



ESPAÑA

ES 469.589 AT

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
Sho 52-55266	16-5-77	Japón
Sho 52-133526	9-11-77	Japón
Sho 52-152841	21-12-77	Japón
Sho 52-107270	8-9-77	Japón
Sho 52-146613	8-12-77	Japón
Sho 53-21534	28-2-78	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA QUINOLICIDINA Y DE LA INDOLICIDINA.
--

71 SOLICITANTE (S) HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO. LTD
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1 Chome 3-14 Tatekawacho Katsuyamashi, FUKUI/JAPON.
72 INVENTOR (ES) Kagari Yamagishi; Miyoko Ishizuka; Hideo Kato; Eiichi Koshinaka; Nobuo Ogawa, Sakae Kurata, todos ellos de nacionalidad japonesa.
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados sustituidos de la quinolicidina y de la indolicidina, dotados de una acción anticolinérgica, antihistamínica, antitusígena y analgésica,

5

La atropina tiene una fuerte acción antiacetilcolínica, y ya hace mucho tiempo que se viene utilizando como espasmolítico. La aplicación clínica de la atropina estaba no obstante limitada, puesto que se presentaban fuertes efectos secundarios, tales como sed, dilatación de pupilas, elevación de la presión sanguínea, etcétera. Por ello fueron propuestos y utilizados hasta ahora toda una serie de espasmolíticos sintéticos, tales como, por ejemplo, metilsulfato de difemanil (compárese la patente estadounidense nº 2.739.969; Merck Index, 9ª edición, 3309), bromuro de prifinio (compárese Merck Index, 9ª edición 7540), bromuro de tinepidio (compárese J. Med. Chem. 15, 914 (1972)). Ahora bien, estos compuestos no son todavía satisfactorios, ya que los fuertes efectos antiacetilcolínicos principales traen consigo fuertes efectos secundarios.

10

15

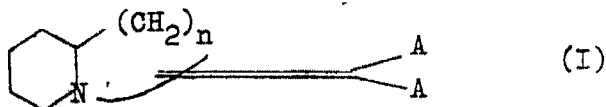
20

El problema del invento es, por lo tanto, poner a disposición un medicamento irreprochable, que presente una acción antiacetilcolínica lo más fuerte posible, pero con efectos secundarios lo menores posibles.

25

Se ha descubierto que los derivados sustituidos de la quinolicidina y de la indolicidina de la fórmula general.

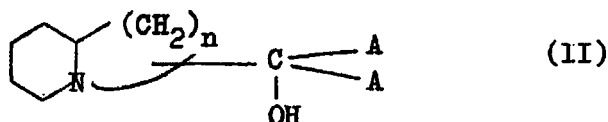
30



1 en la que A representa un grupo fenilo ó 2-tienilo, y "n" un
número entero de 3 ó 4, así como sus sales por adición de áci
do y sales cuaternarias, que representan el objeto del inven
to, están dotados de una fuerte acción antiacetilcolínica,
5 con efectos secundarios reducidos fuertemente.

El objeto del invento es un procedimiento para la
obtención de los derivados de la fórmula general (I) y de
sus sales, procedimiento que está caracterizado por el hecho
de que un compuesto de la fórmula general

10



15

en la que A y n tienen el significado indicado más arriba,
se deshidrata y, eventualmente, el compuesto obtenido se ha-
ce reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico, farmacéuti
camente tolerable, o con un agente cuaternizador. Los mate-
riales de partida de la fórmula (II) son en parte conocidos
y en parte nuevos, y se obtienen por métodos en sí conocidos,
20 tal como, por ejemplo, el método de Karl Winterfeld y Joachim
Augstein, que viene descrito en Chem. Ber. 90, 863 a 867
(1957).

