.78 dla zastrz. 20
Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 26.03.79

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1982

Int. Cl.² C07D 455/02
C07D 471/04
C07D 487/04



Twórca wynalazku: —

Uprawniony z patentu: Hokuriku Pharmaceutical Co., Ltd, Fukui (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych chinolizydyny oraz indolizydyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych pochodnych chinolizydyny oraz indolizydyny o właściwościach antycholinergicznych, antyhistaminowych, przeciwkaszlowych i przeciwbólowych.

Atropina inhibituje silne działanie antyacetylocholinergiczne i może być stosowana jako środek spazmolityczny przez długi okres czasu. Jednakże, kliniczne zastosowanie atropiny jest ograniczone ze względu na działanie uboczne, takie jak pobudzanie pragnienia, rozszerzenie źrenic, wzrost ciśnienia krwi. Z tego względu stosuje się syntetyczne środki spazmolityczne, takie jak siarczan dwufemanimetylowy według opisu patentowego Stanów Zjedn. Ameryki nr 2739969, Merck Index, wydanie 9, strona 3309, bromek prifinium według Merck Index, wydanie 9, strona 7540, bromek timepidium według J. Med. Chem. 15, 914 (1972). Jednakże, związki te nie są zadowalające ze względu na głównie silną aktywność antycholinergiczną, która idzie w parze z silnym działaniem ubocznym.

Z publikacji Chem. Ber. 90, 863 (1957) znany jest α,α -dwufenylochinolizydyno-1-metanol. Jednakże w publikacji tej nie podano żadnych wiadomości dotyczących działania farmakologicznego tego związku. Związek ten jest niestabilny tak, że nie może być stosowany jako substancja czynna środka farmaceutycznego.

Obecnie stwierdzono, że związki o wzorze 2, w którym A oznacza grupę fenylovą lub 2-tienylową, a n oznacza liczbę 3 lub 4, po odwodnieniu dają nowe związki pozbawione powyższych wad substancji terapeutycznej, które posiadają wysoką aktywność antycholinergiczną lecz niskie działanie uboczne.

Nowe, podstawione pochodne chinolizydyny i indolizydyny o wzorze 1, w którym A oznacza grupę fenylovą lub grupę 2-tienylową, a n oznacza liczbę 3 lub 4, oraz ich sole addycyjne z kwasami, jak również ich czwartorzędowe sole wykazują silne działanie antycholinergiczne, przy czym mają ekstremalnie niskie działanie uboczne.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych pochodnych o wzorze 1 oraz ich soli polega na dehydratacji związków o wzorze 2, w których A i n mają wyżej podane znaczenie, a następnie ewentualnym poddaniu otrzymanych związków reakcji z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami organicznymi lub nieorganicznymi

albo środkami czwartorzędującymi. Niektóre z substancji wyjściowych o wzorze 2 są związkami nowymi, a niektóre związkami znanymi, które wytwarza się konwencjonalnymi sposobami, takimi jak sposobem opisanym w Chem. Ber. 90, strony 863–967 (1957).

Dehydratację związków o wzorze 2 przeprowadza się według wynalazku przez ogrzewanie w temperaturze około 20–150°C, korzystnie 50–100°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, w rozpuszczalniku, w obecności środka dehydratacyjnego. Jako rozpuszczalniki stosuje się różnego rodzaju rozpuszczalniki nie hamujące dehydratacji, takie jak woda, metanol, etanol, benzen, toluen itp. Typowymi przykładami środków dehydratacyjnych są kwas solny, kwas siarkowy, tlenochlorek fosforu, kwas p-toluenosulfonowy itp.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki można przeprowadzić w odpowiadające sole addycyjne z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas szczawiowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas cytrynowy itp.

Sole czwartorzędowe związków o wzorze 1 są reprezentowane przez związki o wzorze 3, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, a X oznacza resztę kwasową.

Czwartorzędowe sole wytwarza się według wynalazku na drodze reakcji związków o wzorze 1 ze związkami o wzorze R–X, w którym R oraz X mają wyżej podane znaczenie.

Specyficznymi przykładami grup alkilowych, oznaczonych symbolem R są grupy metylowa, etylowa, propylowa, butylowa itp. Specyficznymi przykładami reszt kwasowych są atom chloru, atom bromu oraz atom jodu, reszta kwasu siarkowego, reszta siarczanu alkilowego i podobne.

