

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

211380
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 02 11 77
(21) (PV 7150-77)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 11 76
(737958) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 30 06 81
(45) Vydáno 15 07 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 221/04
//A 61 K 31/435

(72) Autor vynálezu ZIMMERMAN DENNIS MICHAEL, MOORESVILLE, INDIANA (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 4a-aryl-oktahydro-1H-2-pyridinů

1

Vynález popisuje způsob výroby 4a-aryl-oktahydro-1H-2-pyridinů.

V poslední době bylo vynaloženo mnoho úsilí pro syntetickou přípravu léčiv (tj. analgetik) schopných zmírňovat projevy bolesti. Použití některých běžných analgetik je omezeno různými nežádoucími vedlejšími účinky, které často provázejí nepřetržitě používání těchto analgetik. Mezi tyto vedlejší účinky náleží návyk a alergie. K ilustraci nových analgeticky účinných léčiv objevených v poslední době je možno uvést dekahydroisochinoliny, zejména 4a-aryl-trans-dekahydroisochinoliny, které jsou popsány v belgickém patentovém spisu č. 802 557.

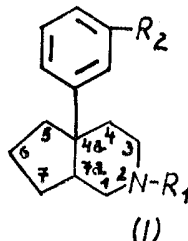
Vynález se týká způsobu výroby skupiny cis-4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyridinů. Tyto sloučeniny jsou poněkud strukturně příbuzné se shora zmíněnými isochinoliny deriváty, látky níže uvedeného obecného vzorce I však nebyly doposud syntetizovány. Z literatury jsou známy pouze jednoduché nesubstituované analogy pyridinu. Tak například Volodina a spol. připravili určité oktahydro-2-pyridiny, z nichž žádný není substituován v poloze 4a [Dokl. Akad. Nauk USSR 173(2), 342 — 345 (1967), srov. C. A., sv. 67, 6034 (1967)]. Podobně Procházka a spol. připravili trans-oktahydro-2-pyridin neobsahující substituent v po-

2

loze 4a [Coll. Czech. Chem. Commun., 31(9), 3824 — 3828 (1966), srov. C. A., sv. 65, 13 651 (1966)].

Vynález popisuje způsob výroby cis-4a-fenyl- a -subst.fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinů, které nebyly doposud připraveny ani nebyly známy, a meziproductů používaných k přípravě těchto látek.

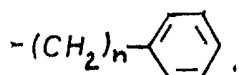
Vynález se týká způsobu výroby nových bicyklických sloučenin charakterizovaných jako oktahydro-1H-2-pyridiny, které je možno alternativně pojmenovat jako hexahydro-1H-cyklopenta[c]pyridiny. Předmětem vynálezu je konkrétně způsob výroby cis-4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinů obecného vzorce I,



ve kterém znamená

R₁ alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zbytek vzorce CH₂R₃ nebo

3

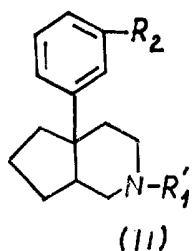


kde

 n má hodnotu 1 nebo 2 a

R_3 představuje alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo tetrahydrofurylovou skupinu, a

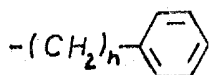
R_2 atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich netoxických, farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém

 R_2 má shora uvedený význam a

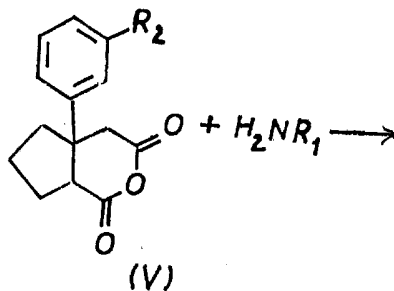
R_1 představuje atom vodíku, nechá reagovat s alkylačním činidlem za vzniku sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce CH_2R_3 , kde R_3 je alkenylová skupina s 2 až 4 atomy uhlíku, nebo s acylačním činidlem s následující redukcí, za vzniku sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená zbytek vzorce CH_2R_3 , kde R_3 představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo tetrahydrofurylovou skupinu, nebo R_1 znamená zbytek vzorce



kde

n má shora uvedený význam, a získaný produkt, v němž R_2 znamená alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, se popřípadě deethifikuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená hydroxylovou skupinu.

Výhodnou skupinu látek podle vynálezu tvoří ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená alkylovou skupinu s 1



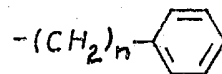
až 8 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce CH_2R_3 , kde R_3 představuje alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku. Ještě výhodnější podskupinu sloučenin spadajících do shora zmíněné výhodné skupiny tvoří látky obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená hydroxylovou skupinu nebo methoxy skupinu.

V popisné části i v definici předmětu vynálezu se výrazem „alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku“ míní alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 8 nebo méně atomů uhlíku. Jako příklady typických alkylových skupin s 1 až 8 atomy uhlíku lze uvést skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, isopropylovou, isobutylovou, pentylovou, 3-methylpentylovou, 1,2-dimethylpentylovou, 2-methylbutylovou, 3-ethylpentylovou, n-oktylovou, 2-methylheptylovou, isohexylovou, 3-ethylhexylovou, 1,3,3-trimethylpentylovou a příbuzné skupiny.

Výrazem „zbytek vzorce CH_2R_3 , kde R_3 znamená alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku“ se míní přímé i rozvětvené alkenylové skupiny obsahující 5 nebo méně atomů uhlíku, jako jsou skupiny allylová, 3-butenylová, 2-pentenylová, 3-pentenylová nebo 2-methyl-2-butenylová.

Symbol R_1 v obecném vzorci I představuje rovněž zbytky vzorce CH_2R_3 , kde R_3 znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku. Mezi tyto zbytky náležejí skupiny cyklopropylmethylová, cyklobutylmethylová a cyklopentylmethylová. Symbol R_1 může dále znamenat například skupinu 2-tetrahydrofurylmethylovou a 3-tetrahydrofurylmethylovou.

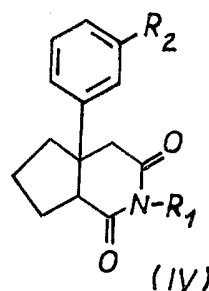
Symbol R_1 v obecném vzorci I může rovněž představovat zbytek vzorce



ve kterém

 n má hodnotu 1 nebo 2.

Pyrindinové deriváty shora uvedeného obecného vzorce I se vyrábějí tak, že se nejprve amin, zejména amoniak nebo primární amin, nechá reagovat s cyklickým anhydridem, konkrétně s 4a-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranem, ve smyslu následujícího reakčního schématu, v němž mají symboly R_1 a R_2 shora uvedený význam:



Takto vzniklý cyklický imid, tj. 1,3-dioxo-4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin, se pak redukuje na oxoskupinách v polohách 1 a 3, za vzniku pyrindinového derivátu obecného vzorce II. V praxi se dává přednost použití 4a-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranů obecného vzorce V, v nichž substituentem arylového zbytku, představovaným symbolem R₂ v obecném vzorci V, je atom vodíku nebo alkoxykupina s 1 až 3 atomy uhlíku. Z těchto alkoxykupin s 1 až 3 atomy uhlíku je výhodná methoxykupina, protože se tato skupina v dalších reakčních stupních postupu snadno demethyluje za vzniku hydroxylové skupiny, jak bude ještě blíže popsáno v dalším textu. Při výše popsané reakci aminu s cyklickým anhydridem se obdobně dává přednost takovým aminům, jako jsou amoniak, alkylaminy s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména methylamin, jakož i arylaminy, zejména benzylamin. Takto vzniklé 2-methyl- a 2-benzylpyridinové deriváty se totiž snadno převádějí na odpovídající pyrindiny nesubstituované v poloze 2, které je možno snadno modifikovat alkylací nebo acylací za vzniku jiných sloučenin obecného vzorce I, substituovaných v poloze 2. Tyto modifikace budou popsány níže.

