

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 141 156

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

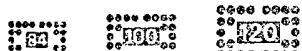
Int. Cl. 3

(11)	141 156	(44)	16.04.80	3(51)	C 07 D 221/04
(21)	AP C 07 D / 210 204	(22)	27.12.78		
(31)	V.St.A. 864 899	(32)	27.12.77	(33)	US

- 
- (71) siehe (73)
- (72) Zimmermann, Dennis M., US
- (73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, US
- (74) Patentanwaltsbüro Berlin, 113 Berlin, Frankfurter Allee 286
- 
- (54) Verfahren zur Herstellung von 4a-Aryl-octahydro-1H-2-pyrindinen

---

(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von trans-4a-Aryl-2-substituierte-octahydro-1H-2-pyrindin, die mit hohen pharmakologischen Eigenschaften für schmerzlindernde Arzneimittel, wie beispielsweise Analgetika, eingesetzt werden können. Das Wesen der Erfindung besteht darin, daß man beispielsweise eine Lösung von trans-4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin umsetzt.



210204 -1-

Anwendungsgebiet der Erfindung:

In den letzten Jahren ist viel Mühe auf die Synthese von Arzneimitteln verwendet worden, die Schmerzen zu lindern oder zu beheben vermögen, d. h. also von Analgetika. Mehrere der derzeit verfügbaren Analgetika zeigen verschiedene unerwünschte Nebenwirkungen, die häufig bei fortgesetztem Gebrauch auftreten, weshalb ihre Anwendung Einschränkungen erfahren hat. Zu derartigen Nebenwirkungen gehören Süchtigkeit und Allergie. Beispielhaft für neue Analgetika, die erst in jüngerer Zeit entwickelt worden sind, sind die Decahydroisochinoline, insbesondere die 4a-Aryl-trans-decahydroisochinoline nach BE-PS 802 557.

Charakteristik der bekannten techn. Lösungen:

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung einer Gruppe von trans-4a-Aryl-2-substituierte-octahydro-1H-2-pyrindinen. Diese Verbindungen stehen in einer gewissen strukturellen Verwandtschaft mit den oben erwähnten Isochinolinderivaten, doch sind die Verbindungen der weiter unten angegebenen Formel (I) bisher noch nicht synthetisch zugänglich. Einfache unsubstituierte Pyrindinanaloga sind aus der Literatur bekannt. Beispielsweise haben Volodina et al. bestimmte Octahydro-2-pyrindine hergestellt, von denen jedoch keines in 4a-Stellung substituiert ist. Dokl. Akad. Nauk USSR 173(2), 342-5 (1967) vgl. C.A. Bd. 67, 6034 (1967). Auch Prochazka et al. haben ein trans-Octahydro-2-pyrindin ohne einen 4a-Substituenten hergestellt (Coll. Czech. Chem. Commun., 31(9), 3824-8 (1966), vgl. C.A. Bd. 65, 13651 (1966)). Kürzlich hat Zimmerman cis-4a-Aryl-2-substituierte-octahydro-1H-2-pyrindine hergestellt, die Analgetika darstellen und der BE-PS 860 314 zu entnehmen sind.

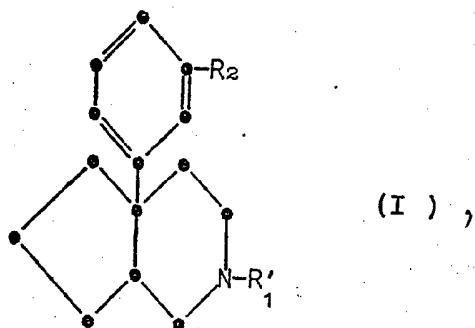
Ziel der Erfindung:

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden trans-4a-Phenyl- und substituiertes-phenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindine, die bisher weder bekannt noch zugänglich waren und für ihre Herstellung geeignete Zwischenprodukte erhalten.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

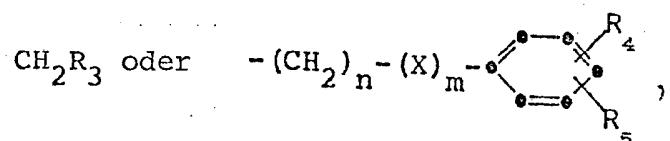
Die erfindungsgemäß erhältlichen neuen bicyclischen Verbindungen sind Octahydro-1H-2-pyrindine, die auch als Hexahydro-1H-cyclopenta/c/pyridine bezeichnet werden können.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der trans-Verbindungen der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

$R'_1$  Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe



worin

$R_3$  für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Furyl- oder Tetrahydrofurylgruppe steht,

$R_4$  und  $R_5$  für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen stehen,

n den Wert 0, 1, 2 oder 3 und

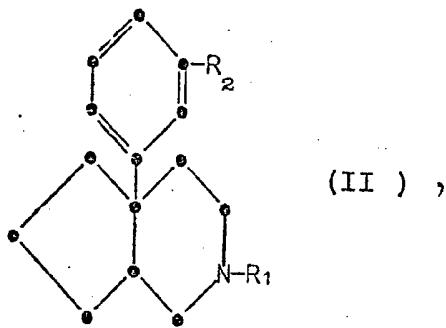
m den Wert 0 oder 1 hat,

wobei jedoch n für 1, 2 oder 3 steht,  
wenn m 0 ist, und

X für CO, CHOH, CH=CH, S oder O steht,  
wobei es jedoch eine der anderen Be-  
deutungen als Schwefel oder Sauerstoff  
hat, wenn n 0 ist,

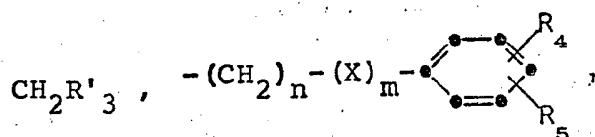
R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxy-  
gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine  
Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

und der pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze  
dieser Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß  
eine Verbindung der allgemeinen Formel

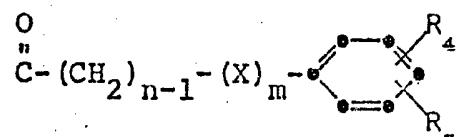


worin

R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Koh-  
lenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



$\text{C}^{\text{O}}-\text{C}^{\text{O}}_{\text{1}}-\text{C}_7\text{-Alkyl}, \text{CR}'_3$  oder



bedeutet, worin

$\text{R}'_3$  für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Furyl- oder Tetrahydrofurylgruppe steht,

$\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  für Wasserstoff, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen stehen,

$n$  den Wert 0, 1, 2 oder 3 und

$m$  den Wert 0 oder 1 hat,

wobei jedoch  $n$  nicht 0 ist, wenn  $m$  0 ist, und

$\text{X}$  für CO, CHO<sub>2</sub>, CH=CH, S oder O steht, wobei es jedoch eine andere Bedeutung als Schwefel oder Sauerstoff hat, wenn  $n$  den Wert 0 hat und