Wyżej wymieniona reakcja czwartorzędowania może być prowadzona w obecności lub nieobecności rozpuszczalnika. Typowymi przykładami rozpuszczalników stosowanych w tej reakcji są eter, aceton, alkohole, takie jak metanol, etanol itp. Reakcja przebiega w temperaturze 5–100°C, korzystnie 10–40°C, zwłaszcza korzystnie w temperaturze pokojowej ca. 20°C ewentualnie w zatopionej próbówce.

Czwartorzędowe sole o wzorze 3 obejmują izomery steryczne (izomery trans- i cis-) i mogą być otrzymane w postaci mieszaniny lub czystych izomerów po rekrytalizacji. Obydwa izomery wykazują zwykle taką samą aktywność farmakologiczną.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami i ich czwartorzędowe sole wykazują silne działanie spazmolityczne, antyhistaminowe, przeciwkaszlowe i przeciwbólowe. Sole czwartorzędowe wykazują w szczególności silne działanie antycholinergiczne oraz przeciwwrzodowe i mają zredukowane działania uboczne, takie jak nasilenie pragnienia oraz rozszerzenie źrenic.

Wyniki testów farmakologicznych z zastosowaniem związków wytworzonych sposobem według wynalazku przedstawiono poniżej.

Test. Wartość ED₅₀ nowych związków w odniesieniu do zapobiegania działania spazmatycznego indukowanego acetylocholiną (1×10^{-7} g/ml) mierzono z zastosowaniem jelita cienkiego świnki morskiej sposobem Magnusa i oceniono moc działania biorąc ED₅₀ atropiny jako 1,0. Otrzymane wyniki przedstawiono w tablicy 1.

Tablica 1

Badany związek	Potencja
Bromek 2-dwufenylometylenochinolizydyno-metylu otrzymany według przykładu II i i	1,12
Bromek 3-dwufenylometylenochinolizydyno-metylu otrzymany według przykładu IV i i	0,58
Bromek 3-dwufenylometylenochinolizydyno-etylu otrzymany według przykładu IV i i i	0,45
Bromek 2-(dwutionylo-2-metyleno)chinolizydynometylu otrzymany według przykładu X i	1,16
Bromek 3-(dwutionylo-2-metyleno) chinolizydynometylu otrzymany według przykładu XII i i	0,86
Atropina	1,0
Bromek n-butyloskopolaminy	0,02
Siarczan dwufemanilometylu	0,11
Bromek timepidium	0,15

Z danych przedstawionych w tablicy 1 wynika, że związki wytworzone sposobem według wynalazku mają dużo silniejsze działanie antycholinergiczne niż bromek n-butyloskopolaminy, siarczan dwufemanilometylu lub bromek timepidium.

Ponadto, związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują małe działanie uboczne, takie jak pobudzenie pragnienia oraz rozszerzenie źrenic i z tego względu są skuteczniejsze w medycynie jako środki spazmolityczne i przeciwwrzodowe niż atropina.

Dla zastosowania do celów medycznych nowe związki stosuje się w dawce 1–100 mg, korzystnie 3–30 mg i podaje doustnie trzy razy dziennie albo pozajelitowo w odpowiadających dawkach.

Przedmiot wynalazku ilustrują bardziej szczegółowo niżej podane przykłady.

Przykład I. Chlorowodorek 2-dwufenylometrylenochinolizydyny

Do 1,39 g α,α -dwufenylochinolizydynometanolu-2 dodaje się 10 ml etanolowego roztworu chlorowodoru. Otrzymaną mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, podczas mieszania, w ciągu 4 godzin. Pozostałość, po usunięciu etanolu przez destylację, rozpuszcza się w wodzie. Roztwór alkaliczuje się roztworem węgla potasu i ekstrahuje chloroformem. Warstwę chloroformową przemywa się wodą i suszy. Po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację, otrzymuje się produkt w postaci cieczy barwy jasnożółtej. Produkt przeprowadza się w chlorowodorek znanym sposobem. Na drodze rekrytalizacji z mieszaniny aceton – eter otrzymuje się 0,47 g chlorowodoru 2-dwufenylometrylenochinolizydyny w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 233–235°C.

Analiza elementarna:	$C_{22}H_{25}N.HCl$
obliczono:	77,74 C; 7,71 H; 4,12 N;
znaleziono:	77,48 C; 7,59 H; 3,78 N.

