[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 133401

NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl.[3] C 07 D 221/16

(21) Patentsøknad nr. 1255/70
(22) Inngitt 06.04.70
(23) Løpedag 06.04.70

(41) Alment tilgjengelig fra 09.10.70
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 19.01.76

(30) Prioritet begjært 08.04.69, 06.05.69, 11.06.69, 16.06.69, 09.09.69, 10.12.69, 11.12.69, Sveits, nr. 5258/69, 6911/69, 8891/69, 9145/69, 13610/69, 18379/69, 18422/69

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridiner.

(71)(73) Søker/Patenthaver SANDOZ A.G.,
Lichtstrasse 35,
CH-4002 Basel,
Sveits.

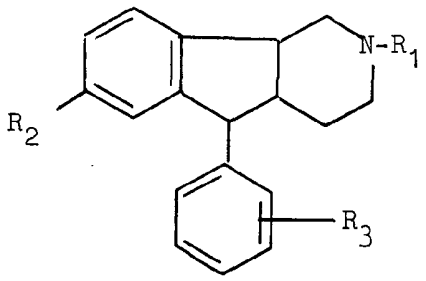
(72) Oppfinner EBNÖTHER, Anton, Arlesheim,
BASTIAN, Jean-Michel, Birsfelden,
GADIENT, Fulvio, Birsfelden,
Sveits.

(74) Fullmektig Siv.ing. Audun Kristensen,
J.K. Thorsens Patentbureau, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 113263
Sveitsisk patent nr. 432518

133401

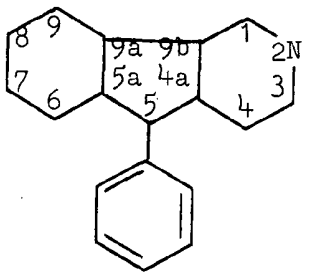
Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridiner med formel I



I

hvori enten R_1, R_2 og R_3 står for hydrogen eller R_1 betyr hydrogen, en lavere alkyl-, alkenyl- eller alkynyl-gruppe, R_2 står for klor, brom, fluor eller en lavere alkylgruppe og R_3 står for hydrogen, klor, brom, fluor, lavere alkyl eller lavere alkoksy.

Forbindelser med det i formel X



X

gjengitte grunnskjelett har i det trisykliske ringsystem minst tre

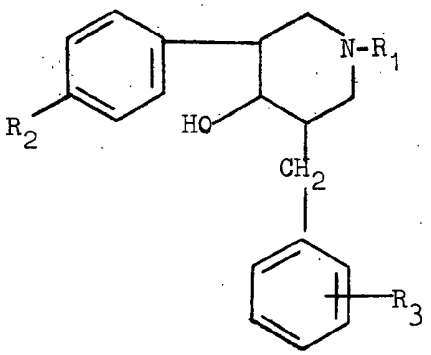
asymmetrisentrer, nemlig karbonatomene i 4a-, 5- og 9b-stillingene. Det er derfor teoretisk mulig med minst fire isomere, som skiller seg fra hverandre ved stillingen av substituentene på asymmetrisentrene.

For karakteriseringen anvendes nomenklaturen av R.S. Cahn, C.K. Ingold og V. Prelog, angewandte Chemie 78, 413 (1966):

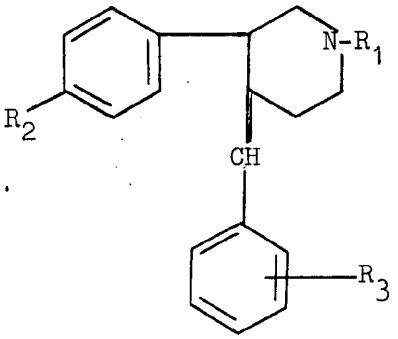
Benevnelse	Hydrogenatomenes stilling	
(4aRS, 5SR, 9bSR)	4a/9b trans	4a/5 trans
(4aRS, 5SR, 9bRS)	4a/9b cis	4a/5 trans
(4aRS, 5RS, 9bRS)	4a/9b cis	4a/5 cis

Det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at

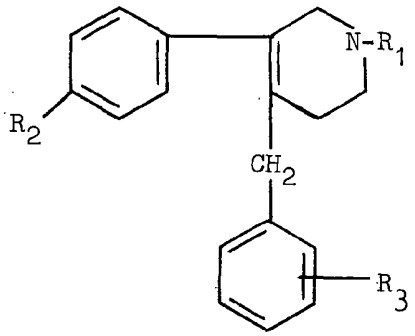
a) en forbindelse med formel IIIa, henhv. IIIb eller IIIc