$\text{R}_2$  die oben angegebenen Bedeutungen hat,

mit Wasserstoff und Platinoxid behandelt wird, worauf, wenn  $\text{R}_1$  Wasserstoff bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der Formel (I), worin  $\text{R}'_1$  die oben angegebene Bedeutung hat, alkyliert wird, das gegebenenfalls, wenn  $\text{R}_2$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine Ester-spaltung zur Bildung einer Verbindung der Formel (I), worin

$R_2$  eine Hydroxylgruppe bedeutet, durchgeführt, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel (I), worin  $R_2$  eine Hydroxylgruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der Formel (I), worin  $R_2$  eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, acyliert wird und daß gegebenenfalls in an sich bekannter Weise die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der erhaltenen Verbindungen ausgebildet werden.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I) sind solche, für die  $R'_1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe  $CH_2R_3$ , worin  $R_3$  für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet. Innerhalb dieser letztgenannten Gruppe noch stärker bevorzugte Verbindungen sind solche, in deren Formel (I)  $R_2$  eine Hydroxyl- oder Methoxygruppe bedeutet. Eine besonders bevorzugte Gruppe von Zwischenprodukten sind solche der Formel (I), worin  $R'_1$  Wasserstoff bedeutet.

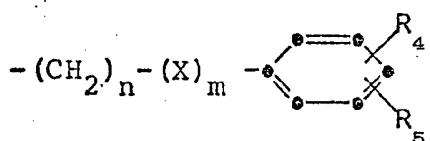
Der hierin verwendete Ausdruck "Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen" bezieht sich sowohl auf geradketige als auch auf verzweigtkettige Gruppen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen. Zu Beispielen für solche Alkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen gehören Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Isobutyl, Pentyl, 3-Methylpentyl, 1,2-Dimethylpentyl, 2-Methylbutyl, 3-Ethylpentyl, n-Octyl, 2-Methylheptyl, Isoheptyl, 3-Ethylhexyl und 1,3,3-Trimethylpentyl.

Die Angabe " $CH_2R_3$ , worin  $R_3$  für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen steht", bezieht sich auf geradketige und verzweigtkettige Alkenylgruppen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Allyl, 3-Butenyl,

**2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 3-Isohexenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 4-Hexenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 3-Octenyl, 2-Isooctenyl, 2-Isopropyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 5-Heptenyl, 6-Octenyl und 2-Methyl-3-heptenyl.**

Zur Definition von  $R'_1$  in Formel (I) gehört auch die Gruppe der Formel  $CH_2R_3$ , worin  $R_3$  für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht. Beispiele hierfür sind Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl und Cyclohexylmethyl.  $R'_1$  kann außerdem auch eine 2-Tetrahydrofurylmethyl-, 3-Tetrahydrofurylmethyl- oder 3-Furylmethylgruppe sein.

In Formel (I) kann  $R'$ , auch eine Gruppe der Formel



sein, worin

n den Wert 0, 1, 2 oder 3 und

m den Wert 0 oder 1 hat,

wobei, wenn  $m$  den Wert 0 hat,  $n$  einen anderen Wert als 0 hat,

X CO, CHO<sub>n</sub>, CH=CH, S oder O bedeutet, wobei es, wenn n den Wert 0 hat, eine andere Bedeutung als S oder O hat, und

$R_4$  und  $R_5$  Wasserstoff, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogenen bedeuten.

Hierbei bezieht sich die Angabe "Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen" u.a. auf Methyl, Ethyl und Propyl. "Halogen" kann Fluor, Chlor, Brom und Iod sein. Beispiele für R'<sub>1</sub>-Gruppen dieser Teilformel sind Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 3-Methylbenzyl, 4-Chlorbenzyl, 2,4-Dibrombenzyl, 2-(2-Methyl-5-ethylphenyl)ethyl, 3-(4-Isopropylphenyl)propyl, Benzoylmethyl, Benzoylethyl, 4-Iodbenzoylmethyl, 2-Methyl-4-chlorbenzoylmethyl, 2-Phenyl-2-hydroxyethyl, 3-Phenyl-3-hydroxypropyl, 2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl, Phenoxyethyl, 3,5-Diethylphenoxyethyl, 3-Phenylthiopropyl, 2-Methylphenylthiomethyl, 3,5-Dichlorphenylthiomethyl und 3-Chlor-5-bromphenylthiomethyl.

Wenn R'<sub>1</sub> in Formel (I) Wasserstoff bedeutet, kann die unsubstituierte 2-Stellung außerdem acyliert und reduziert (entweder wenn die Delta<sup>1,7a</sup>-Bindung reduziert ist oder gesondert mit Zn/Essigsäure oder durch katalytische Hydrierung) oder alkyliert werden (insbesondere zur Erzielung der Gruppe, wo R'<sub>1</sub> CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub> bedeutet, worin R<sub>3</sub> für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen steht).

Zu Verbindungen der Formel (I), die somit durch Reduktion der Delta<sup>1,7a</sup>-Bindung eines in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindins der Formel (II) nach den oben beschriebenen Arbeitsweisen leicht zugänglich sind, gehören:

4a-Phenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-Methoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-Ethoxyphenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-Phenyl-2-ethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-Isopropoxyphenyl)-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-Phenyl-2-isobutyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-Methoxyphenyl)-2-(4-ethylhexyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin und

4a-(3-Ethoxyphenyl)-2-(3-chlorbenzyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin.

Sehr wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung aller Pyrindinderivate der Formel (I) sind, wie bereits erwähnt, die in 2-Stellung unsubstituierten Pyrindinderivate, in deren Formel R' <sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet. Derartige Verbindungen können in 2-Stellung leicht alkyliert oder acyliert werden, wodurch pharmakologisch wirksame Octahydriopyrindine der Formel (I) oder im Falle der n-acylierten Derivate Zwischenprodukte erhalten werden, die sich leicht in die wirksamen Analgetika der Formel (I) überführen lassen. Deshalb ist es häufig zweckmäßig, 4a-Aryl-2-substituierte-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindine nach dem oben beschriebenen Verfahren herzustellen, deren 2-Substituent sich leicht unter Bildung der entsprechenden in 2-Stellung unsubstituierten Octahydriopyrindinderivate abspalten lässt. Die N-Methyl- und N-Benzylgruppen lassen sich leicht unter Bildung der entsprechenden in 2-Stellung unsubstituierten Pyrindinderivate abspalten. Die 2-Methylpyrindinderivate können mit einem Halogenameisensäureester, wie Phenylchlorformiat oder Ethylchlorformiat, zu dem entsprechenden Carbamat an der 2-Stellung des Pyridins umgesetzt werden. Ein solches Carbamat wird dann mit einer

wäßrigen Base, wie Natriumhydroxid, zur Abspaltung der 2-Carbamatgruppe umgesetzt, wodurch das entsprechende in 2-Stellung unsubstituierte Pyridinderivat erhalten wird. Ein derartiges Verfahren zur Abspaltung einer N-Methylgruppe ist von Abel-Monen und Portogheze in J. Med. Chem., 15, 208 (1972) beschrieben.