Przykład II.

i) Jodek 2-(dwufenylometryleno)chinolizydynometylu

W 10 ml acetonu rozpuszcza się 0,1 g 2-dwufenylometrylenochinolizydyny. Po czym 1,0 ml jodku metylu dodaje się do wytworzonego roztworu i mieszaninę miesza się przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Wytrącone kryształy zbiera się przez sączenie. Po rekrytalizacji z metanolu otrzymuje się 0,1 g produktu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 280–282°C z rozkładem.

Analiza elementarna:	$C_{23}H_{28}NJ$
obliczono:	62,03 C; 6,34 H; 3,14 N;
znaleziono:	61,97 C; 6,43 H; 3,13 N.

ii) Bromek 2-(dwufenylometryleno)chinolizydynometylu

a) W 50 ml acetonu rozpuszcza się 5,5 g 2-fenylometrylenochinolizydyny. Po czym, do roztworu dodaje się 5 ml bromku metylu i mieszaninę pozostawia się do odstania w temperaturze pokojowej przez 48 godzin w zatopionej probówce. Po zakończeniu reakcji, pozostałość otrzymaną przez wydzielenie rozpuszczalnika przez destylację rekrytalizuje się z mieszaniny metanol – aceton, otrzymując 5,34 g bromku 2-(dwufenylometryleno)chinolizydynometylu w formie trans-izomeru w postaci bezbarwnych kryształów pryzmatycznych o temperaturze topnienia 261–263°C z rozkładem.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,33 ($N^+ - CH_3$)

Analiza elementarna:	$C_{23}H_{28}NBr$
obliczono:	69,34 C; 7,08 H; 3,53 N;
znaleziono:	69,08 C; 7,16 H; 3,26 N.

b) Pozostałość, uzyskaną przez oddestylowanie otrzymanej cieczy macierzystej z rekrytalizacji do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, rekrytalizuje się z mieszaniny metanol – aceton i powtarza procedurę dwukrotnie do otrzymania cieczy macierzystej. Kombinację cieczy macierzystych oddestylowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny metanol – aceton, uzyskując 1,12 g bromku 2-(dwufenylometryleno)chinolizydynometylu w formie cis-izomeru w postaci bezbarwnych, pryzmatycznych kryształów o temperaturze topnienia 235–236°C.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,67 ($N^+ - CH_3$)

iii) Bromek 2-(dwufenylometryleno)chinolizydynoetyl

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego powyżej. Temperatura topnienia po rekrytalizacji z acetonu wynosi 233–234°C.

Analiza elementarna:	$C_{24}H_{30}NBr$
obliczono:	69,90 C; 7,33 H; 3,40 N;
znaleziono:	69,58 C; 7,43 H; 3,26 N.

Przykład III. 3-dwufenylometrylenochinolizydyna

a) W 20 ml 60% kwasu siarkowego ogrzewa się 1,5 g α,α -dwufenylochinolizydynometanolu-3 w temperaturze 90–95°C, w ciągu 30 minut, podczas mieszania. Po zakończeniu reakcji, produkt reakcji wlewa się do wody. Uzyskany roztwór alkaliczuje się 10% wodnym roztworem wodorotlenku sodu, a następnie ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą i suszy. Pozostałość, otrzymaną po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację,

lację, rekrytalizuje się z heksanu, otrzymując 1,1 g produktu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 118–120°C.

Analiza elementarna:	$C_{22}H_{25}N$
obliczono:	87,08 C; 8,30 H; 4,62 N;
znaleziono:	87,30 C; 8,33 H; 4,48 N.

Otrzymany produkt w znany sposób przeprowadza się w chlorowodorek. Po rekrytalizacji z metanolu otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych kryształów w kształcie płytek o temperaturze topnienia 225–228°C.

b) W sposób opisany poniżej wytwarza się α,α -dwufenylochinolizydynometanol-3, stosowany jako substancję wyjściową.

Do roztworu fenylolitu, otrzymanego w reakcji 1,23 g litu i 16,80 g bromobenzenu w 50 ml absolutnego eteru wkrapla się roztwór 120 g 3-benzoilochinolizydyny w absolutnym eterze. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, podczas mieszania w ciągu 30 minut. Po rozłożeniu nadmiaru fenylolitu wodą, mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem. Otrzymaną tym sposobem warstwę przemywa się wodą i suszy. Po oddzieleniu rozpuszczalnika przez destylację, otrzymuje się α,α -dwufenylochinolizydynometanol-3 o temperaturze topnienia 166–167°C.