Při přípravě 1,3-dioxo-4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinů reakcí ve smyslu shora uvedeného reakčního schématu se vychází 4-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyran a amin uvádějí do styku obvykle v ekvymolárních množstvích, i když, je-li to žádoucí, lze použít kteroukoli z reakčních složek v nadbytku. Reakci je možno uskutečnit v libovolném z řady obvykle používaných nereaktivních organických rozpouštědel, včetně aromatických rozpouštědel, jako jsou benzen, toluen, xylen, methoxybenzen a nitrobenzen, jakož i nearomatických rozpouštědel, jako jsou chloroform, dichlormethan, dimethylsulfoxid, nitromethan, aceton, tetrahydrofuran, dimethylformamid a dioxan. Reakce se obvykle provádí při zvýšené teplotě, například při teplotě zhruba od 50 do 200 °C, s výhodou při teplotě okolo 80 až 150 °C. Jelikož reakce mezi aminem a cyklickým anhydridem, vedoucí k vzniku odpovídajícího cyklického imidu, je provázena vznikem vody, může být žádoucí provádět reakci takovým způsobem, aby voda byla při svém vzniku okamžitě z reakční směsi odstraňována. K danému účelu je možno použít kteroukoli z technik běžně používaných k udržení reakční směsi v suchém stavu, včetně použití molekulárních sít nebo alternativně azeotropického odstraňování vznikající vody za použití Dean-Starkovy jímky a vhodných rozpouštědel, jako benzenu a toluenu. Reakce mezi cyklickým anhydridem a aminem je normálně prakticky ukončena za 24 až 72 hodiny, delší reakční doby však zřejmě nijak škodlivě nepůsobí na vznikající produkt a lze je proto, je-li to žádoucí, rovněž použít. Takto vzniklý cyklický imid,

jmenovitě 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin, se snadno izoluje odstraněním reakčního rozpouštědla, například odpařením za sníženého tlaku, a lze jej dále čistit standardními postupy, jako extrakcí kyselinou a bází, krystalizací a chromatografií.

Jak již bylo uvedeno výše, je možno 4-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyran podrobit reakci s amoniakem za vzniku odpovídajícího 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindinu, který není substituován v poloze 2, nebo alternativně je možno pyranový derivát podrobit reakci s primárním aminem a získat tak přímo 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin. Dále je třeba zdůraznit, že je-li žádoucí provádět reakci pyranového derivátu s primárním aminem za vzniku 2-substituovaného pyrindinového derivátu, má tímto primárním aminem být s výhodou methylamin nebo benzylamin. Tyto primární aminy jsou výhodné proto, že reakcí s 4-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranem poskytují 2-substituované 1,3-dioxopyrindinové deriváty, z nichž se redukcí získají 2-substituované pyrindinové deriváty, jejich substituent v poloze 2 je možno snadno odstranit za vzniku pyrindinových derivátů nesubstituovaných v poloze 2. Pyrindinové deriváty nesubstituované v poloze 2 jsou neobyčejně důležitými meziprodukty pro přípravu všech dalších pyrindinů obecného vzorce I, jak bude ještě blíže popsáno v dalším textu. Je třeba nicméně zdůraznit, že i když výhodnými primárními aminy pro reakci s výše zmíněným derivátem pyranu jsou methylamin a benzylamin, je možno s tímto derivátem pyranu uvádět do reakce prakticky všechny primární aminy a získat tak vždy odpovídající 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin. Dále je třeba zdůraznit, že v důsledku toho, že posledně jmenovaná sloučenina je 1,3-dioxopyrindinovým derivátem, musí podléhat redukcí na oxoskupinách v polohách 1 a 3 za vzniku farmakologicky užitečných pyrindinů obecného vzorce I. Je proto výhodné, aby skupinou navázanou v poloze 2 těchto 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindinů byla skupina prakticky rezistentní vůči redukčním postupům používaných k redukcí oxoskupin v polohách 1 a 3. Ty skupiny, které nejsou tak rezistentní při této redukcí, je výhodné zavádět alkylací nebo acylací a následující redukcí pyrindinových derivátů nesubstituovaných v poloze 2.

Jak již bylo uvedeno výše, převádějí se shora uvedené 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindiny obecného vzorce III na 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiny obecného vzorce II redukcí 1-oxoskupiny a 3-oxoskupiny. Tuto redukcí je možno uskutečnit libovolným z řady obvyklých redukčních postupů známých v daném oboru. Tak například je možno 1,3-di-

oxo-pyrindinový derivát podrobit reakci s libovolným z velkého počtu redukčních činidel na bázi hydridů alkalických kovů, včetně lithiualuminiumhydridu, natriumborohydridu, lithium-tri-*tert.*butoxyaluminiumhydridu a lithium-trimethoxyaluminiumhydridu. Je-li to žádoucí, lze použít i jiná redukční činidla, jako zinek a kyselinu octovou nebo katalytickou hydrogenaci. Výhodný způsob redukce 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindinu obecného vzorce III spočívá v použití lithiualuminiumhydridu jako redukčního činidla. Obvykle se postupuje tak, že se 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin, jako například 4a-fenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin, nechá reagovat s cca dvojnásobným molárním množstvím lithiualuminiumhydridu v nereaktivním organickém rozpouštědle. Mezi nereaktivní organická rozpouštědla obvykle používaná při této reakci náležejí tetrahydrofuran, diethylether, dioxan, diglym a příbuzná rozpouštědla. Reakce se normálně provádí při teplotě zhruba od 20 do 100 °C a při této teplotě je obvykle prakticky ukončena zhruba za 4 až 20 hodin. Produkt se normálně izoluje tak, že se nejprve rozloží všechny zbytky nezreagovaného redukčního činidla, které mohou být v reakční směsi ještě obsaženy. Tento rozklad se například v případě, že redukčním činidlem je lithiualuminiumhydrid, provádí tak, že se k reakční směsi přidá ester snadno reagující s redukčním činidlem. K tomuto účelu se jako ester používá obvykle ethylacetát. Po přidavku esteru se pak k reakční směsi přidá obvykle vodný roztok chloridu amonného k vysrážení všech anorganických solí vzniklých při reakci, načež se produkt extrahuje vhodným organickým rozpouštědlem, jako ethylacetátem nebo tetrahydrofuranem. Organické extrakty se spojí a zahustí se odpařením rozpouštědla, čímž se získá redukováný produkt, konkrétně tedy 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin obecného vzorce II. Tento produkt obvykle rezultuje ve formě oleje a, je-li to žádoucí, účelně se dále čistí, například destilací nebo chromatografií, nebo jej lze alternativně převést na adiční sůl s kyselinou, kterou pak je možno vyčistit krystalizací.

Deriváty pyrindinu nesubstituované v poloze 2, tj. sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, je možno snadno alkylovat nebo acylovat v poloze 2 za vzniku farmakologicky účinných oktahydropyrindinů obecného vzorce I nebo v případě N-acylovaných derivátů za vzniku meziproductů, jež lze snadno převést na analgeticky účinné sloučeniny obecného vzorce I. Je tedy často žádoucí připravovat shora popsaným postupem 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiny, jejichž substituent v poloze 2 je snadno odštěpitelný za vzniku odpovídajících oktahydro-

ropyridinových derivátů nesubstituovaných v poloze 2. Jak již bylo uvedeno výše, je možno N-methylovou a N-benzylovou skupinu snadno odštěpit za vzniku odpovídajícího pyrindinového derivátu nesubstituovaného v poloze 2. 2-Methylpyrindinové deriváty připravené shora popsaným způsobem je možno podrobit reakci s esterem halogenmravenčí kyseliny, jako s chlormravenčanem fenylnatým nebo chlormravenčanem ethylnatým a získat tak pyrindinové deriváty obsahující v poloze 2 příslušné karbamátové seskupení. Na tyto karbamáty lze pak působit vodnou bází, jako hydroxidem sodným, čímž se karbamátový zbytek v poloze 2 odštěpí a vznikne odpovídající pyrindinový derivát nesubstituovaný v poloze 2. Tento způsob odštěpování N-methylové skupiny popsali Abel-Monen a Portoghese v *J. Med. Chem.*, **15**, 208 (1972).

Obdobně se shora zmíněné 4a-aryl-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiny snadno převádějí jednoduchou debenzylací na odpovídající pyrindiny nesubstituované v poloze 2. Tuto debenzylaci je možno uskutečnit katalytickou hydrogenací za použití například 5% paládia na uhlí jako katalyzátoru. Takovéto debenzylační reakce se zcela obecně používají k přípravě sekundárních aminů a jsou detailně popsány v publikacích Hartung a Simonoff, *Org. Reactions*, **7**, 277 (1953) a Leonard a Fujii, *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 3719 (1963).