Die oben erwähnten 4a-Aryl-2-benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyridine lassen sich durch einfache Entbenzylierung in die entsprechenden in 2-Stellung unsubstituierten Pyridinderivate überführen. Die Entbenzylierung kann durch katalytische Hydrierung unter Verwendung eines Katalysators, wie 5 % Palladium auf Kohle, erfolgen. Entbenzylierungsreaktionen dieser Art werden allgemein zur Herstellung von sekundären Aminen angewandt und sind im einzelnen von Hartung und Simonoff in Org. Reactions, 7, 277 (1953), und von Loenard und Fuji in J. Amer. Chem. Soc., 85, 3719 (1963) beschrieben.

Die im folgenden als Beispiele aufgeführten in 2-Stellung unsubstituierten Pyridinderivate der Formel (I), worin R' Wasserstoff bedeutet, sind gleichfalls wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung der Pyridine der Formel (I).

4a-Phenyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyridin,

4a-(3-Methoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyridin,

4a-(3-Ethoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyridin und

4a-(3-Isopropoxypheyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyridin.

Die so erhaltenen in 2-Stellung unsubstituierten 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindine können nach üblichen Verfahren zu pharmakologisch wirksamen, in 2-Stellung substituierten Pyridinderivaten alkyliert oder zu Zwischenprodukten acyliert werden, die sich ohne weiteres in wirksame Analgetika überführen lassen. Beispielsweise kann 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin in 2-Stellung durch Umsetzung mit praktisch jedem reaktionsfähigen Derivat einer Alkylgruppe alkyliert werden. Alkylierungsmittel dieser Art sind Verbindungen der Formel  $R'_1-Z$ , worin  $R'_1$  die oben angegebene Bedeutung hat und Z eine beliebige der Gruppen sein kann, die üblicherweise als austretende Gruppen bezeichnet werden. Zu allgemein als leicht austretende Gruppen gerechneten Gruppen gehören die Halogene, insbesondere Chlor, Brom und Iod, die para-Toluolsulfonyl- oder Tosylgruppe, die Phenylsulfonylgruppe, die Methansulfonyl- oder Mesylgruppe, die para-Bromphenylsulfonyl- oder Brosylgruppe und die Azidogruppe. Immer dann, wenn hierin auf ein Alkylierungsmittel der Formel  $R'_1-Z$  verwiesen wird, dann soll dies einschließen, daß der Alkylanteil dieses Alkylierungsmittels auch substituiert sein kann, beispielsweise durch ungesättigte Aryl- und Cycloalkylgruppen. Der Ausdruck "Alkylierungsmittel der Formel  $R'_1-Z$ " umfaßt somit beispielsweise Methylchlorid, Ethylbromid, 5-Methylheptyltosylat, Allylbromid, 4-Hexenyliodid, 3-Ethyl-4-pentenylbrosylat, Cyclopropylmethylchlorid, Cyclobutylmethyliodid, Cyclohexylmethylmesylat, 3-Tetrahydrofurylmethylbromid, 2-Furymethylazid, 2-Phenylethylchlorid, 3-Benzoylpropylbromid, 2-(3-Chlorphenylthio)ethylazid, Phenoxyethylbromid und 3-Isopropylphenylthiomethylbromid.

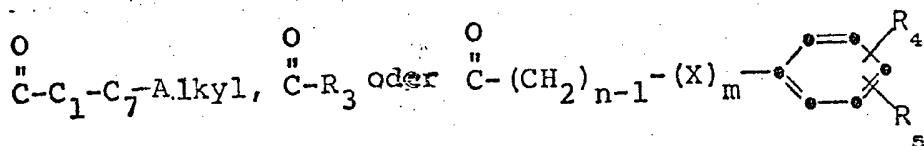
Durch Umsetzung eines 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindins mit einem Alkylierungsmittel wird somit das

entsprechende in 2-Stellung substituierte 4a-Aryl-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin erhalten.  
Eine solche Alkylierungsreaktion ist allgemein anwend-  
bar und kann durch Umsetzung des entsprechenden 4a-Aryl-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindins mit dem geeig-  
neten Alkylierungsmittel vorzugsweise in einem nicht  
reaktionsfähigen organischen Lösungsmittel erfolgen.  
Das Alkylierungsmittel wird in der Regel im Überschuß,  
beispielsweise in einem molaren Überschuß von etwa 0,5  
bis 2,0 Mol im Verhältnis zu dem Pyrindinderivat, ein-  
gesetzt. Für die Umsetzung gewöhnlich verwendete, nicht  
reaktionsfähige organische Lösungsmittel sind beispiels-  
weise Ether, wie Diethylether, Dioxan und Tetrahydro-  
furan, sowie Benzol, Dichlormethan, Dimethylformamid,  
Dimethylsulfoxid, Nitromethan und Hexamethylphosphor-  
triamid. Bei der Alkylierungsreaktion wird vorzugsweise  
eine Base mitverwendet, die als Säureakzeptor dient, da  
bei der Umsetzung des Pyrindinderivats mit dem Alkylie-  
rungsmittel im allgemeinen eine Säure, wie Salzsäure  
oder para-Toluolsulfonsäure, gebildet wird, die eine  
Bindung von nichtumgesetztem 2-Pyrindinderivat als Salz  
bewirken kann. Zu bei solchen Reaktionen üblicherweise  
als Säureakzeptoren verwendeten Basen gehören Natrium-  
bicarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Triethyl-  
amin und Pyridin. In der Regel wird etwa 1 Äquivalent  
Base eingesetzt, doch können, wenn erwünscht, auch  
überschüssige Mengen mitverwendet werden. Die Alkylie-  
rungsreaktion wird üblicherweise bei erhöhter Temperatur  
im Bereich von 50 bis 200 °C durchgeführt, und bei die-  
sen Temperaturen ist die Umsetzung innerhalb von 1 bis  
10 Stunden in den meisten Fällen vollständig abgelaufen;  
längere Reaktionszeiten sind jedoch nicht nachteilig und

können, wenn erwünscht, angewandt werden. Das Produkt kann einfach durch Zugabe von Wasser zu dem Reaktionsgemisch und anschließende Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Ethylacetat, Dichlormethan, Diethylether oder Chloroform gewonnen werden. Nach Entfernung des Lösungsmittels, beispielsweise durch Eindampfen unter verminderter Druck, wird aus einem derartigen Extrakt das gebildete in 2-Stellung substituierte 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin erhalten, das bei Zimmertemperatur als Öl oder Feststoff vorliegt. Falls erwünscht, kann dieses Produkt nach üblichen Arbeitsweisen weiter gereinigt werden, beispielsweise durch Chromatographieren, Kristallisieren, Destillieren oder auch durch Überführung des Pyrindinprodukts in ein Säureadditionssalz durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure. Solche Salze sind hochkristalline Feststoffe und lassen sich ohne weiteres umkristallisieren, wodurch feste Salze hoher Reinheit erhalten werden. Falls erwünscht können solche Salze dann mit einer Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, umgesetzt werden, wodurch Spaltung des Salzes unter Bildung des gereinigten in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindins in Form der freien Base erfolgt.

