



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

211381
(11) (B2)

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

(22) Přihlášeno 02 11 77
(21) (PV 4469-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 11 76
(737958) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 07 84

(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 cis-4a-aryl-oktahydro-1H-2-pyrindinů

1

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

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 nepřetržité 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.

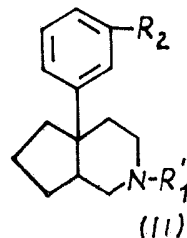
Vynález se týká způsobu výroby skupiny cis-4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyrindinů. Tyto sloučeniny jsou poněkud strukturně příbuzné shora zmíněným isochinolinným derivátům, látky níže uvedeného obecného vzorce I však nebyly doposud syntetizovány. Z literatury jsou známy pouze jednoduché nesubstituované analogy pyrindinu. Tak například Volodina a spol. připravili určité oktahydro-2-pyrindiny, 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-pyrindin obsahující substituent v poloze

2

4a [Coll. Czech. Chem. Commun., 31 (9), 3824 — 3828 (1966), srov. C. A., sv. 65, 13651 (1966)].

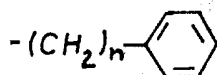
Vynález popisuje způsob výroby nových výchozích látek použitelných pro přípravu cis-4a-fenyl- a -subst.fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinů, které nebyly doposud připraveny ani nebyly známy, a meziproduktů používaných k přípravě těchto látek.

Vynález se týká způsobu výroby nových bicyklických sloučenin charakterizovaných jako oktahydro-1H-2-pyrindiny, které je možno alternativně pojmenovat jako hexahydro-1H-cyklopenta[c]pyridiny. Předmětem vynálezu je konkrétně způsob výroby cis-sloučenin obecného vzorce II,



ve kterém

R1' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce

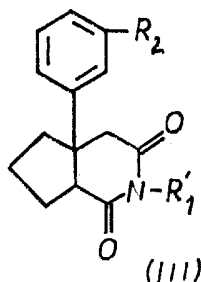


kde

n má hodnotu 1 nebo 2, a

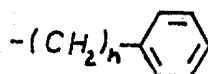
R_2 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III,

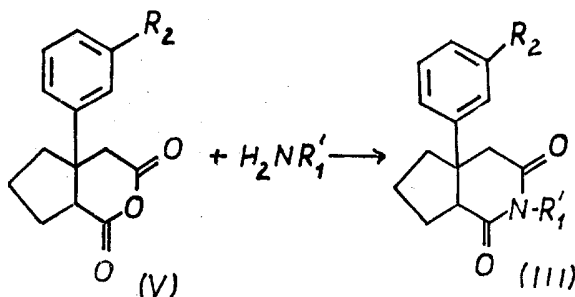


ve kterém

R_1' a R_2 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s redukčním činidlem, výsledná sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R_1' znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



kde n má shora uvedený význam, se popřípadě podrobí štěpení za vzniku sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_1' znamená atom vodíku, a výsledné sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_2 znamená alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, se popřípadě deetherifikují za vzniku sloučenin obecného vzorce II, ve kterém R_2 představuje hydroxylovou skupinu.

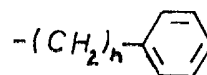


Takto vzniklý cyklický imid — 1,3-dioxo-4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin — se pak redukuje na oxoskupinách v polohách 1 a 3, za vzniku pyridinového derivátu obecného vzorce II. V praxi se dává přednost použití 4a-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranů obecného vzorce V, v nichž substituentem arylového zbytku, představovaným symbolem R_2 v obecném vzorci V, je atom vodíku nebo alkoxy-

Výhodnou skupinu látek podle vynálezu tvoří ty sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_1' znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku. Ještě výhodnější podskupinu sloučenin spadajících do shora zmíněné výhodné skupiny tvoří látky obecného vzorce II, ve kterém R_2 znamená hydroxylovou skupinu nebo methoxyskupinu. Zvlášť výhodnou skupinu tvoří sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_1' představuje atom vodíku.

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, isoheptylovou, 3-ethylhexylovou, 1,3,3-trimethylpentylovou a příbuzné skupiny.