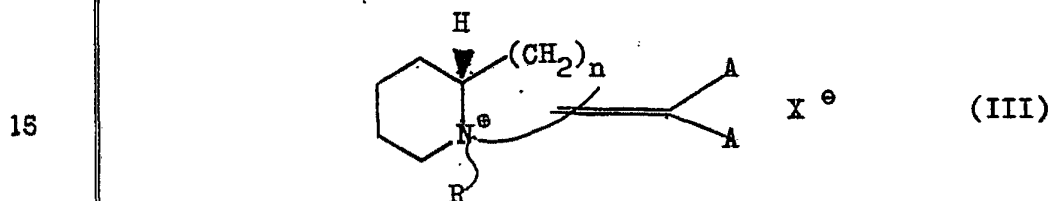
25

La deshidratación de una sustancia de partida de la
fórmula general (II) se lleva a cabo, de acuerdo con el in-
vento, en un disolvente y en presencia de un agente deshidra
tante, mediante caldeo a una temperatura de entre 20°C y 150
°C, preferiblemente entre 50°C y 100°C., con preferencia a
la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Como
disolventes pueden considerarse diversos medios, por ejemplo,
30 agua, metanol, etanol, benceno, tolueno, etcétera, siempre

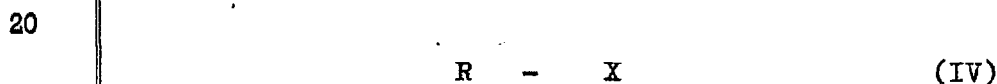
1 que no perjudiquen la deshidratación. Como agente deshidratar
te pueden considerarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico,
oxicloruro fosfórico y ácido p-toluensulfónico, etcétera.

5 Los compuestos de la fórmula general (I) así obtenidos
pueden ser transformados en la correspondiente sal por adi-
ción de ácido, haciéndolos reaccionar para ello con un ácido
tolerable farmacéuticamente, por ejemplo, ácido clorhídrico,
ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido ma-
léico, ácido fumárico y ácido cítrico, etcétera.

10 Las sales cuaternarias conforme al invento, de los com-
puestos de la fórmula (I), pueden ser representadas por la
fórmula general (III)



en la que R significa un grupo alcoholo inferior, y X un ra-
dical ácido, y ser obtenidas mediante la reacción de un com-
puesto de la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (IV)



en la que R y X tienen el significado indicado más arriba.

25 Como grupo alcoholo para R entran en consideración me-
tilo, etilo, propilo, butilo, etcétera. Como radical ácido
pueden citarse átomos de cloro, de bromo y de yodo, radical
de ácido sulfúrico, radical de alcoholosulfato, etcétera.

30 La reacción de cuaternización indicada más arriba pue-
de llevarse a cabo en presencia o en ausencia de un disolven-
te. Como disolvente se emplean, por ejemplo, éter, acetona y
alcohol, tal como metanol o etanol. La reacción se lleva a

1 cabo a una temperatura de entre 50°C y 100°C, con preferencia de 100°C a 400°C, eventualmente en un tubo cerrado por fusión.

5 Las sales cuaternarias de la fórmula (III) contienen los estereoisómeros (trans- y cisisómero), que pueden obtenerse como mezcla o como isómeros puros después de recristalización.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula (I) y sus sales por adición de ácido, así como sus sales cuaternarias, tienen acción anticolinérgica, antihistamínica, antitusígena y analgésica. En especial tiene la sal cuaternaria una fuerte acción antiacetilcolínica y acción antiulcerosa, exclusivamente con los efectos secundarios reducidos, tales como sed, dilatación de pupilas, etcétera.

15 A continuación se presentan los resultados del análisis farmacológico de los compuestos de acuerdo con el invento.

M E T O D O

20 Los valores DE₅₀ de los compuestos para los efectos protectores contra el espasmo, producido por acetilcolina (1 x 10⁻⁷ g/ml), se comprueban por el método de Magnus con ileones extirpados de marmotas, y de ellos se calcula la potencia relativa, siendo 1.0 el valor DE₅₀ de la atropina.