Die in 2-Stellung unsubstituierten Pyridinderivate, nämlich die 4a-Aryl-octahydro-1H-2-pyrindine, können, wie bereits erwähnt, in die in 2-Stellung substituierten Pyridinderivate übergeführt werden, die entweder selbst pharmakologisch wirksame Mittel sind oder ohne weiteres in solche übergeführt werden können. Beispielsweise führt

die Umsetzung eines 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindins mit einem Alkylierungsmittel, wie 2-Benzoyl-ethyliodid, zu 4a-Aryl-2-(2-benzoylethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin, einem wirksamen Analgetikum. Falls erwünscht kann diese Verbindung an der Benzoylcarbonylgruppe reduziert werden, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid, wodurch das entsprechende 4a-Aryl-2-(3-hydroxy-3-phenyl)-propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin, ebenfalls ein wirksames analgetisches Mittel, gebildet wird. Außerdem kann ein in 2-Stellung unsubstituiertes Pyridinderivat mit einem beliebigen Acylierungsmittel unter Bildung des entsprechenden N-acylierten Pyridinderivats umgesetzt werden, einer Verbindung der Formel (I), worin R'1 der Formel



entspricht. Bei der Reduktion der Carbonylgruppe dieser N-acylierten Pyridine entstehen in 2-Stellung substituierte Pyridindervate der Formel (I), die wirksame Analgetika sind. Beispiele für üblicherweise verwendete Acylierungsmittel sind Acetylchlorid, Pentanoylchlorid, 4-Hexenoylchlorid, Cyclobutylformylbromid, 2-(Tetrahydrofuryl)formylchlorid, Benzoylbromid, Phenoxyacetyl iodid, 3,4-Dimethylphenylacetylchlorid, 3-(2-Fluorphenyl)propionylchlorid, Phenylthioacetylchlorid, 4-Phenyl-3-butenoylchlorid, Acetanhydrid und Hexansäureanhydrid.

Die Acylierung des in 2-Stellung unsubstituierten Pyrindinderivats mit einem Acylierungsmittel, zum Beispiel einem der vorstehend genannten, wird durch Umsetzung von etwa äquimolaren Mengen des Pyrindinderivats und des Acylierungsmittels in einem nichtreaktionsfähigen organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Ethanol oder Tetrahydrofuran durchgeführt. Bei der Umsetzung wird gewöhnlich eine Base, wie Natriumbicarbonat, Kaliumcarbonat oder Propylenoxid, als Säureakzeptor mitverwendet. Die Umsetzung wird am besten bei einer Temperatur von -20 bis 30 °C durchgeführt und ist im allgemeinen innerhalb von 1 bis 8 Stunden vollständig abgelaufen. Das Produkt, beispielsweise ein 2-acyliertes 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin, lässt sich einfach durch Entfernung des Reaktionslösungsmittels durch Verdampfen isolieren. Das in dieser Weise gebildete Produkt wird üblicherweise nicht weiter gereinigt, sondern sofort zu einem in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin der Formel (I) reduziert. Eine solche Reduktion der N-Acylcarbonylgruppe kann durch Umsetzung des acylierten Pyrindinderivats mit einem Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid, oder durch katalytische Hydrierung oder nach Reduktion der Delta<sup>1,7a</sup>-Bindung mit Platinioxid und Wasserstoff bewirkt werden.

Wie ohne weiteres ersichtlich, können auch noch andere Modifikationen an bestimmten in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindinen der Formel (I) vorgenommen werden. Während beispielsweise eine 4a-Arylpyrindinverbindung mit einer 3-Hydroxyphenylgruppe als Arylgruppe ausgehend von einem 2-(3-Hydroxyphenyl)-2-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexanon hergestellt und dann nach einem der oben beschriebenen Verfahren modifiziert werden kann, kann es vorzuziehen sein, ein in 2-Stellung substituiertes 4a-(3-Methoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin herzustellen und dann die 3-Methoxygruppe des 4a-Arylsubstituenten in eine Hydroxylgruppe überzuführen. Diese Umwandlung lässt sich leicht durch Umsetzung eines 4a-(3-Methoxyphenyl)-pyrindinderivats mit Bromwasserstoff in Essigsäure erzielen. Hierbei handelt es sich um eine allgemein anwendbare Reaktion für die Überführung einer Methoxyphenylgruppe in eine Hydroxyphenylgruppe. Die Hydroxylgruppe eines derartigen 4a-(3-Hydroxyphenyl)pyrindins kann, wenn erwünscht, mit üblichen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkanoylacylierungsmitteln, wie Acetylchlorid oder Propionsäureanhydrid unter Bildung des entsprechenden 4a-(3-Alkanoyloxyphenyl)pyrindinderivats acyliert werden.

Die in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-octahydro-1H-2-pyrindinderivate der Formel (I) können, wie bereits erwähnt, mit einer organischen oder anorganischen Säure zu kristallinen Salzen umgesetzt werden, die durch Kristallisation gereinigt und dann durch Behandlung mit einer Base, wie Natriumhydroxid, wieder in die freien Pyrindinbasen übergeführt werden. Im Rahmen der Erfindung können insbesondere die nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionsalze der beschriebenen Pyrindinbasen hergestellt werden. Diese nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze werden durch Umsetzung eines in 2-Stellung

substituierten 4a-Aryl-octahydro-1H-2-pyrindins der Formel (I) mit einer organischen oder anorganischen Säure hergestellt. Üblicherweise zur Herstellung der pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Formel (I) verwendete Säuren sind zum Beispiel die Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Iodwasserstoff sowie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, phosphorige Säure und salpetrige Säure. Zur Herstellung pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze der Pyridine der Formel (I) üblicherweise verwendete organische Säuren sind beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, p-Toluolsulfonsäure, Chloressigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Palmitinsäure, Stearinäure und Benzoësäure. Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Formel (I) können zweckmässigerweise einfach durch Lösen eines in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-octahydro-1H-2-pyrindinderivats in einem Lösungsmittel, wie Diethylether, Ethylacetat, Aceton oder Ethanol und Zufügung einer äquivalenten Menge oder eines Überschusses der gewählten Säure zu der Lösung hergestellt werden. Das so gebildete Salz kristallisiert normalerweise aus der Lösung aus und kann durch Filtrieren gewonnen werden, wodurch es zur Verwendung als pharmazeutisches Mittel gebrauchsfertig ist, oder es kann durch Umkristallisieren aus üblichen Lösungsmitteln wie Aceton und Methanol weiter gereinigt werden.