Symbol R_1' v obecném vzorci II může rovněž představovat zbytek vzorce



ve kterém

n má hodnotu 1 nebo 2.

Typickou skupinou ve významu symbolu R_1' je skupina benzylová.

Pyridinové deriváty shora uvedeného obecného vzorce II 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:

skupina s 1 až 3 atomy uhlíku. Z těchto alkoxy skupin s 1 až 3 atomy uhlíku je výhodná methoxyskupina, 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

methyamin, jakož i arylaminy, zejména benzylamin. Takto vzniklé 2-methyl- a 2-benzylpyrindinové deriváty se totiž snadno převádějí na odpovídající pyrindiny nesubstituované v poloze 2.

Při přípravě 1,3-dioxo-4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinů obecného vzorce III reakcí ve smyslu shora uvedeného reakčního schématu se vychází 4-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyran a amin uvádějí do styku obvykle v ekvimolárních množstvích, i když, je-li to žádoucí, lze použít kteroukoli z reakčních složek k nadbytku. Reakci je možno uskutečnit v libovolném z řady obvykle používaných nereaktivních organických rozpouštědel, včetně aromatických rozpouštědel, jako jsou benzen, toluen, xylén, methoxybenzen a nitrobenzen, jakož i nearomatických rozpouštědel, jak jsou chloroform, dichlormethan, dimethylsulfoxid, nitromethan, aceton, tetrahydrofuran, dimethylformamid a dioxan. Reakce se obvykle provádějí 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 benzen a toluenu. Reakce mezi cyklickým anhydridem a aminem je normálně prakticky ukončena za 24 až 72 hodiny, další 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 báží, 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 obecného vzorce III, který není substituován v poloze 2, nebo alternativně je možno pyranový derivát podrobit reakci s primárním aminem a získat tak přímo 4-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 reakci s 4-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]pyranem poskytnou 2-substituované 1,3-dioxopyrindinové deriváty, z nichž se redukcí získají 2-substituované pyrindinové deriváty, jejichž substituent v poloze 2 je možno snadno odstranit za vzniku pyrindinových derivátů nesubstituovaných v poloze 2. 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 redukci na oxoskupinách v polohách 1 a 3 za vzniku farmakologicky užitečných pyrindinů obecného vzorce II. Je proto výhodné, aby skupinou navázanou v poloze 2 těchto 4-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 používaným k redukci oxoskupin v polohách 1 a 3. Ty skupiny, které jsou tak rezistentní při této redukci, je výhodné zavádět alkylací nebo acylací a následující redukci pyrindinových derivátů nesubstituovaných v poloze 2.

V následujícím přehledu jsou uvedeny reprezentativní 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindiny obecného vzorce III, které se běžně připravují přímo reakcí aminu s cyklickým anhydridem podle shora popsaného postupu a které se pak redukuji postupem popsaným dále na farmakologicky užitečné pyrindinové deriváty obecného vzorce II:

4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin,

4a-fenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin,

4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin,

4a-fenyl-2-fenylmethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin,

4a-(3-propoxyfenyl)-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin,

4a-(3-methoxyfenyl)-2-fenylmethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin,

4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin.

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 redukci je možno uskutečnit libovolným z řady obvyklých redukčních postupů známých v daném oboru. Tak například je možno 1,3-dioxo-pyrindinový derivát podrobit reakci s libovolným z velkého počtu redukčních činidel na bázi hydridů alkalických kovů, včetně lithiualuminiumhydridu, natriumborohydridu, lithium-tri-terc.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 rozpouštědla obvykle používaná při této reakci náleží 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 redukovaný 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.

Sloučeniny obecného vzorce II, které se snadno získávají redukcí 1-oxo- a 3-oxoskupiny v 4a-aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindinu obecného vzorce III shora popsaným postupem, zahrnují mimo jiné

4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-ethoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin,

4a-fenyl-2-ethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-isopropoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin,

4a-fenyl-2-isobutyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin a

4a-(3-methoxyfenyl)-2-(4-ethylhexyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin.

Je 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 oktahydropyrindinových 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 Fuji, J. Amer. Chem. Soc., 75, 3718 (1963).