<u>Compuesto:</u>	<u>Potencia relativa:</u>
25 Metilbromuro de 2-difenilmetilen-quinolicidina (Ejemplo 2 ii)	1.12
Metilbromuro de 3-difenilmetilen-quinolicidina (Ejemplo 4 ii)	0.58
Etilbromuro de 3-difenilmetilen-quinolicidina (Ejemplo 4 iii)	0.45
30 Metilbromuro de 2-(ditien-2-ilmetilen)-quinoli	

	<u>Compuesto:</u>	<u>Potencia relativa:</u>
1	cidina (Ejemplo 10 i)	1.16
	Metilbromuro de 3-(ditien-2-ilmetilen)-quinoli	
	cidina (Ejemplo 12 ii)	0.86
	Atropina	1.0
5	Scopolamin - N - butilbromuro	0.02
	Metilsulfato de difemanilo	0.11
	Bromuro de prifinio	0.37
	Bromuro de timepidio	0.15

10 De la tabla se desprende que los compuestos de acuerdo con el invento están dotados de una fuerte acción antiacetilcolínica que, en comparación con la acción del scopolamin - N- butilbromuro, la del metilsulfato de difemanilo, la del bromuro de prifinio y la del bromuro de timepidio, es muy superior.

15 Estos compuestos conforme al invento presentan exclusivamente los efectos secundarios reducidos, tales como sed, dilatación de pupilas, etcétera, si se comparan con los de la atropina, y por lo tanto pueden ser empleados prácticamente como espasmolíticos y como agentes de acción antiulcerosa.

20 En la aplicación clínica se pueden administrar los compuestos "per os" en una dosis de 1 mg hasta 100 mg, con preferencia de 3 mg hasta 30 mg, tres veces al día, o bien como inyección en una cantidad correspondiente.

A continuación será explicado el invento con más detalle a base de los ejemplos de realización.

25 EJEMPLO 1

Hidrocloruro de 2-difenilmetilenquinolicidina

30 A 1,39 g de α, α' -difenilquinolicidin-2-metanol se agregaron 10 ml de ácido clorhídrico etanólico, y la solución así obtenida se agitó durante 4 horas a reflujo. Después de expulsado el etanol por destilación, se disolvió el residuo

1 en agua, y la solución acuosa se convirtió en alcalina con
una solución acuosa de carbonato potásico, y después se ex-
trajo con cloroformo. La fase clorofórmica se lavó con agua
y se secó. Después de expulsado el disolvente mediante desti-
5 lación se produjo un líquido amarillento. El hidrocioruro,
obtenido de una manera ya conocida y recristalizado en aceto-
na/éter en forma de agujas incoloras, tiene un punto de fu-
sión de 233 a 235°C.

10 Rendimiento: 0,47 g de hidrocioruro de 2-difenilmetilenquinol-
licidina.

Análisis elemental para $C_{22} H_{25} N \cdot HCl$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	77,74	7,71	4,12
Hallado:	77,48	7,59	3,78

15 EJEMPLO 2

i) Metilyoduro de 2-(difenilmetilen)quinolicidina

Una solución de 0,1 g de 2-(difenilmetilen)quinolici-
dina en 10 ml de acetona se mezcló con 1,0 ml de metilyoduro
y durante 24 horas se agitó a temperatura ambiente. Los cris-
20 tales precipitados fueron extraídos mediante filtración y se
recristalizaron en metanol, obteniéndose así 0,1 g de agujas
incoloras con un punto de fusión de 280 a 282°C (descomposi-
ción).

25 Análisis elemental para $C_{23} H_{28} NI$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	62,03	6,34	3,14
Hallado:	61,97	6,43	3,13

ii) Metilbromuro de 2-(difenilmetilen)quinolicidina

30 a) 5,5 g de 2-difenilmetilenquinolicidina se disolvie-
ron en 50 ml de acetona, y después de agregarse 5 ml de me-

1 tilbromuro, se dejaron reposar durante 48 horas a temperatu-
ra ambiente en un tubo cerrado por fusión. La mezcla de reac-
ción así obtenida se liberó del disolvente, y el residuo se
5 5,34 g de prismas incoloros, con un punto de fusión de 261 a
263°C.