Przykład IV.

i) Jodek 3-dwufenylometrylenochinolizydynometylu

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II i) za wyjątkiem tego, że jako rozpuszczalnik reakcji stosuje się metanol, a pozostałość, otrzymaną po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację, rekrytalizuje się z mieszaniny metanol – aceton w celu otrzymania żdanego produktu w postaci trans-izomeru. Temperatura topnienia: 221–244°C (bezbarwne pryzmaty).

Analiza elementarna:	$C_{23}H_{28}NJ$
obliczono:	C – 62,03, H – 6,34; N – 3,14;
znaleziono:	C – 61,94, H – 6,34, N – 3,00.

ii) Bromek 3-dwufenylometrylenochinolizydynometylu

a) Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II ii)a) i rekrytalizuje w celu otrzymania bromku 3-dwufenylometrylenochinolizydynometylu w postaci cis-izomeru. Temperatura topnienia: 259–261°C z rozkładem (bezbarwne igły).

NMR($CDCl_3$) δ : 2,97 ($N^+ - CH_3$)

Analiza elementarna:	$C_{23}H_{28}NBr$
obliczono:	C – 69,34, H – 7,08, N – 3,52;
znaleziono:	C – 69,60, H – 7,29, N – 3,26.

b) W sposób analogiczny do przykładu II ii)b) dalszy izomer otrzymanego bromku metylu wytwarza się z cieczy macierzystej przez rekrytalizację.

Otrzymuje się bezbarwne kryształy produktu o temperaturze topnienia 256–259°C (po rekrytalizacji z mieszaniny metanol – eter).

NMR($CDCl_3$) δ : 3,40 ($N^+ - CH_3$)

Analiza elementarna:	$C_{23}H_{28}NBr$		
	C	H	N
obliczono:	69,34	7,08	3,52
znaleziono:	69,06	7,20	3,48

iii) Bromek 3-dwufenylometrylenochinolizydyny

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do przykładu II ii)a). Temperatura topnienia: 225–228°C (po rekrytalizacji z acetonu).

Analiza elementarna:	$C_{24}H_{30}NBr$		
	C	H	N
obliczono:	69,90	7,33	3,40
znaleziono:	69,87	7,36	3,27

Przykład V. Siarczan 1-dwufenylometrylenochinolizydyny

3,5 g α,α -dwufenylometrylenochinolizydynometanol-1 ogrzewa się razem z 35 ml 60% kwasu siarkowego w temperaturze 100°C w czasie 20 minut. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody. Następnie mieszaninę alkali-
zuje się 20% wodnym roztworem wodorotlenku sodu i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą i suszy. Pozostałość (3,1 g) otrzymaną po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację zadaje się etanolowym

roztworem kwasu siarkowego. Po rekryształizacji z etanolu otrzymuje się siarczan w postaci bezbarwnych krystalicznych igieł o temperaturze topnienia 219–221°C.

Analiza elementarna:	$C_{22}H_{25}N.H_2SO_4$		
	C	H	N
obliczono:	65,81	6,78	3,49
znaleziono:	65,78	6,92	3,24

Przykład VI.

i) Jodek 1-dwufenylometylenochinolizydynometylu

W 20 ml acetonu rozpuszcza się 0,5 g 1-dwufenylometylenochinolizydyny. Po czym do roztworu dodaje się 1,0 ml jodku metylu i mieszaninę pozostawia się do odstania na 10 minut. Wytrącone kryształy zbiera się przez sączenie. Po rekryształizacji z metanolu otrzymuje się 0,53 g produktu w postaci kryształów o temperaturze topnienia 294–296°C z rozkładem.

Analiza elementarna:	$C_{23}H_{28}NJ$		
	C	H	N
obliczono:	62,03	6,34	3,14
znaleziono:	61,92	6,41	2,82

ii) Bromek 1-dwufenylometylenochinolizydynometylu.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do i). Temperatura topnienia po rekryształizacji z etanolu >300°C.

NMR(CDCI₃) δ : 3,19(N⁺ – CH₃)

Analiza elementarna:	$C_{23}H_{28}NBr$		
	C	H	N
obliczono:	69,34	7,08	3,52
znaleziono:	69,29	7,19	3,27

iii) Bromek 1-dwufenylometylenochinolizydynoetylu

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do i). Temperatura topnienia po rekryształizacji z etanolu >300°C.