Z výše uvedeného vyplývá, že důležité jsou rovněž následující 2-nesubstituované a 2-substituované pyrindinové deriváty obecného vzorce II:

- 4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin,
- 4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin,
- 4a-(3-ethoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin,
- 4a-(3-isopropoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin,
- 4a-fenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin,
- 4a-fenyl-2-ethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin,
- 4a-(3-methoxyfenyl)-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin a
- 4a-(3-methoxyfenyl-2-isopropyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin.

Dále je třeba zdůraznit, že určité 4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiny obecného vzorce II je možno podrobit ještě jiným modifikacím. Tak například může být výhodné připravit 4a-(3-methoxyfenyl)-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin a 3-methoxyskupinu 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 II 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 II s kyselinami spadají do rozsahu vynálezu. Konkrétně jde o netoxické, farmaceuticky upotřebitelné soli pyridinových bází obecného vzorce II s kyselinami. Tyto netoxické, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami se připravují reakcí 4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyridinu obecného vzorce II s organickou nebo anorganickou kyselinou. Mezi kyseliny obvykle používané k přípravě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin obecného vzorce II s kyselinami se používají 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 při-

pravě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí pyridinů obecného vzorce II 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 II 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 ethanou, 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 cis-4a-aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiny představují reprezentativní příklady sloučenin podle vynálezu:

- 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-pyridinumbromid.

Je třeba poznamenat, že sloučeniny obecného vzorce II 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 II, 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 stereoizomery známým způsobem. I v případě, že všechna užitečná farmakologická účinnost je soustředěna jen v jediném stereoisomeru, je racemát (směs d- a l-isomerů) stále ještě užitečný vzhledem k tomu, že jako svoji složku obsahuje farmakologicky účinný isomer.

Příprava 4a-aryloktahydropyridinů obecného vzorce II vyžaduje použití výchozích látek, z nichž mnohé nebyly dosud známy a dostupné. Při přípravě pyridinů obecného vzorce II se jako výchozí látky používají 4-aryl-tetrahydro-2,6-dioxocyklopenta[c]-pyrany. Tyto výchozí materiály se připravují z 2-arylcyklohexanonů, jako z 2-fenylcyklohexanonu a 2-(3-methoxyfenyl)cyklohexanonu. K přípravě dioxocyklopentapyranových derivátů se 2-arylcyklohexanon alkyluje v poloze 2 reakcí s alkyl-halogenacetá-

tem, 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-aminomethylcyklopentanu 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 alkylnatým, jako s mravenčanem ethylnatým, v přítomnosti kovového sodíku nebo draslíku. Formylcyklohexanonové deriváty se potom podrobí reakci s p-toluensulfonfylazidem, čímž dojde k náhradě 6-formylového zbytku diazoskupinou a k vzniku 2-aryl-2-alkoxykarbonylmethyl-6-diazocyklohexanonů, resp. 2-aryl-2-alkenyl-6-diazocyklohexanonů. 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 se hydrolýzou 2-aryl-2-alkoxykarbonylmethyl-1-methoxykarbonylcyklopentanu získá odpovídající 2-aryl-2-hydroxykarbonylmethyl-1-hydroxykarbonylcyklopentan a obdobně hydrolýzou 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 pyridinů obecného vzorce II.

Bylo zjištěno, že určité 4a-aryl-2-subst.-oktahydro-1H-2-pyridiny obecného vzorce II jsou užitečné při léčbě bolestivých stavů a v souhlase s tím je lze tedy použít jako analgetika u pacientů trpících bolestí a potřeby ošetření. Mimoto bylo zjištěno, že pyridinové deriváty obecného vzorce II vykazují vlastnosti jak agonistů, tak antagonistů analgetik a jsou proto schopny u savců vyvolat analgesii se současně značně sníženým výskytem náchyllosti k návyku (v důsledku své účinnosti jako antagonisty analgetik). Popisovaná schopnost sloučenin působit jak jako agonisty, tak jako antagonisty analgetik má tedy za následek snížení 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 II 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 II zkoumána na myších v bolestivých křečích. Při tomto testu se u myši vyvolají bolestivé křeče (svíjení) intraperitoneální injekcí kyseliny 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-pyridiniumchloridu 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 též 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 byl testován i 4a-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin. 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 98% 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 kryších 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 kryších odstraňujících škubnutí ocas z místa bolestivého podnětu byly pro jednotlivé sloučeniny obecného vzorce II 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 kryších (ED ₅₀)
6	hydrochlorid	5	≤80
7	—	0,4	0,2
8	hydrobromid	20	>80
9	hydrobromid	1,0	≤80