IIIa



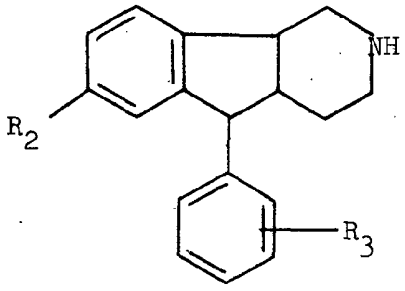
IIIb



IIIc

hvori R_1, R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, eller en blanding av forbindelsene med formlene IIIb og IIIc ringsluttes med polyfosforsyre, eller

b) en forbindelse med formel Ia

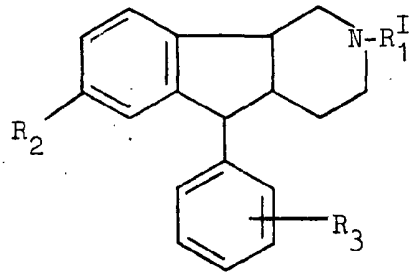


Ia

hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel omsettes med en forbindelse med formel II

$$R_1^I\text{-}X \qquad \text{II}$$

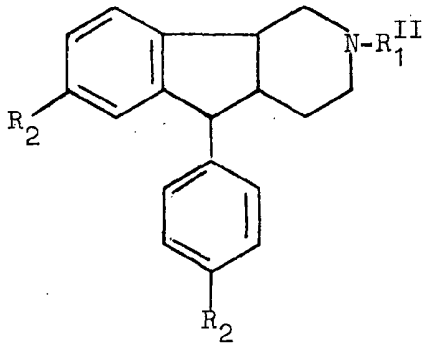
hvori R_1^I står for en lavere alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe og X for syreresten av en reaksjonsdyktig ester, til forbindelser med formel Ib



Ib

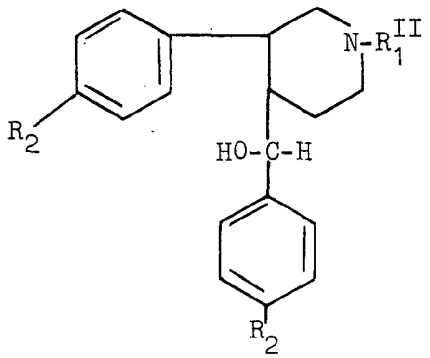
hvori R_1^I, R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, eller

c) for fremstilling av en forbindelse med formel Ic



Ic

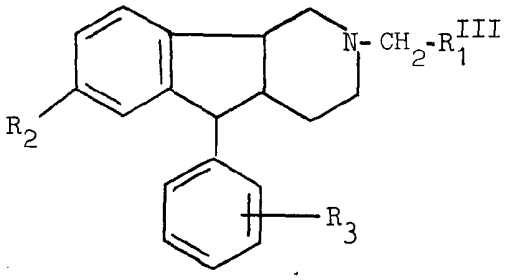
hvori R_2 har den ovennevnte betydning og R_1^{II} står for hydrogen en lavere alkyl- eller alkenyl-gruppe, ringsluttes en forbindelse med formel IIId



IIId

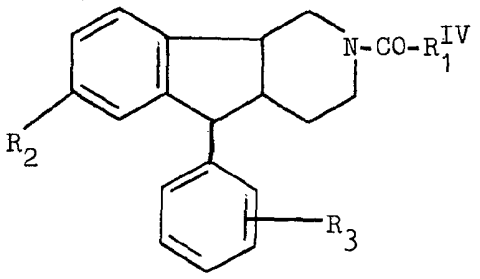
hvori R_1^{II} og R_2 har den ovennevnte betydning, med polyfosforsyre, eller

d) for fremstilling av en forbindelse med formel Id



Id

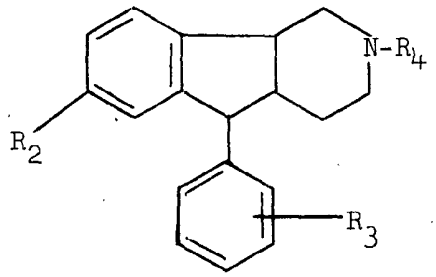
hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning og R_1^{III} står for hydrogen eller en lavere alkylgruppe, reduseres en forbindelse med formel Ie