Analiza elementarna:	$C_{24}H_{30}NBr.1/2 H_2O$		
	C	H	N
obliczono:	68,40	7,41	3,32
znaleziono:	68,61	7,31	3,24

Przykład VII. Chlorowodorek 1-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydyny

Do 1,40 g α,α -(dwutienylo-2)chinolizydynometanolu-1 dodaje się 15 ml etanolowego roztworu chlorowodoru. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 60°C. Pozostałość, otrzymaną po oddestylowaniu rozpuszczalnika, rozpuszcza się w wodzie. Roztwór alkaliczuje się 10% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, po czym ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą i suszy. Po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację, otrzymuje się 1,29 g cieczy barwy jasnobrazowej. Konwencjonalnym sposobem produkt ten przeprowadza się w chlorowodorek. Po rekryształizacji z mieszaniny izopropanol – eter izopropylowy, otrzymuje się chlorowodorek w postaci pryzmatów barwy jasnobrazowej o temperaturze topnienia 194–197°C.

Analiza elementarna:	$C_{18}H_{21}NS_2.HCl$		
	C	H	N
obliczono:	61,43	6,30	3,98
znaleziono:	61,13	6,64	3,84

Przykład VIII.

i) Jodek 1-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydynometylu

Związek ten wytwarza się z dobrą wydajnością w sposób analogiczny do przykładu VI i) z wyjątkiem tego, że jako rozpuszczalnik reakcji stosuje się bezwodny aceton. Otrzymuje się produkt w postaci igieł barwy jasnobrazowej o temperaturze topnienia po rekryształizacji z izopropanolu 284–285°C z rozkładem.

Analiza elementarna:	$C_{19}H_{24}INS_2$		
	C	H	N
obliczono:	49,89	5,29	3,06
znaleziono:	50,02	5,48	2,99

W sposób analogiczny do powyższego wytwarza się następujące związki.

ii) Bromek 1-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydynometylu

Temperatura topnienia: 294–297°C z rozkładem (po rekrytalizacji z mieszaniny etanol – eter izopropylowy).

NMR(CDCI₃) δ : 3,36 (N⁺ – CH₃)

Analiza elementarna:	C ₁₉ H ₂₄ BrNS ₂		
	C	H	N
obliczono:	55,60	5,89	3,41
znaleziono:	55,18	6,11	3,51

iii) Bromek 1-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydynoetylu

Temperatura topnienia: 286–288°C z rozkładem (po rekrytalizacji z mieszaniny etanol – eter izopropylowy).

Analiza elementarna:	C ₂₀ H ₂₆ BrNS ₂		
	C	H	N
obliczono:	56,59	6,17	3,30
znaleziono:	56,79	6,54	3,13

Przykład IX. 2-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydyna

Związek ten wytwarza się z α,α-(dwutienylo-2)-chinolizydynometanol-2 w sposób analogiczny do przykładu VII z tym, że zamiast wodorotlenku sodu stosuje się wodorotlenek potasu i do ekstrakcji chloroform zamiast eteru.

Otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 88–90°C (po rekrytalizacji z eterem izopropylowym).

Analiza elementarna:	C ₁₈ H ₂₁ NS ₂		
	C	H	N
obliczono:	68,53	6,71	4,44
znaleziono:	68,34	6,72	4,26

Przykład X.

i) Bromek 2-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydynometylu

W sposób analogiczny do przykładu II i) wytwarza się żądany związek w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 246–248°C z rozkładem (po rekrytalizacji z etanolu).

NMR(CDCI₃) δ : 3,42 (N⁺ – CH₃)

Analiza elementarna:	C ₁₉ H ₂₄ BrNS ₂		
	C	H	N
obliczono:	55,60	5,89	3,41
znaleziono:	55,31	5,88	3,10

ii) Bromek 2-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydynoetylu

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do przykładu II ii)a) za wyjątkiem tego, że mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 50°C.

Otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 217–218°C (po rekrytalizacji z izopropanolu).

Analiza elementarna:	C ₂₀ H ₂₆ BrNS ₂		
	C	H	N
obliczono:	56,59	6,17	3,30
znaleziono:	56,30	6,15	3,31

Przykład XI. 3-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydyna

Związek ten wytwarza się analogicznie do przykładu VII. Otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 128–130°C (po rekrytalizacji z eteru izopropylowego).

Analiza elementarna:	C ₁₈ H ₂₁ NS ₂		
	C	H	N
obliczono:	68,53	6,71	4,44
znaleziono:	68,35	6,74	4,36

Przykład XII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI i) wytwarza się następujące związki

i) Jodek 3-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydynometylu

Temperatura topnienia: 223–224°C (z etanolu).