Shora uvedeným způsobem připravené 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiny nesubstituované v poloze 2 je možno normálním postupem alkylovat za vzniku farmakologicky účinných 2-substituovaných pyrindinových derivátů nebo je lze acylovat za vzniku meziproductů, které je možno snadno převést na analgetický účinné látky. Tak například 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin je možno alkylovat v poloze 2 reakcí s prakticky kterýmkoli reaktivním derivátem alkylové skupiny. Takovýmito alkylačními činidly jsou sloučeniny obecného vzorce



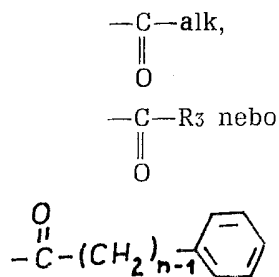
ve kterém R_1 má shora uvedený význam a Z představuje libovolnou z řady skupin obvykle označovaných jako skupiny snadno odštěpitelné. Mezi nejobvyklejší známé snadno odštěpitelné skupiny náležejí atomy halogenů, zejména chloru, bromu a jodu, p-toluensulfonylová skupina (skupina tosylová), fenylsulfonylová skupina, methansulfonylová skupina (skupina mesylová), p-bromfenylsulfonylová skupina (skupina brosylová) a azidoskupina. Je třeba zdůraznit, že popisovaná alkylační činidla obecného vzorce R_1-Z mohou být v alkylové části modifikována, například přítomností substituentů obsahujících násobné vazby, arylových substituentů a cykloalkylových sub-

stituentů. Do rozsahu výrazu „alkylační činidlo obecného vzorce R_1-Z “ spadají tedy například methylchlorid, ethylbromid, 5-methylheptyltosylát, allylbromid, cyklopropylmethylchlorid, cyklobutylmethyljodid, 3-tetrahydrofurylmethylbromid, 2-fenylethylchlorid a příbuzné sloučeniny.

4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin je tedy možno podrobit reakci s alkylačním činidlem za vzniku odpovídajícího 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu s vhodným alkylačním činidlem, s výhodou v nereaktivním organickém rozpouštědle. Alkylační činidlo se obvykle používá v nadbytku, například v nadbytku cca 0,5 až 2,0 mol, vztaženo na derivát pyrindinu. Mezi nereaktivní organická rozpouštědla obvykle používaná při této reakci náležejí ethery, jako diethylether, dioxan a tetrahydrofuran, jakož i rozpouštědla jiných typů, jako benzen, dichlormethan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, nitromethan a hexamethylfosfortriamid. Alkylační reakce se s výhodou provádí v přítomnosti báze působící jako akceptor kyseliny, protože reakce pyrindinového derivátu s alkylačním činidlem je obecně provázena vznikem kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové nebo p-toluensulfonové, která může vázat nezreagovaný 2-pyrindinový derivát jako sůl. Mezi báze obvykle používané při takovéto reakci jako akceptory kyseliny náležejí kyselý uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydroxid sodný, triethylamin a pyridin. Obvykle se používá zhruba 1 ekvivalent báze, i když, je-li to žádoucí, lze použít i vyšší množství. Alkylační reakce se normálně provádí při zvýšené teplotě zhruba od 50 do 200 °C a při této teplotě je reakce normálně prakticky úplně ukončena během cca 1 až 10 hodin. Delší reakční doby nejsou na závadu a lze je použít. Produkt se obvykle izoluje jednoduchým přidáním vody k reakční směsi a extrakcí organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako benzenem, ethylacetátem, dichlormethanem, diethyletherem, chloroformem nebo příbuzným rozpouštědlem. Odstraněním rozpouštědla z extraktu, například odpařením za sníženého tlaku, se získá žádaný 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin, který je při teplotě místnosti olejovitý nebo pevný. Je-li to žádoucí, lze takto získaný produkt dále čistit standardním postupem, jako chromatografií, krystalizací nebo destilací, nebo alternativně je možno získaný pyrindin převést reakcí s anorganickou kyselinou na adiční sůl s kyselinou. Tyto soli obvykle představují vysoce krystalické pevné látky a snadno poskytnou překrystalování vysoce čistou pevnou sůl. Je-li to žádoucí, lze pak tuto sůl rozložit působením zásady, jako hydroxidu sodného nebo uhličitánu draselného, a získat tak vyčištěný 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin ve formě volné báze.

Jak již bylo uvedeno výše, je možno py-

rindinové deriváty nesubstituované v poloze 2, jmenovitě 4a-aryl-oktahydro-1H-2-pyrindiny, převádět na pyrindinové deriváty substituované v poloze 2, kteréžto deriváty buď jsou samy o sobě farmakologicky použitelnými činidly, nebo je lze snadno převést na farmakologicky užitečná činidla. Tak například reakcí 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu s alkylačním činidlem, jako s 2-benzoylethyljodidem, se získá odpovídající 4a-aryl-2-(2-benzoylethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin, který je analgeticky účinný. Je-li to žádoucí, lze tuto sloučeninu redukovat na karbonylové skupině benzoylvého zbytku, například reakcí s redukčním činidlem, jako s lithiiumaluminiumhydridem, a získat tak odpovídající 4a-aryl-2-(3-hydroxy-3-fenyl)propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin, který je rovněž užitečným analgetickým činidlem. Mimoto je možno pyrindinové deriváty nesubstituované v poloze 2 acylovat libovolným z řady acylačních činidel za vzniku N-acylovaného pyrindinového derivátu odpovídajícího obecnému vzorci I, ve kterém R_1 znamená skupinu



kde alk je alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam. Z takovýchto N-acylovaných pyrindinů se redukcí karbonylové skupiny získají analgeticky aktivní 2-substituované pyrindinové deriváty obecného vzorce I. Tak například 4a-aryl-3-alkyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin je možno acylovat libovolným z běžných acylačních činidel, jako halogenidem kyseliny nebo anhydridem kyseliny. Jako příklady běžně používaných acylačních činidel je možno uvést acetylchlorid, pentanoylchlorid, cyklobutylformylbromid, 2-(tetrahydrofuryl)formylchlorid, benzoylbromid, acetanhydrid a anhydrid kyseliny hexanové. Acylace pyrindinového derivátu nesubstituovaného v poloze 2 acylačním činidlem, jako některým z činidel uvedených výše, se provádí tak, že se zhruba ekvimolární množství pyrindinového derivátu a acylačního činidla podrobí reakci v nereaktivním organickém rozpouštědle, jako v dichlormethanu, ethanolu nebo tetrahydrofuranu. Při reakci se obvykle používá báze, jako kyselý uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, nebo propylenoxid, sloužící jako akceptor kyseliny. Reakce se nejlépe provádí při teplotě zhruba od -20 °C do 30 °C a je obecně ukončena za 1 až 8 hodin. Vzniklý produkt, například 4a-aryl-2-

-acyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin, se snadno izoluje jednoduchým odpařením reakčního rozpouštědla. Takto získaný produkt se obvykle dále nečistí, ale ihned se redukuje na 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin obecného vzorce I. Tuto redukci karbonylové skupiny N-acylového zbytku je možno uskutečnit reakcí acylovaného pyridinového derivátu s redukčním činidlem, jako lithiium-aluminiumhydridem, nebo katalytickou hydrogenací.

Dále je třeba zdůraznit, že určité 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiny obecného vzorce I je možno podrobit ještě jiným modifikacím. Tak například, i když 4a-arylpýridinový derivát, v němž arylovým zbytkem je 3-hydroxyfenylová skupina, je možno připravit za použití 2-(3-hydroxyfenyl)-2-ethoxykarbonylmethylcyklohexanonu jako výchozí látky, kteráž sloučenina se modifikuje různými postupy popsanými výše, může být výhodně připraven 4a-(3-methoxyfenyl)-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin obecné skupiny ve 4a-arylovém substituentu této látky převést na hydroxylovou skupinu. Tato přeměna se snadno uskuteční reakcí 4a-(3-methoxyfenyl)pyridinového derivátu s kyselinou bromovodíkovou v kyselině octové. Tato reakce se obecně používá k převádění methoxyfenylové skupiny na skupinu hydroxyfenylovou.