Ie

hvori R_1^{IV} betyr hydrogen, en lavere alkyl- eller alkoksy-gruppe og R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, ved hjelp av litium-aluminiumhydrid, aluminiumhydrid eller diboran i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel, eller

e) for fremstilling av en forbindelse med formel Ia fra en forbindelse med formel If



If

hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning og R_4 står for metyl- eller benzylgruppen, avspaltes metyl- henholdsvis benzylgruppen, eller

f) for fremstilling av en (4aRS, 5SR, 9bRS)-forbindelse med formel I oppvarmes en (4aRS, 5RS, 9bRS)-forbindelse med formel I i et alkalisk medium,

og om önskes deles blandinger av (4aRS, 5SR, 9bSR)- og (4aRS, 5SR, 9bRS)-forbindelser i sine enkelte isomerer.

Fremgangsmåtene skal illustreres nærmere i det följende:

For fremgangsmåten a) omsettes en forbindelse med formel Ia med en forbindelse med formel II, hvori X spesielt står for halogen eller en alkyl- henholdsvis arylsulfonsyregruppe, som en metan-, benzen- eller p-toluensulfonsyregruppe. Omsetningen skjer fortrinnsvis i et under reaksjonsbetingelsen inert organisk lösningsmiddel, f.eks. i et klorert hydrokarbon som f.eks. kloroform, eller i en lavere alkohol som etanol, eller i et lavere keton som aceton, eller i et aromatisk hydrokarbon som xylen, eller i et di(lavere) alkyl-karboksylsyreamid som dimetylformamid, ved forhöyet temperatur, f.eks. ved koketemperatur for reaksjonsblandingen under tilbakelöp

og skjer i löpet av omtrent 1-5 timer. Som basisk kondensasjonsmiddel egner seg f.eks. alkalimetallkarbonater som natriumkarbonat eller kaliumkarbonat, eller tertiære organiske baser som trietylamin.

Ved ringslutningen i henhold til fremgangsmåten b) gjennomföres omsetningen eventuelt i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel, f.eks. i et syklisk hydrokarbon som benzen, toluen, xylen eller tetralin, ved temperaturer mellom omtrent 80 og 150°C, og i löpet av et tidsrom på fra 1 til 10 timer.

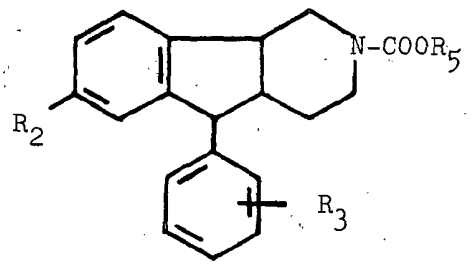
Ringslutningen ved fremgangsmåten c) skjer analogt med fremgangsmåten b). Reaksjonstiden utgjör her mellom 30 minutter og 24 timer.

For fremstilling av forbindelser med formel Id ved fremgangsmåten d) anvendes som under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel f.eks. sykliske etere, som tetrahydrofuran, eller dioksan.

Avspaltingen av metyl- henholdsvis benzyl- gruppen fra forbindelsene med formel If ved fremgangsmåten e) gjennomföres fortrinnsvis således at forbindelsene med formel If omsettes med en klormaursyreester med formel IV

$$Cl\text{-}COOR_5 \qquad IV$$

hvori R_5 betyr en lavere alkylgruppe, fenyl- eller benzylgruppen, til uretanene med formel Ii



Ii

hvori R_2, R_3 og R_5 har den ovennevnte betydning, og disse uretaner overföres ved sur eller alkalisk hydrolyse i forbindelsene med formel Ia.

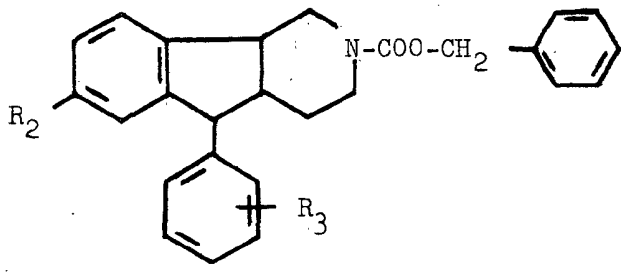
Omsetningen av forbindelsene med formel If med klormaursyreesterne med formel IV gjennomföres fortrinnsvis i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel, f.eks. i et aromatisk hydrokarbon som vannfri benzen og ved forhöyet temperatur, f.eks. ved koketemperaturen for reaksjonsblandingen. For denne reaksjon utgjör klormaursyre-esteren med formel IVa

$$Cl\text{-}COOR_5^I \qquad \text{IVa.}$$

hvori R_5^I betyr en lavere alkylgruppe, spesielt foretrukne utgangsprodukter. De således erholdte uretaner med formel Ii kan enten renses etter kjente metoder eller anvendes direkte ved den påfölgende uretanspaltning.