Im folgenden sind beispielhafte in 2-Stellung substituierte trans-4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindine der Formel (I) aufgeführt:

4a-Phenyl-2-(3-ethylpentyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-Methoxyphenyl)-2-(n-octyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumbromid,

4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-(2-propenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-Propoxyphenyl)-2-(2,3-dimethyl-4-hexenyl)-2,3,4-  
4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindine,

4a-Phenyl-2-(5-heptenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumacetat,

4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-cyclopentylmethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumoxalat,

4a-(3-Ethoxyphenyl)-2-(2-tetrahydrofurylmethyl)-2,3,4,4a,5-  
6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-Phenyl-2-(2-phenoxyethyl)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-  
1H-2-pyrindin,

4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-(2-methylphenoxyethyl)-2,3,4,4a-  
5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumsuccinat,

4a-(3-Methoxyphenyl)-2-(3,5-dichlorbenzoylmethyl)-2,3,4-  
4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-Ethoxyphenyl)-2-/3-(3-methyl-4-bromphenyl)-3-hydroxy/propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumiodid,

4a-Phenyl-2-/3-(2-ethyl-6-methylphenylthio)-propyl-  
2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumperchlorat,

4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-/2-(3,4-dibromphenyl)-2-hydroxy/-ethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-Phenyl-2-(3-phenylthio)propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-pyrindiniumcitrat,

4a-Phenyl-2-/3-(2-isopropylphenyl)propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniummaleat,

4a-(3-Ethoxyphenyl)-2-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-2,3,4,4a-5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumphosphat,

4a-Phenyl-2-/2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxyethyl-2,3,4,4a,5-6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniummethansulfonat,

4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-/3-(2-chlor-3-bromphenyl)-3-hydroxypropyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-(3-Propoxyphenyl)-2-(2-ethylbenzoylethyl)-2,3,4,4a,5,6-7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumchlorid,

4a-(3-Ethoxyphenyl)-2-/3-(2-chlorphenylthio)propyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin,

4a-Phenyl-2-/3-(2-ethyl-5-bromphenyl)-propyl-2,3,4,4a-5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin und

4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-/2-(3,5-diethylphenoxy)ethyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumstearat.

Die Verbindungen der Formel (I) haben, wie ersichtlich, zwei Asymmetriezentren, nämlich die 4a-Stellung und die 7a-Stellung. Im Rahmen der Erfindung liegt sowohl die Herstellung der getrennten Isomeren als auch die der racemischen Gemische dieser Isomeren, die pharmazeutisch als analgetische Agonisten oder Antagonisten geeignet sind. Doch sind nur die trans-Isomeren der Formel (I) beabsichtigt, nämlich solche, wo die 4a-Arylgruppe auf der Seite der Molekülebene angeordnet ist, die dem 7a-Wasserstoffatom entgegengesetzt ist. Erfindungsgemäß werden somit die

pharmakologisch wirksamen einzelnen optisch aktiven trans-Isomeren sowie die racemischen Gemische von trans-Isomeren hergestellt. Ein derartiges Racem paar von trans-Octahydropyrindinen kann nach allgemein bekannten Arbeitsweisen in seine darin enthaltenen Stereoisomeren aufgetrennt werden. In den Fällen, in denen die gesamte nutzbare pharmakologische Wirksamkeit einem Stereoisomeren zukommt, ist das dl-Racemat immer noch sehr gut brauchbar, da es als Bestandteil das pharmakologisch wirksame Isomere enthält.

Das Verfahren zur Herstellung der 4a,7a-trans-Isomeren der Formel (I) umfaßt die katalytische Hydrierung eines 4a-Aryl-hexahydropyrindins der Formel (II), insbesondere eines Pyridins mit einer Doppelbindung in 1,7a-Stellung. Eine solche Hydrierung wird im allgemeinen durch Umsetzung eines 4a-Aryl-2-alkyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyridins mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Platinoxid, bewirkt. Die Hydrierung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, durchgeführt und ist meist in 1 bis 8 Stunden vollständig bei etwa 25 °C unter einem Wasserstoffdruck von etwa  $2,74 \times 10^6$  bis  $5,48 \times 10^6$  dyn/cm<sup>2</sup> gearbeitet wird. Die Hydrierung führt zu einer Mischung des 1,7a-trans-Isomeren und 1,7a-cis-Isomeren, wobei jedoch das trans-Isomere im allgemeinen überwiegt. Die Trennung der Isomeren läßt sich leicht durch Salzbildung und Kristallisation erreichen. Das racemische Gemisch von Octahydropyrindinen kann beispielweise in das Picrat oder Maleat übergeführt werden, wobei das cis-Racemat normalerweise zuerst aus dem Lösungsmittel, z.B. Diethylether oder Diisopropylether, auskristallisiert und deshalb durch Filtrieren von dem trans-Racemat abgetrennt werden kann. Das trans-Racemat kann dann aus dem Filtrat gewonnen und durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Für die Herstellung der 4a-Aryl-octahydropyrindine der Formel (I) sind Ausgangsmaterialien erforderlich, von denen viele bisher unbekannt und nicht ohne weiteres erhältlich sind. So erfordert beispielsweise das oben beschriebene bevorzugte Verfahren zur Herstellung von in 2-Stellung substituierten trans-4a-Aryl-octahydro-1H-2-pyrindinen die entsprechenden in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindine, d.h.  $\Delta^{1,7a}$ -Hexahydropyrindine. Diese Verbindungen können durch Kondensation von Phenyllithium oder eines in 3-Stellung substituierten Phenyllithiums mit einem 1-Alkyl-4-piperidon zu dem entsprechenden 1-Alkyl-4-phenyl- oder substituierten -phenyl-4-hydroxypiperidin hergestellt werden. Dehydrierung des 4-Hydroxypiperidinderivats ergibt ein 1-Alkyl-4-aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, das dann mit einem Propylenhalogenid wie 3-Chlorpropylbromid zu einem 1-Alkyl-4-aryl-4-(3-halogenpropyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin umgesetzt wird. Letzteres wird durch Umsetzung mit Natrium-iodid in Acetonitril ohne weiteres zum Ringschluß gebracht, wodurch das entsprechende 4a-Aryl-2-alkyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindin gebildet wird.

Bestimmte in 2-Stellung substituierte 4a-Aryl-octahydro-1H-2-pyrindine der Formel (I) eignen sich zur Linderung und Behebung von Schmerzen und werden daher zur Erzielung einer Analgesie bei an Schmerzen leidenden Lebewesen, die einer Behandlung bedürfen, verwendet. Außerdem hat sich gezeigt, daß die Pyridinderivate der Formel (I) sowohl analgetische Agonisten- als auch analgetische Antagonisteneigenschaften haben und als solche in der Lage sind, bei Säugern Analgesie zu bewirken und gleichzeitig aber infolge der analgetischen antagonistischen Wirksamkeit eine in starkem Maße verringerte Suchtgefahr bedeuten. Diese Fähigkeit der hierin beschriebenen Verbindungen, sowohl analgetischen Agonismus als auch analgetischen Antagonismus bei Säugern zu verursachen, stellt somit den Grund für eine Schwächung etwaiger süchtig-

machender Eigenschaften eines bestimmten Arzneimittels, die durch seine opiatartige analgetische Wirkung verursacht werden, dar. Damit sind die Verbindungen von besonderem Wert, weil sie Analgesie bei lediglich minimaler Gefahr körperlicher Abhängigkeit erzeugen. Bestimmte Verbindungen eignen sich außerdem zur Bekämpfung der nachteiligen Wirkungen, die von Opiaten, wie Morphin, verursacht werden.