Jak již bylo uvedeno výše, je možno 4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyridinové deriváty obecného vzorce I podrobit reakci s organickými nebo anorganickými kyselinami za vzniku krystalických solí, které je možno vyčistit krystalizací a jež lze převést zpět na volné pyridinové báze působením vhodné zásady, jako hydroxidu sodného. Adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami spadají do rozsahu vynálezu. Konkrétně jde o netoxické, farmaceuticky upotřebitelné soli pyridinových bází obecného vzorce I s kyselinami. Tyto netoxické, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami se připravují reakcí 4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyridinu obecného vzorce I s organickou nebo anorganickou kyselinou. Mezi kyseliny obvykle používané k přípravě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami náleží halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodík, bromovodík a jodovodík, jakož i další kyseliny, jako kyselina sírová, fosforečná, dusičná, chloristá, fosforitá, dusitá a příbuzné kyseliny. Mezi organické kyseliny obvykle používané k přípravě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí pyridinů obecného vzorce I s kyselinami náleží kyselina octová, propionová, p-toluensulfonová, chloroctová, maleinová, vinná, jantarová, šťavelová, citrónová, mléčná, palmitová, stearová, benzoová a příbuzné kyseliny. Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli sloučenin obecného vzorce I

s kyselinami je možno účelně připravit tak, že se 4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyridin jednoduše rozpustí ve vhodném rozpouštědle, jako v diethyletheru, ethylacetátu, acetonu nebo ethanolu, a k roztoku se přidá buď ekvivalentní množství, nebo nadbytek vhodné kyseliny. Takto vzniklá sůl z roztoku normálně vykristaluje a lze ji izolovat filtrací a buď přímo použít jako farmakologické činidlo, nebo dále čistit překrystalováním z běžných rozpouštědel, jako z acetonu nebo methanolu.

Následující přehled cis-4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinů obsahuje reprezentativní příklady sloučenin obecného vzorce I:

4a-fenyl-2-(3-ethylpentyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin,

4a-(3-methoxyfenyl)-2-(n-oktyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumbromid,

4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-propenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin,

4a-(3-hydroxyfenyl)-2-cyklopentylmethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumoxalát,

4a-(3-ethoxyfenyl)-2-(2-tetrahydrofurylmethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin.

Je třeba poznamenat, že sloučeniny obecného vzorce I obsahují dvě centra asymetrie, konkrétně polohy 4a a 7a. Vynález zahrnuje jak separátní isomery, tak i racemické směsi těchto isomerů, kteréžto látky jsou farmakologicky užitečné jako agonisty a antagonisty analgetik. Vynález však zahrnuje pouze cis-isomery sloučenin obecného vzorce I, tedy ty látky, v nichž je 4a-arylová skupina na téže straně roviny molekuly jako vodíkový atom v poloze 7a. V souhlase s tím zahrnuje vynález farmakologicky aktivní individuální opticky aktivní cis-isomery a racemickou směs těchto cis-isomerů. Tento racemický pár cis-oktahydropyridinů je možno rozštěpit na individuální stereoisomery známým způsobem. I v případě, že všechna užitečná farmakologická účinnost je soustředěna jen v jednom stereoisomeru, je racemát (směs d- a l-isomerů) stále ještě užitečný vzhledem k tomu, že jako svoji složku obsahuje farmakologicky účinný isomer.

Příprava 4a-aryl-oktahydropyridinů obecného vzorce I vyžaduje použití výchozích látek, z nichž mnohé nebyly dosud známe a dostupné. Při přípravě pyridinů obecného vzorce I se jako výchozí látky používají 4a-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyrany. Tyto výchozí materiály se připravují z 2-arylcyklohexanonů, jako z 2-fenylcyklohexanonu a 2-(3-methoxyfenyl)cy-

klohexanonu. K přípravě dioxocyklopentapyranových derivátů se 2-arylcyklohexanon alkyluje v poloze 2 reakcí s alkyl-halogenacetátem, jako s ethyl-chloracetátem, v přítomnosti báze, jako natriumhydridu, čímž se získá odpovídající 2-alkyl-2-alkoxykarbonylmethylcyklohexanon. Obdobně se při přípravě 2-aryl-2-alkenyl-1-aminomethylcyklopentanů nejprve alkyluje 2-arylcyklohexanon v poloze 2 reakcí s alkenylhalogenidem, jako s allyljodidem nebo 2-butenylbromidem, v přítomnosti báze, jako natriumhydridu, za vzniku odpovídajícího 2-aryl-2-alkenylcyklohexanonu. Jak 2-aryl-2-alkoxykarbonylmethylcyklohexanony, tak 2-aryl-2-alkenylcyklohexanony se pak formylují v poloze 6 reakcí s mravenčanem alkylatým, jako s mravenčanem ethylatým, v přítomnosti kovového sodíku nebo draslíku. Formylcyklohexanonové deriváty se potom podrobí reakci s p-toluensulfonylazidem, čímž dojde k náhradě 6-formylového zbytku diazokupinou a k vzniku 2-aryl-2-alkoxykarbonylmethyl-6-diazocyklohexanů, resp. 2-aryl-2-alkenyl-6-diazocyklohexanů. Tyto diazocyklohexanonové deriváty se pak fotolyzují světlem o vlnové délce cca 300 nm, v alkoholickém rozpouštědle, jako v methanolu, přičemž dojde k zúžení kruhu se současným uvolněním plynného dusíku a k vzniku 2-aryl-2-alkoxykarbonylmethyl-1-methoxykarbonylcyklopentanů, resp. 2-aryl-2-alkenyl-1-methoxykarbonylcyklopentanů. Tyto sloučeniny se potom deesterifikují (tj. hydrolyzují) reakcí s vodným roztokem zásady, za vzniku odpovídající dikyseliny a monokyseliny. Konkrétně hydrolyzou 2-aryl-2-alkoxykarbonylmethyl-1-methoxykarbonylcyklopentanu se získá odpovídající 2-aryl-2-hydroxykarbonylmethyl-1-hydroxykarbonylcyklopentan a obdobně hydrolyzou 2-aryl-2-alkenyl-1-methoxykarbonylcyklopentanu se získá odpovídající 2-aryl-2-alkenyl-1-hydroxykarbonylcyklopentan. Dikyselina, tedy 2-aryl-2-hydroxykarbonylmethyl-1-hydroxykarbonylcyklopentan, se dále cyklizuje reakcí s halogenidem kyseliny, jako s acetylchloridem, za vzniku odpovídajícího anhydridu, jmenovitě 4a-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranu. Takovéto pyranu se používají jako výchozí látky pro přípravu pyrindinů obecného vzorce I.

Bylo zjištěno, že určité 4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyrindiny obecného vzorce I jsou užitečné při léčbě bolestivých stavů a v souhlase s tím je lze tedy použít jako analgetika u pacientů trpících bolestí a potřebujících ošetření. Mimoto bylo zjištěno, že pyrindinové deriváty obecného vzorce I vykazují vlastnosti jak agonistů, tak antagonistů analgetik a jsou proto schopny u savců vyvolat analgesii se současně značně sníženým výskytem náchylnosti k návyku (v důsledku své účinnosti jako antagonisty analgetik). Popisovaná schopnost sloučenin působit jak jako agonisty, tak jako antagonisty analgetik má tedy za následek sniže-

ní schopnosti příslušného léčiva působit fyzickou závislost (návyk), způsobovanou jeho analgetickým účinkem opiátového typu. Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy zvláště cenné, protože vyvolávají analgesii s pouze minimální schopností vyvolávat fyzickou závislost. Některé z těchto sloučenin jsou dále užitečné při odstraňování nežádoucích účinků vyvolaných opiáty, jako morfinem.

Analgetická účinnost sloučenin obecného vzorce I byla zkoumána standardními testy na zvířatech, běžně používanými k stanovení analgetického účinku. Tyto testy zahrnují test na myších v bolestivých křečích a test na krysách, při němž krysy škubnutím odtahují ocas z místa bolestivého podnětu.

Jak je uvedeno výše, byla analgetická účinnost sloučenin obecného vzorce I zkoumána na myších v bolestivých křečích. Při tomto testu se u myši vyvolají bolestivé křeče (svíjení) intraperitoneální injekcí kyselely octové. Výše analgetické účinnosti příslušného léčiva se pak stanoví pozorováním inhibice těchto bolestivých křečí při podání testované sloučeniny před aplikací kyseliny octové. Při podání 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiniumchloridu v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti (subkutánně) myším, u nichž se vyvolá bolestivé svíjení, byla pozorována 100% inhibice těchto bolestivých křečí. Subkutánně podaná dávka 10 mg/kg této látky inhibuje bolestivé křeče z 96 %. Obdobně pak při orálním podání dávky 20 mg/kg shora popsané sloučeniny dojde k 100% inhibici bolestivých křečí a při orálním podání dávky 10 mg/kg k 98% inhibici. Kromě toho bylo zjištěno, že naloxon, podaný subkutánně v dávce 5 mg/kg, úplně zabraňuje inhibičnímu účinku testované sloučeniny, což svědčí o tom, že uvedená sloučenina je analgetikem opiátového typu. Při testu na krysách odstraňujících škubnutím ocas z míst bolestivého podnětu působí shora uvedená sloučenina při subkutánním i orálním podání v dávce 80 mg/kg výrazné zvýšení reakční doby a tentýž účinek vykazuje i při orálním podání v dávce již 20 mg/kg (všechna měření byla prováděna po 0,5 a 2 hodinách po podání).