Avspaltingen av $-COOR_5$-gruppen fra uretanene med formel Ii kan foretas ved hjelp av syrer, f.eks. mineralsyrer, som saltsyre, eller baser som f.eks. alkalimetallhydroksyder, som kalium- eller natrium- hydroksyd, i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel, f.eks. i en lavere alkohol som n-butanol, fortrinnsvis ved koketemperatur for reaksjonsblandingen.

Uretanene med formel Ih,



Ih

hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning og som utgjör et spesialtilfelle for de ovenfor erholdte uretaner med formel Ii, kan også spaltes ved katalytisk hydrering. Ved denne katalytiske

hydrering anvendes fortrinnsvis palladiumkatalysatorer, som palladium avsatt på aktiv kull, og det arbeides under milde betingelser, omtrent ved romtemperatur og normal-trykk.

Etter en annen variant av denne fremgangsmåte omsettes en forbindelse med formel If med bromcyan og de dannede cyanamider hydrolyseres. Ved denne omsetning kan det som under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel anvendes f.eks. et aromatisk hydrokarbon som benzen eller toluen. Den påfölgende hydrolyse av cyanamidene skjer f.eks. ved oppvarming med fortynnete mineralsyrer, f.eks. med fortynnet saltsyre.

Ved en annen variant kan benzylgruppen også avspaltes hydrogenolytisk fra forbindelser med formel 1f, hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, og hvori R_4 står for en benzylgruppe. Den hydrogenolytiske debenzylering kan gjennomföres ved hjelp av palladiumkatalysatorer i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel, f.eks. i en lavere alkohol som etanol eller i en lavere karboksylsyre som eddiksyre.

Forbindelsene med formel Ie kan erholdes ved at

a') en forbindelse med formel Ia acyleres i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel med et reaksjonsdyktig syrederivat, f.eks. med et syrehalogenid eller syreanhydrid med formel V,

$$R_1^V\text{-CO-}X^I \qquad V$$

henholdsvis med formel VI

$$R_1^V\text{-CO-O-CO-}R_1^{III} \qquad VI$$

hvori R_1^V betyr en lavere alkylgruppe, R_1^{III} har den ovennevnte betydning og X^I står for klor eller brom, eller

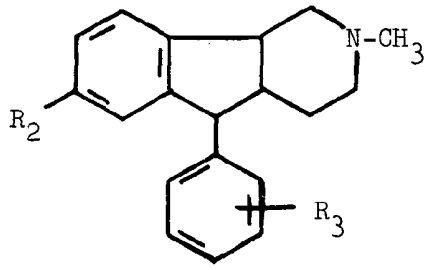
b') for fremstilling av en forbindelse med formel Ii omsettes en forbindelse med formel If med en klormaursyreester med formel IV.

Acyleringen ved fremgangsmåten a') skjer foretrukket i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel, f.eks. i et aromatisk

hydrokarbon som benzen, idet det som syrebindende middel anvendes f.eks. en tertiær organiskebase, som trietylamin, eller et alkalimetallhydroksyd, som natrium- eller kalium- hydroksyd eller pyridin eller arbeides med et overskudd av minst et mol av forbindelsen med formel Ia.

Fremgangsmåten b') kan gjennomföres som beskrevet for fremgangsmåten e).

De for fremgangsmåten e) nödvendige utgangsprodukter utgjör delvis et spesialtilfelle av forbindelsene med formel I (formel Ik

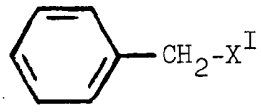


Ik

hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning);

Forbindelsene med formel Ig kan f.eks. erholdes ved at

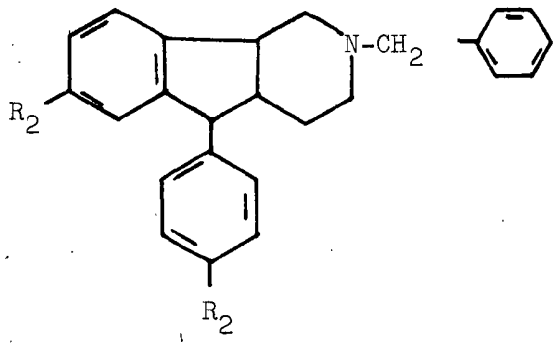
etter fremgangsmåten a) får en forbindelse med formel Ia reagere med en forbindelse med formel IIa