Die analgetische Wirkung der Verbindungen der Formel (I) ist mit Hilfe von standardisierten Tierversuchen ermittelt worden, die üblicherweise zur Bestimmung der analgetischen Wirkung von zu prüfenden Verbindungen angewandt werden. Zu derartigen Prüfungen gehören der Krümmungstest bei der Maus und die Schwanzruckprüfung bei der Ratte.

Die Krümmungsprüfung bei der Maus wird folgendermaßen durchgeführt:

Männliche Albinomäuse vom Cox-Standardstamm mit einem Gewicht von 20 bis 22 g werden über Nacht ohne Futter belassen. Die Krümmung, die durch Kontraktion der Abdominalmuskulatur, Strecken der Hinterbeine und Rumpfrotation gekennzeichnet ist, wird durch intraperitoneale Verabreichung von 55 mg/kg Essigsäure (0,55 %) induziert. Jede Behandlungsgruppe besteht aus 5 Mäusen. Die Gesamtzahl von Krümmungen der Behandlungsgruppe wird in einer 10 Minuten langen Beobachtung, beginnend 5 Minuten nach der Verabreichung der Essigsäure, bestimmt. Kontrollgruppen haben Gesamtwerte von 200 bis 350 Krümmungen je Beobachtungszeitraum. Kontroll- und Versuchsgruppen werden verglichen, und die prozentuale Inhibition wird folgendermaßen berechnet:

$$\% \text{ Inhibition} = 100$$

$$-\left(\frac{\text{Versuchssumme}}{\text{Kontrollsumme}}\right) \times 100$$

Die zu prüfenden Verbindungen werden in einer Menge von 100 mg/kg oral 30, 90 und 180 Minuten und subkutan 30 Minuten vor der intraperitonealen Verabreichung von Essigsäure verabreicht.

Eine zweite Standardprüfung auf analgetische Wirksamkeit ist die Schwanzruckprüfung bei der Ratte, die folgendermaßen durchgeführt wird:

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 70 bis 80 g werden über Nacht ohne Futter belassen. Nach Behandlung mit dem verwendeten Träger bzw. der zu prüfenden Verbindung wird das Tier in ein Gefäß aus Plexiglas eingebbracht. Zwischen zwei V-förmigen Kupferrohren, die als Schwanzlager dienen, wird ein Nickelchromwiderstandsdraht angeordnet. Der Schwanz der Ratte wird in das Schwanzlager gelegt, und der Nickelchromdraht wird mittels Hindurchleiten von elektrischem Strom (Wechselstrom) erwärmt. Strahlungswärme von dem Draht wird von einer normalen Ratte innerhalb von 6 bis 7 Sekunden als störend empfunden und die Ratte versucht von der Wärme "abzurücken". Die vom Einschalten des Stroms in dem Draht bis zum Körper-"ruck" der Ratte verstrichene Zeit wird als Schwanzruckreaktionszeit notiert. Die mittlere Schwanzruckreaktionszeit einer mit Wirkstoff behandelten Gruppe wird mit der mittleren Reaktionszeit einer mit einem Träger behandelten (Kontroll-) Gruppe verglichen, wobei Student's "t" Test auf statistische Signifikanz angewandt wird. Gewöhnlich befinden sich 5 Tiere in jeder Behandlungsgruppe. Die mittlere Reaktionszeit  $\pm$  Standardfehler einer typischen Kontrollgruppe beläuft sich auf  $6,85 \pm 0,3$  Sekunden.

Bei der Mauskrümmungsprüfung werden die im folgenden angegebenen ED<sub>50</sub>-Werte (Dosis in mg/kg, die zu einer Verringerung der Zahl der beobachteten Krümmungen um 50 % 30 Minuten

nach der Verabreichung verglichen mit den Kontrollen führt) für die Verbindungen der Formel (I) erhalten und sind in Tabelle I aufgeführt. Bei der Rattenschwanzruckprüfung werden die gleichfalls in Tabelle I aufgeführten ED-Werte (wirksame Dosis in mg/kg, die eine Verlängerung der Reaktionszeit nach 30 Minuten um 2 Sekunden verursacht) für die Verbindungen der Formel (I) erhalten.

210204 -25-

Tabelle I

Beispiel	Krümmung (mg/kg)		Rattenschwanzruck (sec.)	
	s.c.	oral	s.c.	oral
1	12,1	25,5	2,52*	2,88*
3	2,32	4,8	—	—
4	0,94	4,8	2,80 Delta	2,20 Delta

\*Zunahme der Reaktionszeit 10 mg/kg (30 Min.) Unterschied gegenüber Kontrolle.

Delta 0,5 mg/kg (30 Min.) Unterschied gegenüber Kontrolle

Die in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-2,3,4,4a,5,6,7-7a-octahydro-1H-2-pyrindine der Formel (I) eignen sich somit zur Herbeiführung von Analgesie bei Säugern, z.B. Menschen. Sie können einem Säuger oral oder parenteral verabreicht werden. Im allgemeinen ist es bevorzugt, ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz des Pyridinderivats zu verwenden, wenn die Dosierung auf oralem Wege erfolgen soll, da sich diese Salze ohne Schwierigkeit für die orale Verabreichung zubereiten lassen. Beispielsweise kann man aus einer oder mehreren pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel (I) in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes für die orale Verabreichung durch Vermischen mit einem üblicherweise verwendeten Verdünnungsmittel oder Träger zubereiten. Beispiele für solche Verdünnungsmittel und Träger, wie sie üblicherweise für pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden, sind Stärkepulver, Saccharose, Zellulose, Magnesiumstearat, Lactose, Calciumsulfat und Natriumbenzoat. Solche Zubereitungen können zu Tabletten verformt oder in teleskopartig ineinandergrifenden Gelatinekapseln verkapselt werden, was ihre Verabreichung erleichtert. Falls erwünscht, kann der Wirkstoff der Formel (I) außerdem mit einem oder mehreren weiteren Mitteln vereinigt werden, von dem bzw. denen bekannt ist, daß sie Analgesie bewirken, z.B. Caffein, Acetaminophen und Propoxyphen.

Die wirksamen Verbindungen der Formel (I) können außerdem als sterile wässrige oder nichtwässrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen für die parenterale Verabreichung zubereitet werden. Zu gewöhnlich für solche Zubereitungen verwendeten nichtwässrigen Trägern gehören Propylenglykol, Pflanzenöle, wie Olivenöl, sowie verschiedene organische Ester, wie Ethyloleat. Zu für die orale oder die parenterale Verabreichung geeigneten wässrigen Lösungen gehört isotone Salzlösung.