4a-Aryl-2-subst.-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridiny obecného vzorce II a jejich soli jsou proto užitečné k vyvolání 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 adiční sůl pyridinového derivátu s kyselinou, protože tato sůl se snadno zpracovává na léčivé formy vhodné k orálnímu podání. Tak například je možno jednu nebo několik farmakologicky účinných sloučenin obecného vzorce II, ať už ve formě volných bází, nebo ve formě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, zpracovávat na léčivé 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 léčivých forem lze uvést práškový škrob, sacharózu, celulózu, stearat hořečnatý, laktózu, síran vápenatý, benzoát sodný a podobná ředidla. Získané směsi je možno buď lisovat na tablety, nebo jimi plnit zasouvací 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 léčivých forem zahrnují propylenglykol, rostlinné oleje, jako olivový olej, jakož i různé organické estery, jako ethyloleát. 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-pyridinů obecného vzorce II nebo jejich solí, aplikované savci, jako člově-

ku, se může pohybovat v poměrně širokém rozmezí, přičemž je nutné, aby farmaceutický preparát obsahovat množství jedné nebo několika účinných složek podle vynálezu potřebné k dosažení vhodného dávkování. Tato vhodná dávka závisí na žádaném terapeutickém 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-ethoxykarbonylmethylcyklohexanonu 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 vylíje do 1000 ml vody s ledem, etherická vrstva se oddělí, vodná vrstva se přidávkem 1N kyseliny 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 C₁₇H₂₀O₄

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 77,0 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 okyslí 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 °C 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-toluensulfonfylazidu 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-6-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 uhličitanu 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 vře při 160 až 190 °C/2,7 Pa.

Analýza: pro C₁₇H₂₂O₄

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 C₁₈H₂₄O₅

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-methoxykarbonylcyklopentanon o teplotě varu 113 až 115 °C/13 Pa.

Analýza: pro C₁₆H₂₀O₂

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 okyselí přidávkem 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 teplotě 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 cy-

klizuje 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 překrystalování z diethyletheru 4a-(3-methoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyridin 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-pyridin 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 suspenzi 5,8 g lithiualuminiumhydridu ve 150 ml tetrahydrofuranu se za míchání přikape během 90 minut roztok 18 g 4a-fenyl-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyridinu ve 200 ml tetrahydrofuranu. Po skončení 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 50 ml ethylacetátu a potom se k ní přidá 100 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 v 500 ml diethyletheru, etherický roztok se promyje vodou a po vysušení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Získá se 15 g 4a-fenyl-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin. M^+e 291 (molekulární signál), 213 (—77, fenyl) a 200 (—91, benzyl).

Příklad 2

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se redukcí 4a-(3-methoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyridinu reakcí s lithiualuminiumhydridem získá 4a-(3-methoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin. Výtěžek produktu činí 97 %.

Příklad 3

K roztoku 21 g 4a-fenyl-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu ve 172 ml ethanolu se za míchání v jediné dávce přidá 7 g 5% paládía na uhlí. Reakční směs se 3 hodiny míchá za zahřívání na 60 °C v atmosféře vodíku za tlaku 0,413 MPa, pak se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 13,3 g olejovitého produktu, který destilací poskytne 4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin.

Příklad 4

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se v přítomnosti paládía na uhlí hydrogenuje 4a-(3-methoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin. Získá se 4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridin o teplotě varu 145 až 160° Celsia/7 Pa. Výtěžek činí 66 %.