IIa

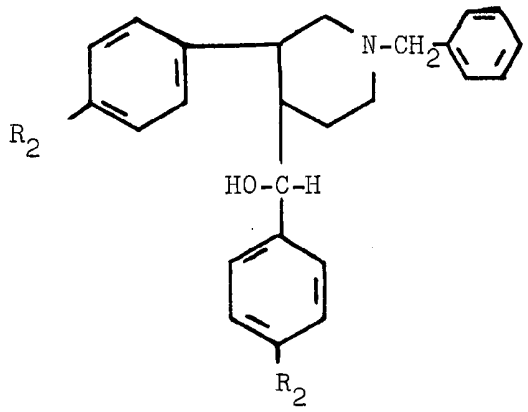
hvori X^I har den ovennevnte betydning, eller

etter fremgangsmåten c) for fremstilling av en forbindelse med formel Im



Im

hvori R_2 har den ovennevnte betydning, ringsluttes en forbindelse med formel IIIe,



IIIe

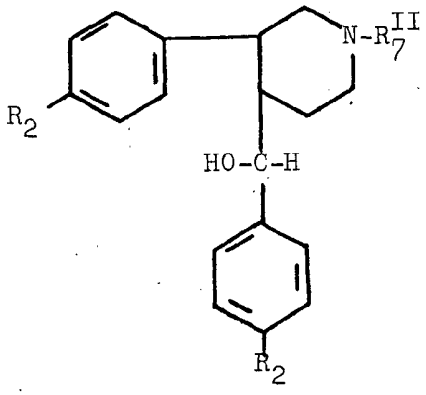
hvori R_2 har den ovennevnte betydning, med polyfosforsyre.

Ved å gå ut fra (4aRS, 5SR,9bSR) - henhv. (4aRS,5SR,9bRS)-forbindelser erholdes etter fremgangsmåtene a), d), e), a) og b') (4aRS,5SR,9bSR)- henhv. (4aRS,5SR,9bRS)-forbindelser med formel I, dvs. at ved visse fremgangsmåter forblir konfigurasjonen i 4a-, 5- og 9b- posisjonene uforandret.

Fremgangsmåtene b) og c) gir isomerblandinger, idet avhengig av substituentene henhv. (4aRS,5SR,9bSR)- eller (4aRS,5SR,9bRS)-forbindelser overveier. (4aRS,5RS,9bRS)-forbindelser omleirer seg ved oppvarming i alkalisk medium, f.eks. med alkalimetallhydroksyder som 40% kaliumhydroksyd i butanol, til (4aRS,5SR,9bRS)-forbindelser.

Således erholdes etter fremgangsmåten e) ved å gå ut fra (4aRS, 5RS,9bRS)-forbindelser og hydrolysere uretan- henholdsvis cyanamid-gruppen ved langvarig oppvarming med sterke alkalier, (4aRS,5SR,9bRS)-forbindelser.

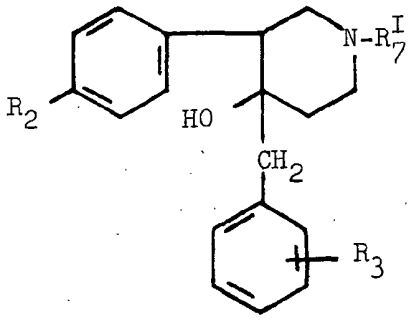
Forbindelsene med formler IIIa, IIIb, IIIc og IIIf



IIIf

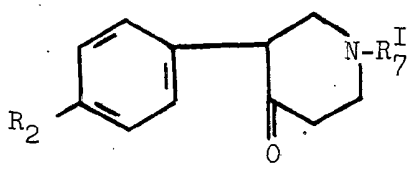
hvori R_2 har den ovennevnte betydning og R_7^{II} står for hydrogen, lavere alkyl, lavere alkenyl eller benzyl, kan erholdes ved at,

a") for fremstilling av en forbindelse med formel IIIg



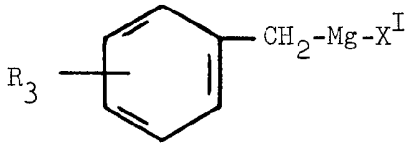
IIIg

hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning og R_7^I står for lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl eller benzyl, omsettes en forbindelse med formel VII