RMN (CDCl₃) δ : 3,33 (N⁺ - Me)

Análisis elemental para C₂₃ H₂₈ NBr:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
10 Calculado:	69,34	7,08	3,52
Hallado:	69,08	7,16	3,26

b) Las aguas madres obtenidas después de la recrista-
lización se secaron bajo presión reducida. El residuo se re-
cristalizó dos veces en la mezcla de metanol y acetona. Las
15 aguas madres obtenidas y recogidas se secaron bajo presión
reducida, y seguidamente se recrystalizó el residuo en la
mezcla de metanol y acetona, para obtener 1,12 g de prismas
incoloros con un punto de fusión de 235 a 236°C (otro isómero).

RMN (CDCl₃) δ : 3,67 (N⁺ - Me)

20 iii) Etilbromuro de 2-(difenilmetilen)quinolicidina

El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que
ha sido descrito más arriba.

Punto de fusión: 233 a 234°C (en acetona)

Análisis elemental para C₂₄ H₃₀ NBr

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
25 Calculado:	69,90	7,33	3,40
Hallado:	69,58	7,42	3,26

EJEMPLO 3

3-difenilmetilenquinolicidina

30 a) En 20 ml de ácido sulfúrico al 60% se calentaron

1 durante 30 minutos a una temperatura de entre 90 y 95°C y
con agitación 1,5 g de α, α -difenilquinolicidin-3-metanol.
Después se vertió la mezcla de la reacción en agua, se con-
virtió alcalina con ayuda de sosa cáustica al 10% y se some-
5 tió a la extracción con éter. La fase etérea obtenida se la-
vó con agua y se secó. Después de expulsado el disolvente me-
diante destilación, se recristalizó el residuo en hexano, de
modo que se formaron 1,1 g de agujas incoloras con un punto
de fusión de 118 hasta 120°C.

10 Análisis elemental para $C_{22} H_{25} N$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	87,08	8,30	4,62
Hallado:	87,30	8,33	4,48

15 El compuesto obtenido fué transformado en el hidroclo-
ruro, de la manera en sí conocida. Después de recristalizado
el hidrocloruro en metanol, se obtuvieron cristales incolo-
ros en forma de placas, con un punto de fusión de 225 hasta
228°C.

20 b) α, α -difenilquinolicidin-3-metanol, empleado como
material de partida, se obtiene por el procedimiento siguien-
te:

25 A una solución de fenil-litio (obtenido a partir de
1,23 g de litio y 16,80 g de bromobenceno) en 50 ml de éter
anhidro se le agregó a gotas una solución de 120 g de 3-ben-
zoilquinolicidina en éter anhidro, y seguidamente se agitó
durante 30 minutos a reflujo. Después de descomponer el exce-
so de fenil-litio con agua se sometió la mezcla de la reac-
ción a la extracción. La fase etérea así obtenida se lavó
con agua y se secó. Después de expulsado el disolvente me-
30 diante destilación, se obtuvo α, α -difenilquinolicidin-3-metanol

1 nol con un punto de fusión de 166 a 167°C.

EJEMPLO 4

i) Metilyoduro de 3-difenilmetilenuinolicidina

5 El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el Ejemplo 2 i), empleándose en lugar de acetona metanol en calidad disolvente para la reacción y recristalizándose el residuo obtenido, después de eliminado el disolvente, en una mezcla de metanol y acetona.

Punto de fusión: 221 a 224°C (prismas incoloros)

10 Análisis elemental para C₂₃ H₂₈ NI

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	62,03	6,34	3,14
Hallado:	61,94	6,34	3,00

ii) Metilbromuro de 3-difenilmetilenuinolicidina

15 a) El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 (ii) a).

Punto de fusión: 259 a 261°C (descomposición; agujas incoloras).