Obdobně testován byl i 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin. V subkutánně podané dávce 0,5 mg/kg působí tato sloučenina 75% inhibici bolestivých křečí u pokusných zvířat. Při orálním podání dávky 10 mg/kg této sloučeniny byla za 0,5 hodiny po podání pozorována 93% inhibice bolestivých křečí. Naloxon podaný subkutánně v dávce 0,5 mg/kg tomuto inhibičnímu účinku testované sloučeniny úplně zabraňuje. Při výše popsaném testu na krysách působí shora uvedená sloučenina výrazné zvýšení reakční doby při subkutánním a orálním podání v dávce 20 mg/kg.

4a-Fenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumbromid, což je další

sloučenina podle vynálezu, způsobuje za 0,5 hodiny po podání v dávce 100 mg/kg 70% inhibici bolestivých křečí u skupiny pokusných zvířat. Při orálním podání v dávce 20 mg/kg způsobuje tato sloučenina za 1,5 hodiny po aplikaci 58% inhibici, přičemž tomuto účinku je zcela zabráněno přítomností naloxonu. Z výše popsaného testu na krysách vyplývá, že shora uvedená sloučenina podaná v dávce 80 mg/kg působí pouze průměrné zvýšení reakční doby.

Při testu na myších svíjejících se v bolestivých křečích a při testu na krysách odstraňujících škubnutí ocas z místa bolestivého podnětu byly pro jednotlivé sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli zjištěny hodnoty ED₅₀ (dávka snižující výše zmíněné projevy bolesti o 50 % ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat) uvedené v následující tabulce:

TABULKA

| sloučenina z příkladu č. | sůl | test na myších (ED ₅₀) | test na krysách (ED ₅₀) |
|-----------------------------|--------------|---------------------------------------|--|
| 7 | hydrochlorid | 5 | ≪80 |
| 8 | — | 0,4 | 0,2 |
| 9 | hydrobromid | 1,0 | 1,0 |
| 10 | hydrochlorid | >20 | >80 |
| 11 | hydrobromid | 1,0 | 0,5 |
| 12 | — | 20 | >80 |
| 13 | hydrobromid | 50 | >80 |
| 14 | hydrobromid | 20 | — |
| 15 | hydrobromid | 20 | >80 |
| 16 | hydrobromid | 1,0 | ≪80 |

4a-Aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiny obecného vzorce I a jejich soli jsou proto užitečné k vyvolávání analgesie u živočichů, jako u lidí. Tyto sloučeniny je možno savcům podávat buď orálně, nebo parenterálně. Při orálním podání se obecně s výhodou používá farmaceuticky upotřebitelná sůl pyridinového derivátu s kyselinou, protože tato sůl se snadno zpracovává na lékové formy vhodné k orálnímu podání. Tak například je možno jednu nebo několik farmakologicky účinných sloučenin obecného vzorce I, ať už ve formě volných bází, nebo ve formě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, zpracovávat na lékové formy k orálnímu podání smísením s libovolným z řady běžně používaných ředidel, pomocných látek a nosných látek. Jako příklady těchto nosných a pomocných látek obvykle používaných při přípravě lékových forem lze uvést práškový škrob, sacharózu, celulózu, stearát hořečnatý, laktózu, síran vápenatý, benzoát sodný a podobná ředidla. Získané směsi je možno buď lisovat na tablety, nebo jimi plnit zausovací želatinové kapsle. Je-li to žádoucí, lze účinné látky podle vynálezu dále kombinovat s jedním nebo několika dalšími činidly, o nichž je známo, že působí jako analgetika, jako jsou kofein, acetaminofen a propoxyfen.

Účinné látky podle vynálezu je dále možno upravovat na sterilní vodné nebo nevodné roztoky, suspenze a emulze, vhodné k parenterálnímu podání. Nevodná nosná prostředí obvykle používaná k přípravě těchto lékových forem zahrnují propylenglykol, rostlinné oleje, jako olivový olej, jakož i různé organické estery, jako ethyl-oleát.

Vhodným vodným roztokem pro orální a parenterální podání je isotonický roztok chloridu sodného.

Přesná dávka účinné složky, tj. množství jednoho nebo několika 4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyrindinů obecného vzorce I nebo jejich solí, aplikované savci, jako člověku, se může pohybovat v poměrně širokém rozmezí, přičemž je nutné, aby farmaceutický preparát obsahoval množství jedné nebo několika účinných složek podle vynálezu potřebné k dosažení vhodného dávkování. Tato vhodná dávka závisí na žádaném terapeutického účinku, na použitém způsobu podání, na době působení, jakož i na ošetřovaném stavu. Obvykle se dávkování účinných látek podle vynálezu pohybuje zhruba od 1,0 do 25 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Tuto celkovou denní dávku je možno podávat v dílčích dávkách jednou až čtyřikrát denně. Výhodné dávkování v případě orálního podání se pohybuje zhruba od 2 do 50 mg/kg.

Přípravu výchozích látek a sloučenin podle vynálezu ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příprava výchozích látek

Příklad A

Roztok 130 g 2-fenyl-2-ethoxykarbonylmetylcyklohexanonu ve 2000 ml diethyletheru, obsahující 56 g mravenčanu ethylnatého a 11,5 g kovového sodíku, se 48 hodin míchá při teplotě 25 °C. Reakční směs se vylije do 1000 ml vody s ledem, etherická vrstva se oddělí, vodná vrstva se přidávkem 1N ky-

seliny chlorovodíkové okyselí na pH 6,5 a extrahuje se čerstvým diethyletherem. Etherické extrakty se spojí, promyjí se vodou a po vysušení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Získá se 98 g 2-fenyl-2-ethoxykarbonylmethyl-6-formylcyklohexanonu ve formě oleje o teplotě varu 158 až 175 °C/ /67 Pa.

Analýza: pro $C_{17}H_{20}O_4$

vypočteno: 70,81 % C, 6,99 % H;
nalezeno: 70,85 % C, 6,77 % H.

Příklad B

Postupem popsaným výše v příkladu A se reakcí 2-(3-methoxyfenyl)-2-ethoxykarbonylmethylcyklohexanonu s mravenčanem ethylnatým v přítomnosti kovového sodíku získá 2-(3-methoxyfenyl)-2-ethoxykarbonylmethyl-6-formylcyklohexanon.

Příklad C

K roztoku 28,0 g natriumamidu ve 400 ml benzenu se za míchání a varu pod zpětným chladičem přikape během 1 hodiny roztok 87,0 g 2-fenylcyklohexanonu ve 100 ml benzenu. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem ještě 2,5 hodiny, pak se ochladí v ledu na 0 °C a v jediné dávce se k ní přidá roztok 83,5 g allyljodidu ve 100 mililitrech benzenu. Výsledná směs se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na 25 °C a vylije se na 400 g ledu. Benzenová vrstva se oddělí a po promytí vodou se vysuší. Odpařením rozpouštědla se jako zbytek získá 50 g 2-fenyl-2-(2-propenyl)cyklohexanonu o teplotě varu 114 až 120 °C/13 Pa.

Příklad D

Roztok 30 g 2-fenyl-2-(2-propenyl)-cyklohexanonu v 600 ml diethyletheru, obsahující 3,4 g kovového sodíku a 11,8 g mravenčanu ethylnatého, se 48 hodin míchá při teplotě 25 °C. Reakční směs se vylije do vody, organická vrstva se oddělí a odloží se. Vodná vrstva se přidávkem vodné kyseliny chlorovodíkové okyselí na pH 2,5 a extrahuje se čerstvým diethyletherem. Etherické extrakty se spojí, promyjí se vodou a po vysušení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek poskytne destilací 14,6 g 2-fenyl-2-(2-propenyl)-6-formylcyklohexanonu o teplotě varu 125 až 130 °C/13 Pa.