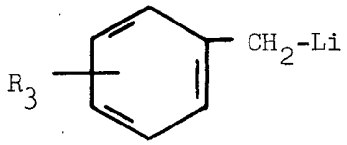
VII

hvori R_7^I og R_2 har den ovennevnte betydning, med en metallorganisk forbindelse med formel VIII



VIII

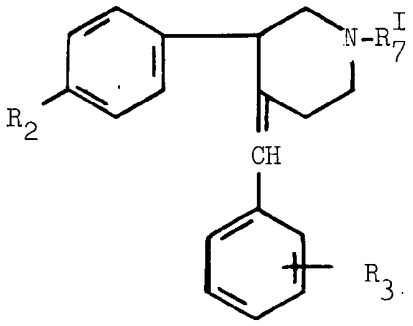
eller VIIIa



VIIIa

hvori R_3 og X^I har den ovennevnte betydning, i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel og det dannete kompleks hydrolyseres, eller

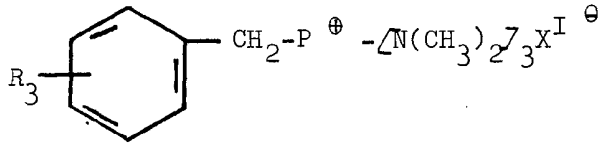
b") for fremstilling av en forbindelse med formel IIIh



IIIh

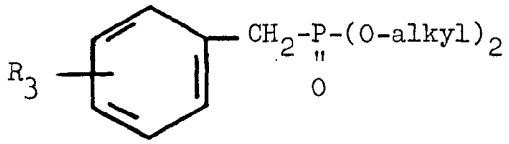
hvori R_7^I og R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, omsettes en forbindelse med formel VII enten med et benzyl-tris-dimetyl-aminofosfoniumhalogenid med formel IX

133401



IX

hvori R_3 og X^I har den ovennevnte betydning, eller med et benzyl-dialkyl-fosfonat med formel IXa

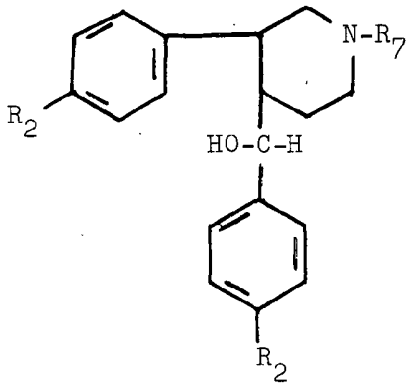


IXa

hvori R_3 har den ovennevnte betydning, i et under reaksjons-betingelsene inert lösningsmiddel og i nærvær av et alkalimetall-alkoholat eller et alkalimetall-amid, eller

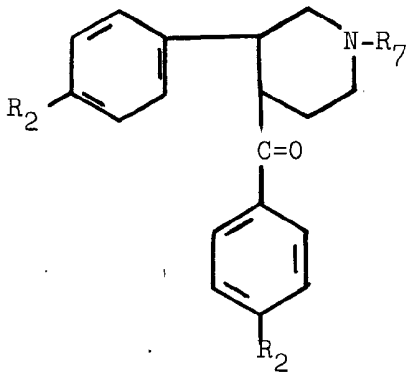
c") for fremstilling av en forbindelse med formel IIIb eller IIIc avspaltes vann fra en forbindelse med formel IIIa eller IIId, eller

d") for fremstilling av en forbindelse med formel IIIi



IIIi

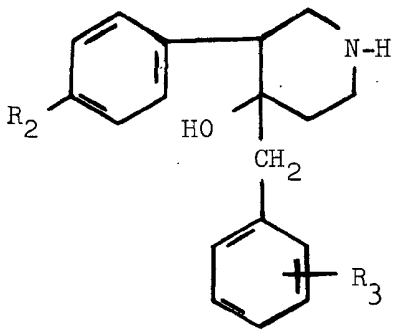
hvori R_2 har den ovennevnte betydning og R_7 står for hydrogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl eller benzyl, reduseres en forbindelse med formel IIIk



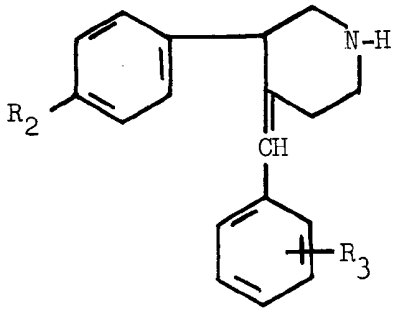
IIIk

hvori R_2 og R_7 har den ovennevnte betydning, med komplekse metallhydrider eller