Analiza elementarna:	$C_{19}H_{24}INS_2$		
	C	H	N
obliczono:	49,89	5,29	3,06
znaleziono:	49,66	5,35	2,72

ii) Bromek 3-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydynometanolu

Temperatura topnienia: 278–280°C z rozkładem (z etanolu).

NMR ($CDCl_3$) δ : 2,92 ($N^+ - CH_3$)

Analiza elementarna:	$C_{19}H_{24}BrNS_2$		
	C	H	N
obliczono:	55,60	5,89	3,41
znaleziono:	55,78	5,89	3,37

iii) Bromek 3-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydynoetylu

Temperatura topnienia 226–228°C z rozkładem z mieszaniny.

Analiza elementarna:	$C_{20}H_{26}BrNS_2 \cdot 1/5H_2O$		
	C	H	N
obliczono:	56,12	6,22	3,27
znaleziono:	56,13	6,18	3,04

Przykład XIII. 1-dwufenylometylenoindolizydyny

Związek ten wytwarza się z α, α -dwufenyloindolizydynometanolu-1 w sposób analogiczny do przykładu V. Otrzymuje się produkt w postaci lepkiej substancji barwy żółtej. Widmo masowe ($C_{21}H_{23}N$) : m/e 289(M^+), 212

Stosowany jako substancję wyjściową α, α -dwufenyloindolizydynometanol-1 wytwarza się w sposób opisany poniżej.

Do roztworu fenylolitu, otrzymanego przez rozpuszczenie 0,51 g metalicznego litu i 6,32 g bromobenzenu w 50 ml absolutnego eteru, wkrapla się roztwór 2,40 g 1-etoksykarbonyloindolizydyny w 20 ml absolutnego eteru podczas chłodzenia lodem. Po utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną wkrapla się wodę, po czym ekstrahuje eterem. Warstwę eterową ekstrahuje się rozcieńczonym kwasem solnym. Warstwę alkalinizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, po czym ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą i suszy. Po osunięciu rozpuszczalnika przez destylację, otrzymuje się 3,58 g lepkiego produktu barwy jasnożółtej.

Widmo masowe ($C_{21}H_{25}NO$)

m/e: 307(M^+), 230, 123 (pik zasadniczy)

Produkt stanowił mieszaninę dwóch diastereoizomerów i stosuje w powyższej reakcji jako taki.

Przykład XIV. W sposób analogiczny do przykładu VI i) wytwarza się następujące związki.

i) Bromek 1-dwufenylometylenoindolizydynometylu

Otrzymany produkt w postaci bezbarwnych kryształów płytkopodobnych o temperaturze topnienia 210–211°C (z mieszaniny etanol – aceton).

NMR($CDCl_3$) δ : 3,49 ($N^+ - CH_3$)

Analiza elementarna:	$C_{22}H_{26}NBr$		
	C	H	N
obliczono:	68,75	6,82	3,64
znaleziono:	68,56	6,85	3,51

ii) Jodek 1-dwufenylometylenoindolizydynometylu w postaci bezbarwnych igieł. Temperatura topnienia: 189–190°C

iii) Bromek 1-dwufenylometylenoindolizydynometylu w postaci bezbarwnych kryształów płytkopodobnych. Temperatura topnienia: 163–164°C.

Przykład XV. 2-dwufenylometylenoindolizydyna

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do przykładu V. Produkt po rekrytalizacji z n-heksanu, w postaci bezbarwnych igieł ma temperaturę topnienia 76–79°C.

Analiza elementarna:	$C_{21}H_{23}N$		
	C	H	N
obliczono:	87,15	8,01	4,84
znaleziono:	87,08	8,14	4,76

Przykład XVI. W sposób analogiczny do przykładu VI i) wytwarza się następujące związki:

i) Jodek 2-dwufenylometylenoindolizydynometylu w postaci bezbarwnych igieł (po rekryształizacji z mieszaniny metanol – aceton) o temperaturze topnienia 242–244°C.

Analiza elementarna:	$C_{22}H_{26}NJ$		
	C	H	N
obliczono:	61,26	6,08	3,25
znaleziono:	61,00	6,15	3,13

ii) Bromek 2-dwufenylometylenoindolizydynometylu o temperaturze topnienia 267–269°C z rozkładem (po rekryształizacji z mieszaniny metanol – aceton).