Die genaue Dosierung des Wirkstoffs, d.h. die Menge an einem oder mehreren der pharmakologisch wirksamen in 2-Stellung substituierten 4a-Aryl-octahydro-1H-2-pyrindine der Formel (I), die an einen Säuger, z.B. einen Menschen verabreicht wird, kann innerhalb eines verhältnismäßig weiten Bereichs schwanken, wobei es nötig ist, daß die Zubereitungen einen oder mehrere der Wirkstoffe der Formel (I) in einem Mengenverhältnis enthalten, mit dem die gewünschte Dosierung erzielbar ist. Die gewünschte Dosierung hängt von der jeweils erwünschten therapeutischen Wirkung, dem jeweiligen Verabreichungsweg und der Dauer der Behandlung sowie des im einzelnen zu behandelnden Zustands ab. In den meisten Fällen liegen die Dosierungen der Wirkstoffe der Formel (I) zwischen 1,0 und 25 mg/kg Körpergewicht und Tag und werden für 1 bis 4-malige Verabreichung pro Tag entsprechend unterteilt. Bevorzugte orale Dosierungen liegen im allgemeinen im Bereich von 2 bis 50 mg/kg.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert.

Ausgangsmaterialien

B e i s p i e l A

Eine 47,7 g 3-Methoxybrombenzol enthaltende Lösung von 159 ml n-Butyllithium in 100 ml Hexan wird 20 Minuten bei -25 °C gerührt und nach Erwärmen auf Zimmertemperatur noch 1 Stunde gerührt, wodurch 3-Methoxyphenyllithium gebildet wird. Das Reaktionsgemisch wird auf 10 °C abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung von 50 g 1-Methyl-4-piperidon in 100 ml Diethylether tropfenweise in 30 Minuten versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden gerührt und dann mit 50 ml gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung verdünnt. Die Lösung wird mehrere Male mit

Diethylether extrahiert und die etherischen Extrakte werden vereinigt und zur Trockne eingedampft, wodurch 38 g 1-Methyl-4-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)piperidin erhalten werden.

B e i s p i e l B

Zu 200 ml einer Lösung von 50 g Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure werden unter Röhren anteilsweise in 4 Minuten 59 g 1-Methyl-4-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin gegeben. Die Reaktion verläuft exotherm und die Temperatur steigt auf 70 °C. Nach vollständiger Zugabe des Piperidinderivats wird das Reaktionsgemisch zu 200 g Eis gegeben, und die wäßrige Mischung wird durch Zugabe von Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht. Die alkalische Mischung wird mehrere Male mit Diethylether extrahiert, und die etherischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Verdampfen unter verminderter Druck vom Lösungsmittel befreit. Dadurch werden 44,7 g des Produkts als Öl erhalten. Dieses Öl wird destilliert und ergibt 1-Methyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, Kp. = 123 - 138 °C/0,1 torr.

Analyse, C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO

berechnet: C 76,81; H 8,43; N 6,89;

gefunden: C 76,52; H 8,15; N 6,67.

B e i s p i e l C

Zu einer kalten (-5 bis -10 °C) Lösung von 25 g 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 450 ml Tetrahydrofuran werden tropfenweise in 30 Minuten unter Röhren 90 ml 1,6 m n-Butyllithium in Hexan gegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung 10 Minuten bei -10 °C gerührt und

dann auf -30 °C abgekühlt. Die kalte Lösung wird dann tropfenweise in 20 Minuten unter Rühren zu einer Lösung von 73,3 g 3-Chlorpropylbromid in 300 ml Diethylether von -50 °C gegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch auf -20 °C erwärmt und mit 500 ml einer gesättigten, auf 0°C abgekühlten wäßrigen Natriumchloridlösung verdünnt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und das Produkt wird daraus mit 1200 ml 1n Salzsäure extrahiert. Die wäßrig-saure Schicht wird mit Diethylether gewaschen und dann durch tropfenweise Zugabe von konzentriertem wäßrigem Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird mehrere Male mit Diethylether extrahiert und die etherischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels bei 10 °C wird ein Öl erhalten, das in 2500 ml Acetonitril gelöst wird, die 52,5 g Natriumiodid enthalten. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden unter Rühren zum Sieden unter Rückfluß erwärmt, worauf das Lösungsmittel unter verminderter Druck verdampft wird. Das so erhaltene Rohprodukt wird in einer Mischung aus 800 ml 1n Natronlauge und 1000 ml Diethylether gelöst und die erhaltene Mischung wird 45 Minuten kräftig gerührt. Die etherische Schicht wird abgetrennt, mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Durch Entfernung des Lösungsmittels unter verminderter Druck wird das Produkt als Öl erhalten, das bei der Destillation 21,5 g 4a-Phenyl-2-methyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindin vom Kp. = 110-112 °C/0,075 torr ergibt.

Analyse, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N

berechnet: C 84,46, H 8,98, N 6,57;

gefunden: C 84,74, H 8,72, N 6,28.

B e i s p i e l D

Nach der in Beispiel C beschriebenen Arbeitsweise wird 1-Methyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin mit 3-Chlorpropylbromid und Natriumiodid umgesetzt, wodurch 4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindin vom Kp. = 132 - 134 °C/O,1 torr erhalten wird.

Analyse,  $C_{16}H_{22}NO$

berechnet: C 78,97, H 8,70, N 5,76;

gefunden: C 76,58, H 8,28, N 5,36.

m/e: Theorie 243; gef. 243.

Endprodukte

B e i s p i e l 1

Eine Lösung von 5,0 g 4a-Phenyl-1-methyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindin in 50 ml Ethanol, die 500 mg Platinoxid enthält, wird 4 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre von  $4,13 \times 10^6$  dyn/cm<sup>2</sup> bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wird filtriert, und das Lösungsmittel wird aus dem Filtrat durch Eindampfen entfernt. Durch NMR und Hochdruckflüssigchromatographie des hinterbleibenden Öls wird nachgewiesen, daß es zu etwa 40 % aus cis-4a-Phenyl-1-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin und etwa 60 % aus dem entsprechenden trans-Isomeren besteht. Die Mischung wird in 50 ml Diethylether gelöst und durch Zugabe einer gesättigten Bromwasserstofflösung in Diethylether angesäuert. Durch Einengen der etherischen Lösung wird Kristallisation erzielt. Die Mischung wird filtriert und der

Niederschlag wird aus 30 ml Isopropanol und 70 ml Diisopropylether umkristallisiert, wodurch 2,6 g cis-4a-Phenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumbromid erhalten werden.

Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand wird in Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung wird durch Zufügung von 1n Natronlauge alkalisch gemacht, und die wäßrige alkalische Lösung wird mit Diethylether extrahiert. Die etherischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck werden 2,57 g trans-4a-Phenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindinium erhalten.

Das trans-Pyrindinderivat wird in 120 ml Ethanol gelöst und mit 2,76 g Picroinsäure umgesetzt, wodurch 2,7 g trans-4a-Phenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniumpicrat vom F. = 167-168 °C erhalten werden.

Analyse, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

berechnet: C 56,75, H 5,44, N 12,61;  
gefunden: C 56,99; H 5,65; N 12,46.

### B e i s p i e l 2

Die in Beispiel 1 beschriebene Arbeitsweise wird wiederholt mit der Ausnahme, daß das trans-Pyrindinderivat mit Maleinsäure umgesetzt und als trans-4a-Phenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindiniummaleat vom F. = 113-114 °C isoliert wird.

Analyse, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

berechnet: C 68,86, H 7,60, N 4,23;

gefunden: C 68,66, H 7,82, N 3,98.