RMN (CDCl₃) δ : 2,97 (N⁺ - Me)

20 Análisis elemental para C₂₃ H₂₈ NBr

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	69,34	7,08	3,52
Hallado:	69,60	7,29	3,26

25 b) De la manera descrita en el ejemplo 2 ii b) se obtuvo un isómero, del metilbromuro de más arriba a partir de las aguas madres de la recristalización, por el mismo método de trabajo.

Cristales incoloros con un punto de fusión de 256 a 259°C (en metanol/éter)

30 RMN (CDCl₃) δ : 3,40 (N⁺ - Me)

1

Análisis elemental para $C_{23}H_{28}NBr$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	69,34	7,08	3,52
Hallado:	69,06	7,20	3,48

5

iii) Etilbromuro de 3-difenilmetilenquinolicidina

El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el ejemplo 2 ii a):

Punto de fusión: 225 a 228°C (en acetona)

Análisis elemental para $C_{24}H_{30}NBr$

10

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	69,90	7,33	3,40
Hallado:	69,87	7,36	3,27

EJEMPLO 5

Sulfato de 1-difenilmetilenquinolicidina

15

3,5 g de α, α -difenilmetilenquinolicidin-1-metanol se agitaron con 35 ml de ácido sulfúrico al 60% durante 20 minutos a aproximadamente 100°C. La mezcla de la reacción se viró en agua y, una vez ajustada alcalina la mezcla con lejía de sosa al 20% se extrajo con éter. La fase etérea se lavó

20

con agua y se secó. El residuo que se formó después de expulsado el disolvente mediante destilación (3,1 g), se trató con ácido sulfúrico etanólico. Después de recristalizado en etanol el sulfato así obtenido, se formaron cristales aciculares incoloros, con un punto de fusión de 219 a 221°C.

25

Análisis elemental para $C_{22}H_{25}N \cdot H_2SO_4$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	65,81	6,78	3,49
Hallado:	65,78	6,92	3,24

EJEMPLO 6

30

i) Metilyoduro de 1-difenilmetilenquinolicidina

1 Una solución de 0,5 g de 1-difenilmetilenquinolicidina en 20 ml de acetona se mezcló con 1,0 ml de metilioduro y se dejó reposar durante 10 minutos. Los cristales precipitados fueron extraídos mediante filtración. Dichos cristales
5 extraídos por filtración (0,53 g) fueron recristalizados en metanol, obteniéndose cristales incoloros en forma de placas con un punto de fusión de 294 a 296°C (descomposición).

Análisis elemental para $C_{23} H_{28} NI$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
10 Calculado:	62,03	6,34	3,14
Hallado:	61,92	6,41	2,82

ii) Metilbromuro de 1-difenilmetilenquinolicidina

El compuesto fué obtenido por el mismo procedimiento que ha sido descrito más arriba en i).

15 Punto de fusión: > 300°C (en etanol)

RMN ($CDCl_3$) δ : 3,19 (N^+ - Me)

Análisis elemental para $C_{23} H_{28} NBr$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
20 Calculado:	69,34	7,08	3,52
Hallado:	69,29	7,19	3,27

iii) Etilbromuro de 1-difenilmetilenquinolicidina

El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que ha sido descrito más arriba.

. Punto de fusión: > 300°C (en etanol)

25 Análisis elemental para $C_{24} H_{30} NBr \cdot 1/2 H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	68,40	7,41	3,32
Hallado:	68,61	7,31	3,24

EJEMPLO 7

30 Hidrocioruro de 1-(difen-2-ilmetilen)quinolicidina

1 1,40 g de α, α -(ditien-2-il)quinolicidin-1-metanol se
mezclaron con 15 ml de ácido clorhídrico etanólico y se agi-
taron durante una hora a 60°C. Después de expulsado el disol-
vente mediante destilación, se disolvió el residuo en agua.
5 La solución obtenida se ajustó alcalina con lejía de sosa al
10% y después se extrajo con éter. La fase etérea se lavó con
agua y se secó. Después de expulsado el disolvente mediante
destilación, se produjeron 1,29 g de líquido color pardo cla-
ro. El líquido se transformó en el hidrocloreuro de la manera
10 ya conocida. Después de recristalizado el hidrocloreuro en
isopropanol/éter isopropílico, se obtuvieron prismas de co-
lor pardo claro, con un punto de fusión de 194 a 197°C.