Příklad E

K roztoku 50,0 g 2-fenyl-2-ethoxykarbonylmethyl-6-formylcyklohexanonu v 500 ml diethyletheru se za míchání při teplotě 25 °Celsia přikape během 30 minut roztok 24,8 g diethylaminu ve 100 ml diethyletheru. Reakční směs se míchá při teplotě 25 °C ještě

2 hodiny, pak se ochladí na 5 °C a během 15 minut se k ní přikape roztok 33,5 g p-toluensulfonylazidu v 50 ml diethyletheru. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, dalších 5 hodin se míchá, pak se promyje vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 43,0 g 2-fenyl-2-ethoxykarbonylmethyl-6-diazocyklohexanonu ve formě oleje, jehož IČ spektrum, měřené v substanci, obsahuje pás při 2080 cm^{-1} pro diazoskopinu.

Příklady F — G

Postupem popsaným výše v příkladu E se 2-(3-methoxyfenyl)-2-ethoxykarbonylmethyl-6-formylcyklohexanon převede na 2-(3-methoxyfenyl)-2-ethoxykarbonylmethyl-5-diazocyklohexanon a 2-fenyl-2-(2-propenyl)-6-formylcyklohexanon se převede na 2-fenyl-2-(2-propenyl)-6-diazocyklohexanon.

Příklad H

Roztok 57 g 2-fenyl-2-ethoxykarbonylmethyl-6-diazocyklohexanonu v 500 ml bezvodého methanolu se za míchání při teplotě 25 °C a za uvádění proudu dusíku 40 hodin fotolyzuje za použití křemenné lampy (vlnová délka 300 nm). Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a surový olejovitý produkt se rozpustí v 500 ml diethyletheru. Etherický roztok se promyje vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného a vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 27,4 g 2-fenyl-2-ethoxykarbonylmethyl-1-methoxykarbonylcyklopentanu ve formě oleje, který se dále čistí destilací. Produkt vše při 160 až 190 °C/2,7 Pa.

Analýza: pro $C_{17}H_{22}O_4$

vypočteno: 70,32 % C, 7,64 % H;
nalezeno: 70,30 % C, 7,36 % H.

Příklady I — J

Postupem popsaným v příkladu H se 2-(3-methoxyfenyl)-2-ethoxykarbonylmethyl-6-diazocyklohexanon fotolyzuje světlem o vlnové délce 300 nm za vzniku 2-(3-methoxyfenyl)-2-ethoxykarbonylmethyl-1-methoxykarbonylcyklopentanu o teplotě varu 190 až 210 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{24}O_5$

vypočteno: 67,48 % C, 7,55 % H;
nalezeno: 67,61 % C, 7,37 % H.

Podobně 2-fenyl-2-(2-propenyl)-6-diazocyklohexanon poskytne po ozařování ultrafialovým zářením o vlnové délce 300 nm z křemenné lampy v přítomnosti methanolu 2-fenyl-2-(2-propenyl)-1-methoxykarbonylcyklopentanu o teplotě varu 113 až 115 °C/ /13 Pa.

Analýza: pro $C_{16}H_{20}O_2$

vypočteno: 78,65 % C, 8,25 % H;
nalezeno: 78,80 % C, 7,99 % H.

Analýza: pro $C_{19}H_{25}O_5$

vypočteno: 68,24 % C, 7,84 % H;
nalezeno: 68,15 % C, 7,57 % H.

Příklad K

Roztok 2-(3-methoxyfenyl)-2-ethoxykarbonylmethyl-1-methoxykarbonylcyklopentanu v 650 ml 1,4-dioxanu, obsahující 500 ml 5% vodného hydroxidu draselného, se 12 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se k reakční směsi přidá 500 ml vody, výsledná směs se okyslí přídavkem 2N kyseliny chlorovodíkové a několikrát se extrahuje stejnými objemy diethyletheru. Etherické extrakty se spojí a po promytí vodou se vysuší. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 38 g 2-(3-methoxyfenyl)-2-hydroxykarbonylmethyl-1-hydroxykarbonylcyklopentanu ve formě krystalické pevné látky o bodu tání 175 až 180 °C.

Příklady L — M

2-Fenyl-2-ethoxykarbonylmethyl-1-methoxykarbonylcyklopentan se hydrolyzuje postupem popsaným v příkladu K za vzniku 2-fenyl-2-hydroxykarbonylmethyl-1-hydroxykarbonylcyklopentanu o teplotě tání 205 až 208 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{16}O_4$

vypočteno: 67,73 % C, 6,50 % H;
nalezeno: 67,70 % C, 6,32 % H.

2-Fenyl-2-(2-propenyl)-1-methoxykarbonylcyklopentan se hydrolyzuje reakcí s vodným hydroxidem draselným za vzniku 2-fenyl-2-(2-propenyl)-1-hydroxykarbonylcyklopentanu.

Příklad N

Roztok 25 g 2-fenyl-2-hydroxykarbonylmethyl-1-hydroxykarbonylcyklopentanu ve 150 mililitrech acetylchloridu se 4 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 26 g olejovitého tetrahydro-4-fenyl-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranu, který se dále čistí destilací. Produkt vře při 205 až 207 °C/33 Pa.

Analýza: pro $C_{14}H_{15}O_3$

vypočteno: 73,03 % C, 6,13 % H;
nalezeno: 73,30 % C, 6,37 % H.

Příklad O

Postupem popsaným v příkladu N se 2-(3-methoxyfenyl)-2-hydroxykarbonyl-1-hydroxykarbonylcyklopentan dehydratuje a cyklizuje reakcí s acetylchloridem za vzniku tetrahydro-4-(3-methoxyfenyl)-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranu o teplotě varu 200 až 220 °C.

Příklad P

K roztoku 6,2 g 2-fenyl-2-(2-propenyl)-1-hydroxykarbonylcyklopentanu ve 100 ml chloroformu se během 30 minut přikape 30 g thionylchloridu, reakční směs se 15 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 7,4 g 2-fenyl-2-(2-propenyl)-1-chlorkarbonylcyklopentanu.

Příklad Q

K roztoku 10,7 g benzylaminu ve 100 ml toluenu se za míchání při teplotě 25 °C přikape během 1 hodiny roztok tetrahydro-4-(3-methoxyfenyl)-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranu ve 300 ml toluenu. Po skončeném přikapávání derivátu pyranu se reakční směs 3 dny zahřívá k varu pod zpětným chladičem opatřeným Dean-Starkovou jímkou k odstraňování vody. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový olejovitý produkt se rozpustí ve 400 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a zásaditá reakční směs se 15 minut zahřívá na 50 °C. Zásaditá vodná směs se pak extrahuje diethyletherem, etherické extrakty se spojí, promyjí se vodou a po vysušení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek poskytne po překrytlování z diethyletheru 4a-(3-methoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin o teplotě tání 75 až 77 °C.

Analýza: pro $C_{22}H_{23}NO_3$

vypočteno: 75,62 % C, 6,63 % H, 4,01 % N;
nalezeno: 75,40 % C, 6,58 % H, 3,78 % N.

Příklad R

Za použití postupu popsaného v příkladu Q se reakcí tetrahydro-4-fenyl-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranu s benzylaminem získá 4a-fenyl-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin o teplotě tání 77 až 79 °C.

Analýza: pro $C_{21}H_{21}NO_2$

vypočteno: 78,97 % C, 6,63 % H, 4,39 % N;

nalezeno:

78,73 % C, 6,65 % H, 4,26 % N.

Příprava finálních produktů**Příklad 1**

K roztoku 2 g 4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu ve 30 ml N,N-dimethylformamidu, obsahujícímu 1,23 g hydrogenuhličitanu sodného, se za míchání při teplotě 25 °C přidá v jediné dávce 1,23 g 2-propenylbromidu. Reakční směs se 4 hodiny zahřívá za míchání pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a zahustí se za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí ve 300 ml diethyletheru, etherický roztok se promyje vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá olejovitý 4a-fenyl-2-(2-propenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin. Takto vzniklý olej se rozpustí ve 150 ml čerstvého diethyletheru a do etherického roztoku se uvádí plynný bromovodík. Vysrážená sůl se odfiltruje a překrystaluje se z diisopropyletheru a isopropanolu. Získá se 1,3 g 4a-fenyl-2-(2-propenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiniumbromidu o teplotě tání 185 až 187 °Celsia.

Analýza: pro $C_{17}H_{24}BrN$

vypočteno:

63,36 % C, 7,51 % H, 3,35 % N,

nalezeno:

63,63 % C, 7,24 % H, 4,24 % N.

Příklady 2 a 3

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se reakcí 4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu s příslušnými alkylačními činidly získají následující 1-alkylpyrindiny:

4a-fenyl-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiniumbromid
o teplotě tání 245 až 247 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{26}BrN$

vypočteno:

62,96 % C, 8,08 % H, 4,32 % N,

nalezeno:

62,74 % C, 8,22 % H, 4,23 % N.