Příklad 5

Roztok 8,4 g 4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu v 60 ml ledové kyseliny octové a 60 ml 48% vodného bromovodíku se 15 hodin za míchání zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se k reakční

směsi přidá 100 g ledu a pH výsledného vodného roztoku se přidavkem koncentrovaného vodného roztoku hydroxidu sodného upraví na hodnotu 10,2. Zásaditá reakční směs se extrahuje 400 ml směsi 3 dílů n-butanolu a 1 dílu benzenu, extrakt se oddělí, několikrát se promyje vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový pevný zbytek poskytne po krystalizaci z ethylacetátu 4,2 g 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a-5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu o teplotě tání 180 až 181 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{19}NO$

vypočteno:

77,38 % C, 8,81 % H, 6,45 % N;

nalezeno:

77,56 % C, 8,84 % H, 6,24 % N.

Příklad 6

Roztok 1,76 ml kapalného methylaminu v 75 ml toluenu se v chladiči 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 něho tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí ve na teplotu místnosti a zahustí se za snížení 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.

Redukcí 8,2 g 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyridinu reakcí s lithiualuminiumhydridem za použití postupu popsaného v příkladu 1 se získá 4,6 g 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyridinu o teplotě varu 133 až 138° Celsia/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-

-pyrindiniumchlorid 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 7

Roztok 1,6 g 4a-[3-methoxyfenyl]-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu 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-pyrindin o teplotě tání 151 až 153 °C. Výtěžek činí 54 %.

Analýza: pro $C_{15}H_{21}NO$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 8

Roztok 2,0 g 4a-[3-methoxyfenyl]-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu 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 směsí 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 g 4a-[3-hydroxyfenyl]-2-n-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu ve formě oleje. Olejovitý produkt se rozpustí v diethyletheru a přidá se k roztoku plynného bromovodíku v diethyletheru, přičemž vykristaluje 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-pyrindiniumbromidu o teplotě tání 235 až 236 °C.

Analýza: pro $C_{15}H_{26}NOBr$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příklad 9

Za použití postupu popsaného v příkladu 8 se 4a-[3-methoxyfenyl]-2-n-pentyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin 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-pyrindin, který se pak převede na odpovídající hydrobromid o teplotě tání 171 až 173 °C. Výtěžek činí 42 %.

Analýza: pro $C_{20}H_{30}NOBr$

vypočteno:

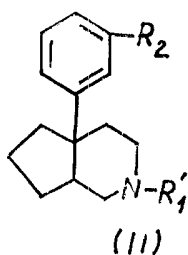
61,95 % C, 8,21 % H, 3,80 % N;

nalezeno:

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

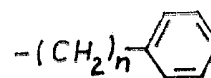
PŘEDMĚT / VNÁLEZU

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



ve kterém

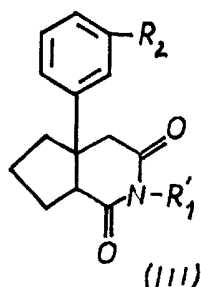
R_1' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



kde

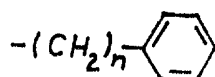
n má hodnotu 1 nebo 2, a

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



ve kterém

R_1' a R_2 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s redukčním činidlem, jako s hydridem alkalického kovu nebo zinkem a kyselinou octovou, nebo se podrobí katalytické hydrogenaci, v nereaktivním organickém rozpouštědle při teplotě 20 až 100 °C, získaná sloučenina obecného vzorce II se popřípadě podrobí štěpení, a to v případě, že R_1' znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, působením esteru kyseliny halogenmravenčí a vodné báze, a v případě, že R_1' znamená zbytek vzorce



kde n má shora uvedený význam, katalytickou hydrogenací, za vzniku sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_1' znamená atom vodíku, a výsledné sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_2 znamená alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, se popřípadě deetherifikují působením bromovodíku a kyseliny octové, za vzniku sloučenin obecného vzorce II, ve kterém R_2 představuje hydroxylovou skupinu.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-methoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-methoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin redukuje lithiualuminiumhydridem.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-fenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-fenyl-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin redukuje lithiualuminiumhydridem s následujícím štěpením paládiem na uhlí.

4. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-methoxyfenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin redukuje lithiualuminiumhydridem s následujícím štěpením paládiem na uhlí.

5. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-hydroxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4-(3-methoxyfenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindin deetherifikuje vodným bromovodíkem v ledové kyselině octové.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1H-2-pyrindinu, vyznačující se tím, že se 4a-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-oktahydro-1,3-dioxo-1H-2-pyrindin redukuje lithiualuminiumhydridem.

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