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,08 ($N^+ - CH_3$)

Analiza elementarna:	$C_{22}H_{26}NBr$		
	C	H	N
obliczono:	68,75	6,82	3,64
znaleziono:	68,57	6,82	3,54

Przykład XVII. 2-(dwutienylo-2-metyleno)indolizydyna.

Do 2,66 g α,α -(dwutienylo-2) indolizydynometanolu-2 dodaje się 20 ml etanolowego roztworu chlorowodoru. Mieszaninę miesza się 1,5 g godziny, w temperaturze 60°C. Do pozostałości, po usunięciu etanolu przez destylację, dodaje się do rozpuszczenia wodę. Następnie roztwór alkalizuje się 10% wodnym roztworem wodorotlenku sodu i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą i suszy. Pozostałość, po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację, destyluje się do otrzymania 1,76 g cieczy barwy żółtej o temperaturze wrzenia 195–197°C/3 mm Hg.

Produkt ten przeprowadza się w sposób znany w chlorowodorek. Po rekryształizacji z izopropanolu produkt w postaci pryzmatów barwy żółtej ma temperaturę topnienia 197–200°C z rozkładem.

Analiza elementarna:	$C_{17}H_{19}NS_2 \cdot HCl$		
	C	H	N
obliczono:	60,42	5,97	4,14
znaleziono:	60,17	6,12	3,87

Przykład XVIII. W sposób analogiczny do przykładu II wytwarza się:

i) Jodek 2-(dwutienylo-2-metyleno)indolizydynometylu w postaci pryzmatów barwy od bezbarwnej do jasnożółtej o temperaturze topnienia 222–225°C (z izopropanolu).

Analiza elementarna:	$C_{18}H_{22}INS_2$		
	C	H	N
obliczono:	48,76	5,00	3,16
znaleziono:	48,60	5,04	2,85

ii) Bromek 2-(dwutienylo-2-metyleno)indolizydynometylu o temperaturze topnienia 200–202°C (z izopropanolu).

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,49 ($N^+ - CH_3$)

Analiza elementarna:	$C_{18}H_{22}BrNS_2 \cdot 1/2H_2O$		
	C	H	N
obliczono:	54,05	5,64	3,50
znaleziono:	54,02	5,59	3,24

iii) Bromek 2-(dwutienylo-2-metyleno)indolizydynoetylu o temperaturze topnienia 212–214°C (z mieszaniny izopropanol – aceton).

Analiza elementarna:	$C_{19}H_{24}BrNS_2$		
	C	H	N
obliczono:	55,60	5,89	3,41
znaleziono:	55,33	5,91	3,16

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, podstawionych pochodnych chinolizydyny i indolizydyny o wzorze 1, w którym A oznacza grupę fenylową lub 2-tienylową, a n oznacza liczbę 3 lub 4 oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasem, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym A i n

mają wyżej podane znaczenie, poddaje się dehydratacji środkiem odszczepiającym wodę, w rozpuszczalniku, w podwyższonej temperaturze i ewentualnie otrzymane związki poddaje się reakcji z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m , że dehydratację prowadzi się w temperaturze 50–100°C.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m , że jako środek odszczepiający wodę stosuje się kwas solny, siarkowy, tlenochlorek fosforu lub kwas p-toluenosulfonowy.

4. Sposób według zastrz. 2 lub 3, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji α,α -dwufenylochinolizydy-no-2-metanol z chlorowodorem wytwarza się 2-dwufenylometylenochinolizydyne.

5. Sposób według zastrz. 2 lub 3, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji α,α -dwufenylochinolizydy-no-3-metanol z kwasem siarkowym wytwarza się 3-dwufenylometylenochinolizydyne.

6. Sposób według zastrz. 2 lub 3, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji α,α -dwutienylochinolizydy-no-1-metanol z chlorowodorem wytwarza się 1-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydyne.

7. Sposób według zastrz. 2 lub 3, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji α,α -dwutienylochinolizydy-no-2-metanol z chlorowodorem wytwarza się 2-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydyne.

8. Sposób według zastrz. 2 lub 3, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji α -dwutienylochinolizydy-no-3-metanol z chlorowodorem wytwarza się 3-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydyne.

9. Sposób według zastrz. 2 lub 3, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji α,α -dwufenyloindolizydy-no-1-metanol z kwasem siarkowym wytwarza się 1-dwufenylometylenoindolizydyne.