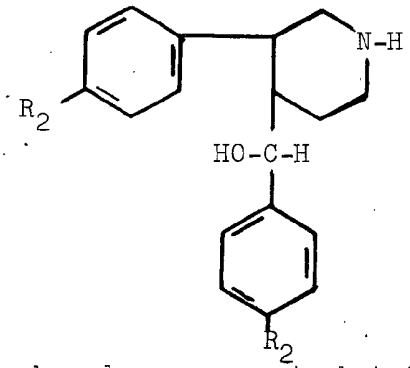
e") for fremstilling av forbindelser med formel IIIm, henhv. IIIn eller IIIo



IIIm

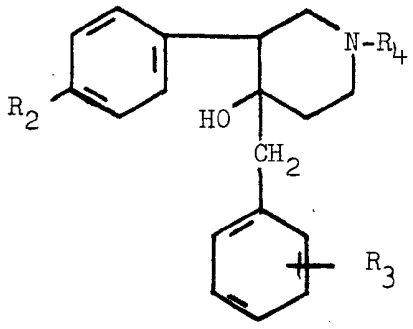


IIIn

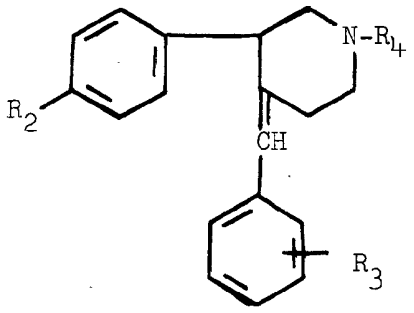


IIIo

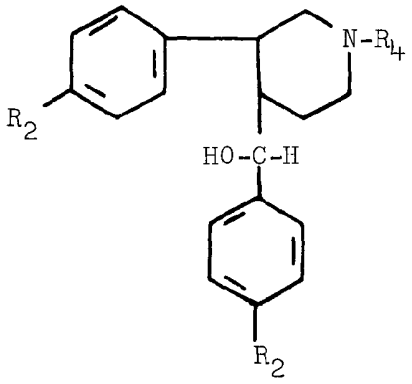
hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, avspaltes metyl- henhv. benzyl- gruppen fra forbindelser med formel IIIp, henhv. IIIq, eller IIIr,



IIIp



IIIq



IIIr

hvori R_2, R_3 og R_4 har den ovennevnte betydning.

Ved omsetningen av en forbindelse med formel VII med en forbindelse med formel VIII eller VIIIa etter fremgangsmåte a") anvendes som under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel for eksempel sykliske eller åpenkjedete etere, som dietyleter eller tetrahydrofuran, og arbeides fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 70°C. Som metallorganisk forbindelse med formel VIII henhv. VIIIa kan f.eks. anvendes benzylmagnesiumbromid eller benzyllitium.

Ved fremgangsmåten b") for fremstilling av forbindelser med formel IIIh kan som under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel anvendes f.eks. aromatiske hydrokarboner, som toluen, eller sykliske eller åpenkjedete etere, som tetrahydrofuran, eller di(lavere)alkylkarboksylsyreamider som N,N-dimetylformamid, eller blandinger av disse. Omsetningen forlöper i nærvær av et alkalimetallalkoholat, som f.eks. natriummetylat eller kaliumtert.-butylat, eller et alkalimetallamid, som f.eks. natriumamid.

Som vannavspaltende middel ved fremgangsmåte c") anvendes f.eks. saltsyre, saltsyre/eddiksyre, svovelsyre, metansulfonsyre eller fosforsyre, idet det fortrinnsvis arbeides ved temperaturer mellom 40 og 120°C og omsetningen får löpe i 1 til 48 timer.

Ved fremstilling av forbindelser med formel IIIi etter fremgangsmåte d") med komplekse metallhydrider anvendes som reduksjonsmiddel f.eks. litiumaluminiumhydrid, idet det som under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel f.eks. kan anvendes sykliske etere, som tetrahydrofuran eller dioksan, eller natriumborhydrid,

idet det som lösningsmiddel kan anvendes f.eks. lavere alkoholer eller blandinger av lavere alkoholer med vann, som etanol eller etanol/vann.