4a-fenyl-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiniumbromid
o teplotě tání 240 až 243 °C.

Analýza: pro $C_{19}H_{30}BrN$

vypočteno:

64,77 % C, 8,58 % H, 3,98 % N,

nalezeno:

65,04 % C, 8,70 % H, 3,87 % N.

Příklad 4

K roztoku 3,0 g 4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu v 10 ml 88% kyseliny mravenčí se za míchání při teplotě 20 °C přikape během 15 minut 10 ml 38% formaldehydu. Reakční směs se 8 hodin zahřívá na 95 °C, pak se ochladí na 25 °C a během 30 minut se k ní přikape 100 ml 4N kyseliny chlorovodíkové. Kyselá vodná reakční směs se zahustí za sníženého tlaku na olejovitý zbytek, který se rozpustí ve 100 ml vody a vodný roztok se zalkalizuje přidáním 50% vodného roztoku hydroxidu sodného. Produkt vysrážený z alkalického vodného roztoku se extrahuje diethyletherem, etherické extrakty se spojí, promyjí se vodou a po vysušení se z nich odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Získá se olejovitý 4a-fenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin, který se rozpustí ve 150 ml diethyletheru. K etherickému roztoku se za míchání při 25 °C přikape během 10 minut 10 ml 48% bromovodíkové kyseliny v 10 ml ethanolu. Produkt, který se z roztoku vysráží, se odfiltruje a překrystaluje se z diisopropyletheru a isopropanolu. Získá se 2,7 gramu 4a-fenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindiniumbromidu o teplotě tání 209 až 210 °C.

Analýza: pro $C_{15}H_{22}BrN$

vypočteno:

60,81 % C, 7,49 % H, 4,73 % N,

nalezeno:

60,55 % C, 7,49 % H, 4,57 % N.

Příklad 5

K studenému roztoku (0 až 5 °C) 3,0 g 4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu ve 47 ml methanolu, obsahujícímu 14 ml vody a 2,6 g uhličitanu draselného, se v jediné dávce přidá 2,6 g fenylacetylchloridu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 0 až 5 °C, pak se zahřeje na 25 °C a při této teplotě se míchá ještě další hodinu. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, olejovitý zbytek se rozpustí v 500 ml diethyletheru a roztok se promyje zředěným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Po vysušení se z etherického roztoku odpaří za sníženého tlaku rozpouštědlo, čímž se získá 4a-fenyl-2-fenylacetyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin, vzniklý shora popsanou acylační reakcí, ve formě oleje.

Shora připravený olejovitý produkt se rozpustí ve 25 ml tetrahydrofuranu a roztok se během 30 minut za míchání přikape k suspenzi 3,0 g lithiualuminiumhydridu ve 150 ml tetrahydrofuranu. Po skončeném přidá-

vání se reakční směs 4 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na 30 °C a přidá se k ní nejprve 60 ml ethylacetátu a pak 100 ml nasyceného vodného roztoku vlnanu amonného. Organická vrstva se oddekantuje a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem. Organické fáze se spojí a zahustí se za sníženého tlaku. Surový olejovitý produkt se rozpustí ve 400 ml diethyletheru, roztok se promyje vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá olejovitý 4a-fenyl-2-(2-fenylethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin. Olejovitý produkt se rozpustí ve 150 ml diethyletheru a přidá se k roztoku 10 ml 48% kyseliny bromovodíkové v 10 ml ethanolu. Hydrobromid shora uvedeného pyridinového derivátu, který se z roztoku vysráží, se překrystaluje z diisopropyletheru a isopropanolu. Získá se 2,4 g 4a-fenyl-2-(2-fenylethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumbromidu o teplotě tání 269 až 270 °C.

Analýza: pro $C_{22}H_{28}BrN$

vypočteno:

68,39 % C, 7,30 % H, 3,63 % N,

nalezeno:

68,61 % C, 7,57 % H, 3,69 % N.

Příklad 6

Za použití postupu popsaného v příkladu 5 se 4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin acyluje chloridem cyklopropankarboxylové kyseliny za vzniku 4a-fenyl-2-cyklopropankarbonyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu. Redukcí acylovaného intermediárního pyridinového derivátu lithiualuminiumhydridem se získá odpovídající 2-alkylpyridin, který pak reakcí s kyselinou bromovodíkovou poskytne 4a-fenyl-2-cyklopropylmethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumbromid o teplotě tání 240 až 241 °C. Výtěžek činí 63 %.

Analýza: pro $C_{18}H_{26}BrN$

vypočteno:

64,28 % C, 7,79 % H, 4,16 % N,

nalezeno:

64,54 % C, 7,51 % H, 4,13 % N.

Příklad 7

Roztok 1,76 ml kapalného methylaminu v 75 ml toluenu se v chladicí lázni tvořené pevným kysličníkem uhličitým v acetonu ochladí na -70 °C a za míchání se k němu během 30 minut přikape roztok 10,4 g tetrahydro-4-(3-methoxyfenyl)-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranu ve 125 ml toluenu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a pak se 22 hodiny zahřívá k varu pod zpětným

chladičem. Reakční směs se znovu ochladí na teplotu místnosti a zahustí se za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí ve 152 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a za míchání se 15 minut zahřívá na 50 °C. Produkt se z alkalické vodné reakční směsi extrahuje diethyletherem, etherické extrakty se spojí, promyjí vodou a po vysušení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Získá se 8,3 g 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyridinu.

K suspenzi 2,5 g lithiualuminiumhydridu v 75 ml tetrahydrofuranu se za míchání přikape během 90 minut roztok shora připraveného 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyridinu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Po skončeném přidávání se reakční směs 10 hodin vaří pod zpětným chladičem, načež se k ní za udržování teploty pod 50 °C přikape nejprve během 15 minut 25 ml ethylacetátu a potom se k ní přidá 50 ml vodného roztoku chloridu amonného. K oddělení organické vrstvy od vodné vrstvy se k vodné reakční směsi přidá další tetrahydrofuran, organická vrstva se oddekantuje a zahustí se za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí ve 250 ml diethyletheru, etherický roztok se promyje vodou a po vysušení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Získá se 4,6 gramu 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu o teplotě varu 133 až 138 °C/33 Pa.

Analýza: pro $C_{16}H_{23}NO$

vypočteno:

78,32 % C, 9,45 % H, 5,71 % N,

nalezeno:

78,13 % C, 9,30 % H, 5,68 % N.

Do roztoku 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu ve 100 ml diethyletheru se za míchání uvádí plynný chlorovodík. Reakční směs se 30 minut míchá, načež se zfiltruje. Pevný produkt poskytne po překrystalování z diisopropyletheru a isopropanolu 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumchloridu o teplotě tání 175 až 177 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{24}NOCl$

vypočteno:

68,19 % C, 8,58 % H, 4,97 % N,

nalezeno:

68,00 % C, 8,22 % H, 4,68 % N.

Příklad 8

Roztok 1,6 g 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu ve 12 ml kyseliny octové, obsahující

12 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové, se 15 hodin zahřívá za míchání pod zpětným chladičem. Kyselá reakční směs se ochladí zhruba na 10 °C a její pH se přidáním 50% vodného roztoku hydroxidu sodného upraví na hodnotu 10,2. Žádaný produkt je v zásaditém vodném roztoku nerozpustný a extrahuje se z něho roztokem 90 ml n-butanolu a 30 ml benzenu. Organický roztok se oddělí, promyje se vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá demethylovaný produkt ve formě oleje, který po krystalizaci z diethyletheru a ethylacetátu poskytne 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin o teplotě tání 151 až 153 °C. Výtěžek činí 54 %.

Analýza: pro C₁₅H₂₁NO

vypočteno:

77,88 % C, 9,15 % H, 6,05 % N,

nalezeno:

77,60 % C, 8,88 % H, 5,76 % N.

Příklad 9

K roztoku 2,17 g 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu, připraveného postupem podle příkladu 5, v 50 ml N,N-dimethylformamidu, obsahujícího 3,95 g triethylaminu, se za míchání při teplotě místnosti přikape během 15 minut 3,87 gramu fenylacetylchloridu. Po skončení přidávání se reakční směs 2 hodiny zahřívá na 70 °C, načež se vylije do 200 ml vody. Vodná směs se několikrát extrahuje diethyletherem, etherické extrakty se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-fenylacetyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin.