Análisis elemental para $C_{18} H_{21} NS_2 \cdot HCl$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
15 Calculado:	61,43	6,30	3,98
Hallado:	61,13	6,64	3,84

EJEMPLO 8

i) Metilyoduro de 1-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

20 El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que
ha sido descrito en el Ejemplo 6 i), con buen rendimiento,
empleándose la acetona en una forma seca.

Agujas de color pardo claro con un punto de fusión de
284 a 285°C (en isopropanol; descomposición)

Análisis elemental para $C_{19} H_{24} INS_2$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
25 Calculado:	49,89	5,29	3,06
Hallado:	50,02	5,48	2,99

De manera análoga se obtuvieron los compuestos indica-
dos a continuación:

30 ii) Metilbromuro de 1-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

1 Punto de fusión: 294 a 297°C (en etanol/éter isopropílico; descomposición)

RMN (CDCl₃) δ : 3,36 (N⁺ - Me)

Análisis elemental para C₁₉ H₂₄ Br NS₂

5

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	55,60	5,89	3,41
Hallado:	55,18	6,11	3,51

iii) Etilbromuro de 1-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

10 Punto de fusión: 286 a 288°C (en etanol/éter isopropílico; descomposición)

Análisis elemental para C₂₀ H₂₆ Br NS₂

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	56,59	6,17	3,30
Hallado:	56,79	6,54	3,13

15 EJEMPLO 9

2-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

20 El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el ejemplo 7, a partir de α , α -(ditien-2-il)quinolicidín-2-metanol, si bien en lugar de lejía de sosa se empleó hidróxido potásico, y en lugar de éter para la extracción, cloroformo.

Cristales incoloros con un punto de fusión de 88 a 90°C, (en éter isopropílico)

Análisis elemental para C₁₈ H₂₁ NS₂

25

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	68,53	6,71	4,44
Hallado:	68,34	6,72	4,26

EJEMPLO 10

30 i) Metilbromuro de 2-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

Por el mismo procedimiento que se ha descrito en el

1 ejemplo 2 i), se obtuvo el compuesto siguiente:

Cristales incoloros con un punto de fusión de 246 a 248°C (en etanol; descomposición)

RMN (CDCl₃) δ : 3,42 (N⁺ - Me)

5 Análisis elemental para C₁₉ H₂₄ Br NS₂

	<u>H</u>	<u>C</u>	<u>N</u>
Calculado:	55,60	5,89	3,41
Hallado:	55,31	5,88	3,10

10 ii) Etilbromuro de 2-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

10 El producto se obtuvo por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el ejemplo 2 ii a), si bien la mezcla de la reacción se calentó a 50°C.

Cristales incoloros con un punto de fusión de 217 a 218°C (en isopropanol)

15 Análisis elemental para C₂₀ H₂₆ Br NS₂

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	56,59	6,17	3,30
Hallado:	56,30	6,15	3,31

EJEMPLO 11

20 3-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el ejemplo 7.

Agujas incoloras con un punto de fusión de 128 a 130°C (en éter isopropílico)

25 Análisis elemental para C₁₈ H₂₁ NS₂

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	68,53	6,71	4,44
Hallado:	68,35	6,74	4,36

EJEMPLO 12

30 Por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el

1 ejemplo 6 i), se obtuvieron los compuestos siguientes:

i) Metiloduro de 3-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

Punto de fusión: 223 a 224°C (etanol)

Análisis elemental para C₁₉ H₂₄ NS₂

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
5 Calculado:	49,89	5,29	3,06
Hallado:	49,66	5,35	2,72

ii) Metilbromuro de 3-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

Punto de fusión: 278 a 280°C (en etanol; descomposición)