10. Sposób według zastrz. 2 lub 3, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji α,α -dwufenyloindolizydy-no-2-metanol z kwasem siarkowym wytwarza się 2-dwufenylometylenoindolizydyne.

11. Sposób według zastrz. 2 lub 3, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji α,α -dwutienyloindolizydy-no-2-metanol z chlorowodorem wytwarza się 2-(dwutienylo-2-metyleno)-indolizydyne.

12. Sposób wytwarzania czwartorzędowych soli podstawionych pochodnych chinolizydy i indolizydy o wzorze 3, w którym A oznacza grupę fenyłową lub 2-tienyłową, R oznacza niższą grupę alkilową, X oznacza resztę kwasową a n oznacza liczbę 3 lub 4, z n a m i e n n y t y m , że związek o wzorze 2, w którym A i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się dehydratacji środkiem odszczepiającym wodę, w rozpuszczalniku w podwyższonej temperaturze i otrzymany związek o wzorze 1, w którym A i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji i czwartorzędowania związkiem o wzorze R–X, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, jako środkiem czwartorzędującym, lub jego solą.

13. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że reakcję czwartorzędowania prowadzi się ewentualnie w obecności rozpuszczalnika.

14. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 2-(dwufenylometyleno)-chinolizydyne z jodkiem metylu wytwarza się jodek 2-(dwufenylometyleno)chinolizydydometylu.

15. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 3-dwufenylometylenochinolizydyne z jodkiem metylu wytwarza się jodek 3-dwufenylometylenochinolizydydometylu.

16. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 3-dwufenylometylenochinolizydyne z bromkiem metylu wytwarza się bromek 3-dwufenylometylenochinolizydydometylu.

17. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 1-dwufenylometylenochinolizydyne z jodkiem metylu wytwarza się jodek 1-dwufenylometylenochinolizydydometylu.

18. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 2-(dwutienylo-2-metyleno)-indolizydyne z jodkiem metylu wytwarza się jodek 2-(dwutienylo-2-metyleno)indolizydydometylu.

19. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 3-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydyne z bromkiem metylu wytwarza się bromek 3-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydydometylu.

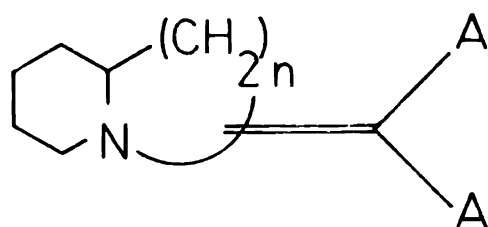
20. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 2-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydyne z bromkiem metylu wytwarza się bromek 2-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydydometylu.

21. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 1-(dwutienylo-2-metyleno)-chinolizydyne z bromkiem metylu wytwarza się bromek 1-(dwutienylo-2-metyleno)chinolizydydometylu.

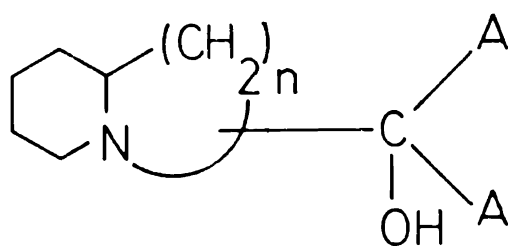
22. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 1-dwufenylometylenochinolizydyne z bromkiem metylu wytwarza się bromek 1-dwufenylometylenochinolizydydometylu.

23. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 2-dwufenylometylenochinolizydyne z bromkiem metylu wytwarza się bromek 2-dwufenylometylenochinolizydyne.

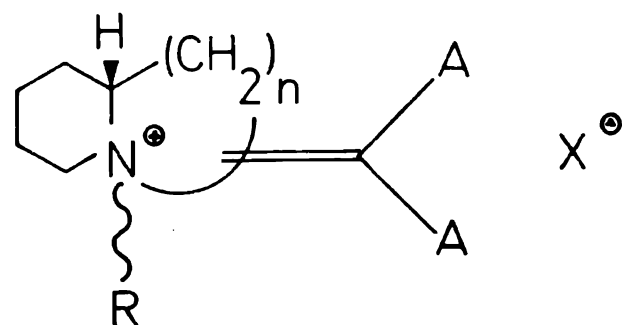
24. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m , że poddając reakcji 3-dwufenylometylenochinolizydyne z bromkiem metylu wytwarza się bromek 3-dwufenylometylenochinolizydydometylu.



WZOR 1



WZOR 2



WZOR 3