Tento produkt se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se během 30 minut za míchání přikape roztok 4,0 g lithialuminiumhydridu ve 150 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 4 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na cca 25 °C a za míchání se k ní přidá nejprve 25 ml ethylacetátu a pak nasycený vodný roztok vianu amonného. Výsledná směs se zfiltruje a z filtrátu se za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Takto vzniklý produkt se rozpustí v diethyletheru, roztok se promyje vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla se získá olejovitý 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-fenylethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin.

Olejovitý produkt se rozpustí ve 150 ml diethyletheru a k roztoku se za míchání přidá 50% roztok 48% kyseliny bromovodíkové v ethanolu. Vykrytalovaný hydrobromid shora uvedené sloučeniny se odfiltruje a překrystaluje se z ethylacetátu. Získá se 1,3 g 4a(3-hydroxyfenyl)-2-(2-fenylethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumbromidu o teplotě tání 135 až 137 °C.

Analýza: pro C₂₂H₂₈NBrO

vypočteno:

65,67 % C, 7,01 % H, 3,47 % N,

nalezeno:

65,41 % C, 7,12 % H, 3,66 % N.

Příklad 10

Postupem popsáním v příkladu 9 se 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin nechá reagovat s chloridem cyklopropankarboxylové kyseliny v přítomnosti uhlíčitanu draselného, za vzniku 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-cyklopropylkarbonyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu. Tato posledně jmenovaná sloučenina se redukuje reakcí s lithialuminiumhydridem za vzniku 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-cyklopropylmethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu, který se reakcí s plynným chlorovodíkem v etheru převede na hydrochlorid. Výsledný produkt taje při 256 až 258 °C. Výtěžek činí 66 %.

Analýza: pro C₁₈H₂₆NOCl

vypočteno:

70,22 % C, 8,51 % H, 4,55 % N, 11,52 % Cl,

nalezeno:

69,93 % C, 8,25 % H, 4,72 % N, 11,52 % Cl.

Příklad 11

Roztok 1,5 g 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu v 15 ml N,N-dimethylformamidu, obsahující 1,0 g hydrogenuhlíčitanu sodného a 0,95 g 2-tetrahydrofurylmethylbromidu, se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na cca 25 °C se reakční směs několikrát extrahuje diethyletherem, etherické extrakty se spojí, promyjí se vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá olejovitý 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-tetrahydrofurylmethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin. Tento olejovitý produkt se rozpustí v diethyletheru a přidá se k roztoku plynného bromovodíku v diethyletheru. Produkt, který z roztoku vykrytaluje, se odfiltruje. Získá se 1,0 g 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-tetrahydrofurylmethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumbromidu o teplotě tání 190 až 192 °C.

Analýza: pro C₁₉H₂₈NO₂Br

vypočteno:

59,69 % C, 7,38 % H, 3,66 % N,

nalezeno:

59,89 % C, 7,40 % H, 3,78 % N.

Příklady 12 — 14

Za použití postupu popsaného v příkladu 11 se 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin nechá reagovat s allyljodidem v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného, za vzniku 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-propenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu o teplotě tání 106 až 108 °C.

Analýza: pro C₁₇H₂₃NO

vypočteno:

79,33 % C, 9,01 % H, 5,44 % N,

nalezeno:

79,29 % C, 8,92 % H, 5,44 % N.

Obdobně se 4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin nechá reagovat s 1-jodpropanem v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného, za vzniku 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu, který se pak reakcí s plynným bromovodíkem v diethyletheru převede na hydrobromid. Výsledný produkt taje při 197 až 199 °C.

Analýza: pro C₁₈H₂₈NOBr

vypočteno:

61,02 % C, 7,97 % H, 3,95 % N,

nalezeno:

60,65 % C, 7,52 % H, 4,07 % N.

Obdobně se 4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin nechá reagovat s 1-brompentanem v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného, za vzniku 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu. Tato sloučenina poskytne reakcí s plynným bromovodíkem v diethyletheru 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumbromid ve formě krystalické pevné látky o teplotě tání 179 až 181 °C.

Analýza: pro C₂₀H₃₂NOBr

vypočteno:

62,82 % C, 8,44 % H, 4,18 % N,

nalezeno:

62,87 % C, 7,98 % H, 4,02 % N.

Příklad 15

Roztok 2,0 g 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu, připraveného postupem podle příkladu 13, ve 20 ml ledové kyseliny octové a 20 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové se 12 hodin míchá za varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vylije se na 100 g ledu a výsledný vodný roztok se zalkalizuje přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného na pH 10,2. Zásaditá vodná směs se extrahuje 200 ml směsi 3 dílů n-butanolu a 1 dílu benzenu. Extrakty se spojí, promyjí se vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 1,3 gramu 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu ve formě oleje. Olejovitý produkt se rozpustí v diethyletheru a přidá se k roztoku plynného bromovodíku v diethyletheru, přičemž vykystaluje hydrobromid shora uvedené sloučeniny, který se odfiltruje. Získá se 1,1 g 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiniumbromidu o teplotě tání 235 až 236 °C.

Analýza: pro C₁₅H₂₆NOBr

vypočteno:

60,00 % C, 7,70 % H, 4,12 % N,

nalezeno:

59,97 % C, 7,50 % H, 3,98 % N.

Příklad 16

Za použití postupu popsaného v příkladu 15 se 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin nechá reagovat s vodnou kyselinou bromovodíkovou v ledové kyselině octové. Získá se 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin, který se pak převede na odpovídající hydrobromid o teplotě tání 171 až 173 °C. Výtěžek činí 42 %.

Analýza: pro C₂₀H₃₀NOBr

vypočteno:

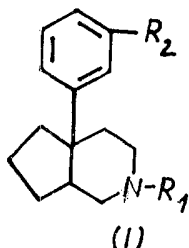
61,95 % C, 8,21 % H, 3,80 % N,

nalezeno:

61,65 % C, 7,93 % H, 3,54 % N.

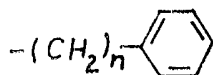
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4a-aryl-oktahydro-1H-2-pyrindinů obecného vzorce I,



ve kterém znamená

R₁ alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zbytek vzorce CH₂R₃ nebo

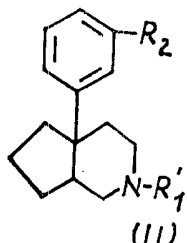


kde

n má hodnotu 1 nebo 2 a

R₃ představuje alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo tetrahydrofurylovou skupinu, a

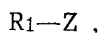
R₂ atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich netoxických, farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém

R₂ má shora uvedený význam, a

R₁' představuje atom vodíku, nechá reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce



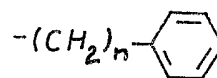
ve kterém

R₁ má shora uvedený význam, a

Z představuje odštěpitelnou skupinu, jako atom halogenu, tosylovou, mesylovou, brosylovou, fenylsulfonylovou nebo azidoskupinu,

v přítomnosti nereaktivního organického rozpouštědla a popřípadě v přítomnosti báze, při teplotě 50 až 200 °C, za vzniku sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená alkylovou skupinu s

1 až 8 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce CH₂R₃, kde R₃ představuje alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, nebo s acylačním činidlem, jako s odpovídajícím halogenidem nebo anhydridem kyseliny, v nereaktivním organickém rozpouštědle v přítomnosti báze, při teplotě od -20 do +30 °C, s následující redukcí, za vzniku sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená zbytek vzorce CH₂R₃, kde R₃ představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo tetrahydrofurylovou skupinu, nebo kde R₁ znamená zbytek vzorce



kde

n má shora uvedený význam, a získaný produkt obecného vzorce I, v němž R₂ znamená alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, se popřípadě deetherifikuje bromovodíkem v kyselině octové, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₂ znamená hydroxylovou skupinu.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-fenylethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin acyluje fenylacetylchloridem s následující redukcí lithi-umaluminiumhydridem.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-cyklopropylmethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin acyluje cyklopropankarboxylovou kyselinou s následující redukcí lithi-umaluminiumhydridem.

4. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-tetrahydrofurylmethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin alkyluje 2-tetrahydrofurylmethylbromidem.

5. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-(2-propenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin alkyluje allyljodidem.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin, vyznačující se tím, že se 4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin alkyluje 1-jodopropanem.

7. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin, vyznačující se

tím, že se 4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin alkyluje 1-brompentanem.

8. Způsob podle bodu 6 k výrobě 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin de-

etherifikuje vodnou kyselinou bromovodíkovou v ledové kyselině octové.

9. Způsob podle bodu 7 k výrobě 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin de-etherifikuje vodnou kyselinou bromovodíkovou v ledové kyselině octové.