10 RMN (CDCl₃) δ : 2,92 (N⁺ - Me)

Análisis elemental para C₁₉ H₂₄ Br NS₂

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	55,60	5,89	3,41
Hallado:	55,78	5,89	3,37

15 iii) Etilbromuro de 3-(ditien-2-ilmetilen)quinolicidina

Punto de fusión: 226 a 228°C (en isopropanol/acetona; descomposición)

Análisis elemental para C₂₀ H₂₆ Br NS₂ · 1/5 H₂O

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
20 Calculado:	56,12	6,22	3,27
Hallado:	56,13	6,18	3,04

EJEMPLO 13

1-difenilmetilenindolicidina

25 El compuesto se obtuvo a partir de α,α'-difenilindolicidin-1-metanol, por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el ejemplo 5.

Sustancia viscosa amarillenta.

Espectro de masas (C₂₁H₂₃N) : m/e : 289 (M⁺), 212.

30 El α,α'-difenilindolicidin-1-metanol empleado como material de partida, se obtuvo del modo siguiente:

1 A una solución de fenil-litio, obtenida a partir de
0,51 g de litio metálico, 6,32 g de bromobenceno y 50 ml de
éter anhidro, se le agregó a gotas, bajo refrigeración por
5 agua, una solución de 2,40 g de 1-etoxicarbonilindolicidina
en 20 ml de éter anhidro. Al cabo de un tiempo de reflujo de
unos 10 minutos, se agregó agua a gotas. La mezcla de la reac
ción así obtenida se extrajo con éter. La fase etérea se ex
trajo entonces con ácido clorhídrico acuoso diluido. La fase
acuosa se convirtió alcalina con una solución acuosa de lejía
10 de sosa, y se volvió a extraer con éter. La fase etérea se la
vó con agua, se secó y se liberó del agua, para obtener 3,58
g de una sustancia viscosa amarillenta.

Espectro de masas ($C_{21}H_{25}NO$)

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

15 Esta sustancia es una mezcla de dos diastereoisómeros
y puede ser empleada como tal para la reacción indicada más
arriba.

EJEMPLO 14

20 Por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el
ejemplo 6 i), se obtuvieron los compuestos siguientes:

i) Metilbromuro de 1-difenilmetilenindolicidina

Cristales incoloros de forma de placas, con un punto
de fusión de 210 a 211°C (en etanol/acetona)

RMN ($CDCl_3$) δ = 3,49 ($N^+ - Me$)

25 Análisis elemental para $C_{22}H_{26}NBr$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	68,75	6,82	3,64
Hallado:	68,56	6,85	3,51

ii) Metilyoduro de 1-difenilmetilenindolicidina

30 Punto de fusión: 189 a 190°C (agujas incoloras)

1 iii) Etilbromuro de 1-difenilmetilenindolicidina
Punto de fusión: 163 a 164°C (cristales incoloros de forma
de placas)

EJEMPLO 15

5 2-difenilmetilenindolicidina

El compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que
ha sido descrito en el ejemplo 5:

Punto de fusión: 76 a 79°C (en n-hexano; agujas incoloras)

Análisis elemental para C₂₁ H₂₃ N:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
10 Calculado:	87,15	8,01	4,84
Hallado:	87,08	8,14	4,76

EJEMPLO 16

15 Por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el
ejemplo 6 i), se obtuvieron los compuestos siguientes:

i) Metiloduro de 2-difenilmetilenindolicidina

Punto de fusión: 242 a 244°C (en metanol/acetona; agujas in
coloras)

Análisis elemental para C₂₂ H₂₆ NI

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
20 Calculado:	61,26	6,08	3,25
Hallado:	61,00	6,15	3,13

ii) Metilbromuro de 2-difenilmetilenindolicidina

Punto de fusión: 267 a 269°C (en metanol/acetona; descomposición)

25 RMN (CDCl₃) δ : 3,08 (N⁺ - Me)

Análisis elemental para C₂₂ H₂₆ NBr

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
25 Calculado:	68,75	6,82	3,64
Hallado:	68,57	6,82	3,53