B e i s p i e l 3

Durch Hydrieren von 4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-3,4,4a,5-6,7-hexahydro-2-pyrindin über Platinoxid nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise wird eine 60:40-Mischung von trans-4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-2,3,4,4a-5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin mit dem entsprechenden cis-Isomeren erhalten. Das trans-Isomere wird als Picratsalz zur Kristallisation gebracht. Dann wird es als die freie Base, nämlich als trans-4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin vom F. = 40 - 43 °C isoliert.

Analyse, C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO

berechnet: C 78,32, H 9,45, N 5,71;

gefunden: C 78,26, H 9,31, N 5,61.

B e i s p i e l 4

Eine Lösung von 3,5 g trans-4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin in 35 ml Eisessig, die 35 ml 50-prozentige wäßrige Bromwasserstoffsäure enthält, wird 15 Stunden unter Rühren zum Sieden unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Eiswasser verdünnt. Die wäßrig saure Lösung wird durch Zugabe von konzentrierter Natronlauge bis zu einem pH-Wert von 9,8 alkalisch gemacht und die wäßrige alkalische Lösung wird mehrere Male mit Diethylether extrahiert. Die etherischen Extrakte

- 33 - 210204

werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Entfernung des Lösungsmittels durch Eindampfen unter vermindertem Druck werden 1,8 g Produkt als Feststoff erhalten. Dieser Feststoff wird aus 150 ml Ethylacetat umkristallisiert, wodurch 1,65 g trans-4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2,3,4,4a-5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin vom F. = 192-194 °C erhalten werden.

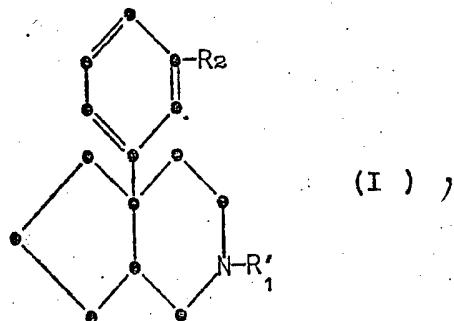
Analyse, C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO

berechnet: C 77,88, H 9,15, N 6,05;

gefunden: C 77,48, H 8,71, N 5,67.

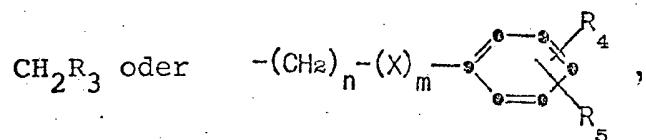
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung einer trans-Verbindung  
der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

$R'_1$  Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe



worin

$R_3$  für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Furyl- oder Tetrahydrofurylgruppe steht,

$R_4$  und  $R_5$  für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen stehen,

n den Wert 0, 1, 2 oder 3 und

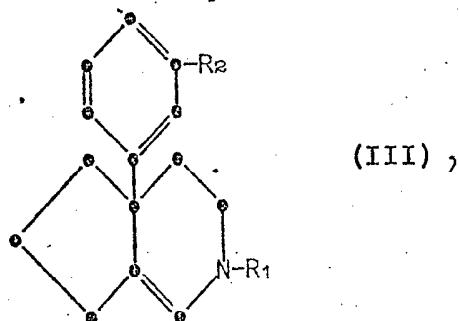
m den Wert 0 oder 1 hat,

wobei jedoch n für 1, 2 oder 3 steht,  
wenn m 0 ist, und

X für CO, CHOH, CH=CH, S oder O steht,  
wobei es jedoch eine der anderen Be-  
deutungen als Schwefel oder Sauerstoff  
hat, wenn n 0 ist,

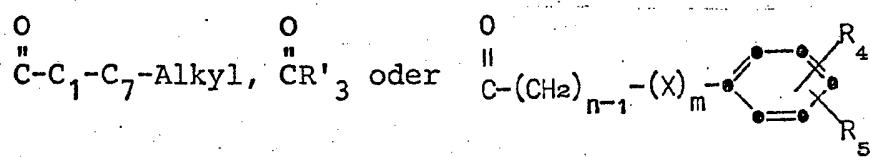
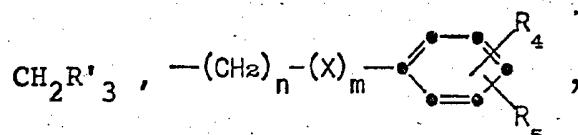
R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxy-  
gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine  
Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

und der pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze  
dieser Verbindungen, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen  
Formel



worin

R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Koh-  
lenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



bedeutet, worin

$\text{R}'_3$  für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Furyl- oder Tetrahydrofurylgruppe steht,

$\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  für Wasserstoff, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen stehen,

$n$  den Wert 0, 1, 2 oder 3 und

$m$  den Wert 0 oder 1 hat,

wobei jedoch  $n$  nicht 0 ist, wenn  $m$  0 ist, und

$X$  für CO, CHO, CH=CH, S oder O steht, wobei es jedoch eine andere Bedeutung als Schwefel oder Sauerstoff hat, wenn  $n$  den Wert 0 hat und

$\text{R}_2$  die oben angegebenen Bedeutungen hat,

mit Wasserstoff und Platinoxid behandelt wird, worauf, wenn  $\text{R}_1$  Wasserstoff bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der Formel (I), worin  $\text{R}'_1$  die oben angegebene Bedeutung hat, alkyliert wird, das gegebenenfalls, wenn  $\text{R}_2$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine Etherspaltung zur Bildung einer Verbindung der Formel (II), worin

$R_2$  eine Hydroxylgruppe bedeutet, durchgeführt, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel (I), worin  $R_2$  eine Hydroxylgruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der Formel (I), worin  $R_2$  eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, acyliert wird und daß gegebenenfalls in an sich bekannter Weise die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der erhaltenen Verbindungen ausgebildet werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (III), worin  $R_1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe  $CH_2R_3$ , worin  $R_3$  für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet, verwendet wird.

3. Verfahren nach Punkt 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (III), worin  $R_2$  eine Hydroxyl- oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, verwendet wird.

4. Verfahren nach Punkt 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (III), worin  $R_2$  eine Methoxylgruppe bedeutet, verwendet wird.

5. Verfahren nach Punkt 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (III), worin  $R_2$  eine Hydroxylgruppe bedeutet, verwendet wird.

6. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (III), worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, verwendet wird.

7. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (III), worin R<sub>1</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, verwendet wird.

8. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 4a-Phenyl-1-methyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindin mit Wasserstoff und Platinoxid umgesetzt und trans-4a-Phenyl-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-pyrindin gewonnen wird.

9. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindin mit Wasserstoff und Platinoxid umgesetzt und trans-4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin gewonnen wird.

10. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 4a-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-pyrindin mit Wasserstoff und Platinoxid umgesetzt, das Reaktionsprodukt einer Etherspaltung mit Eisessig und wäßriger Bromwasserstoffsäure unterworfen und trans-4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydro-1H-2-pyrindin gewonnen wird.