30 EJEMPLO 17

1 2-(ditien-2-ilmetilen)indolicidina

5 En 20 ml de ácido clorhídrico etanólico se agitaron durante 1 $\frac{1}{2}$ horas 2,66 g de ~~2,2~~-(ditien-2-il)indolicidín-2-metanol, calentando a 60°C. Después de expulsado el etanol mediante destilación, se disolvió el residuo en agua, se ajustó alcalino con sosa caústica al 10% y se sometió a la extracción con éter. La capa etérea se lavó con agua y se secó. Después de expulsado el disolvente mediante destilación, se destiló el residuo, de modo que se produjeron 1,76 g de un líquido amarillo con un punto de ebullición de 195 a 197°C (3 mm de columna de mercurio). Después de transformado el producto en el hidrocioruro y de recrystalizar en isopropanol, se obtuvieron prismas amarillos con un punto de fusión de 10 197 a 200°C (descomposición).

15 Análisis elemental para $C_{17} H_{19} NS_2 \cdot HCl$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	60,42	5,97	4,14
Hallado:	60,17	6,12	3,87

EJEMPLO 18

20 Por el mismo procedimiento que ha sido descrito en el ejemplo 2, se obtuvieron los compuestos siguientes:

i) Metilyoduro de 2-(ditien-2-ilmetilen)indolicidina

Punto de fusión: 222 a 225°C (en isopropanol; prismas incoloros a amarillentos)

25 Análisis elemental para $C_{18} H_{22} INS_2$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	48,76	5,00	3,16
Hallado:	48,60	5,04	2,85

ii) Metilbromuro de 2-(ditien-2-ilmetilen)indolicidina

30 Punto de fusión: 200 a 202°C (en isopropanol)

1 RMN (CDCl₃) δ : 3,49 (N⁺ - Me)

Análisis elemental para C₁₈ H₂₂ BrNS₂ · 1/5 H₂O

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado:	54,05	5,64	3,50

5 Hallado:	54,02	5,59	3,24
------------	-------	------	------

iii) Etilbromuro de 2-(ditien-2-ilmetilen)indolicidina

Punto de fusión: 212 a 214°C (en isopropanol/acetona)

Análisis elemental para C₁₉ H₂₄ BrNS₂

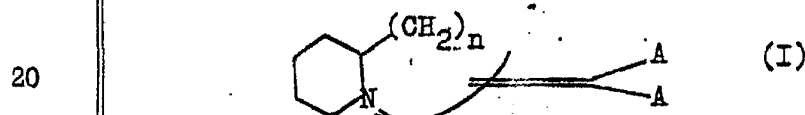
	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
10 Calculado:	55,60	5,89	3,41

Hallado:	55,33	5,91	3,16
----------	-------	------	------

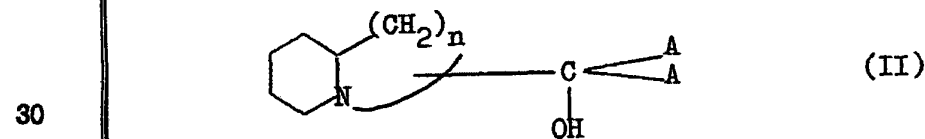
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento para la obtención de derivados sustituidos de la quinolicidina y de la indolicidina, de la fórmula general:



en la que A significa un grupo fenilo o 2-tienilo y "n" es un número entero de 3 o 4, así como de sus sales por adición de ácido tolerables farmacológicamente y de sales cuaternarias de los derivados, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general:



1 en la que A y "n" tienen el significado indicado más arriba,
se deshidrata y, eventualmente, el compuesto obtenido se ha-
ce reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico tolerable
farmacéuticamente, o con un agente cuaternizador.

5 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS SUSTITUIDOS
DE LA QUINOLICIDINA Y DE LA INDOLICIDINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas
mecanografiadas.

Madrid, 8 mayo 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30