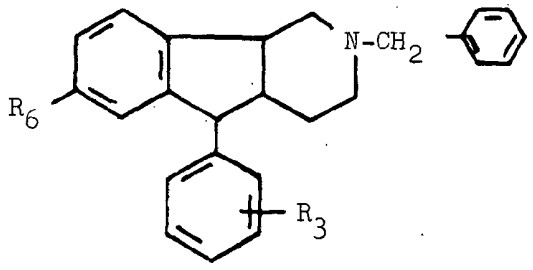
Avspaltningen av metyl henhv. benzylgruppen etter fremgangsmåte e") kan gjennomföres analogt som beskrevet for fremgangsmåte e).

Forbindelsene med formel IIIe er et spesial tilfelle av forbindelsene med formel IIIr.

De som utgangsprodukter anvendte forbindelser med formel VII kan fremstilles ved at en på fenylresten tilsvarende substituert atropasyreester omsettes med en på nitrogenet tilsvarende substituert 3-aminopropionsyreester, tilleiringsproduktet ringsluttes ved behandling med et basisk kondensasjonsmiddel og den derved erholdte forbindelse hydrolyseres og dekarboksyleres.

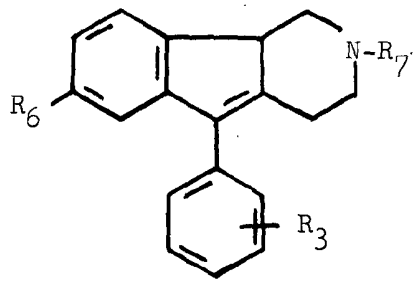
Forbindelsene med formler IIIp, IIIq og IIIr er spesialtilfeller av forbindelsene med formel IIIg, IIIh og IIIi.

(4aRS,5RS,9bRS)-forbindelser med formel I anvendes som utgangsprodukter ved fremgangsmåte f), (4aRS,5RS,9bRS)-forbindelser med formel XI



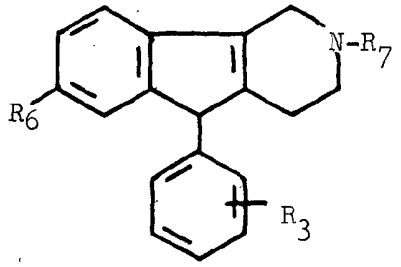
XI

hvori R_3 har den ovennevnte betydning og R_6 står for hydrogen, klor, brom, fluor eller lavere alkyl anvendes som mellomprodukter for fremstilling av forbindelser med formel Ia. Disse forbindelser kan erholdes ved at enten forbindelser med formel XII



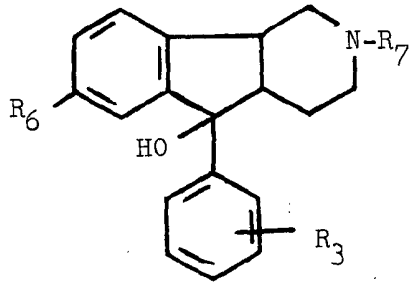
XII

eller XIIa



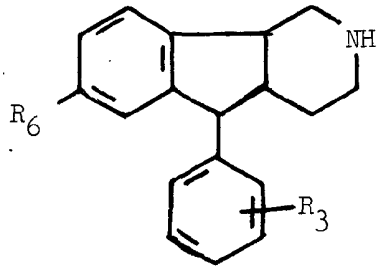
XIIa

hvori R_3, R_6 og R_7 har den ovennevnte betydning, eller deres blandinger, eller forbindelser med formel XIII



XIII

hvori R_3, R_6 og R_7 har den ovennevnte betydning, reduseres, eller forbindelser med formel XIa



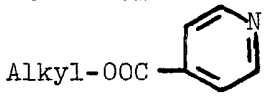
XIa

hvori R_3 og R_6 har den ovennevnte betydning, omsettes med forbindelser med formel IIc

$$R_7^{III}\text{-}X \qquad \text{IIc}$$

hvori X har den ovennevnte betydning og R_7^{III} står for lavere alkinyl.

Forbindelser med formel XII kan fremstilles ved at isonikotinsyreester med formel XIV

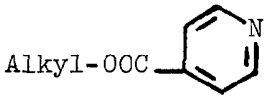


XIV

omsettes med forbindelser med formel IIb

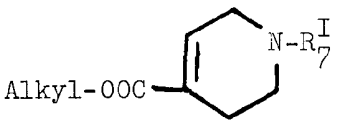
$$R_7^I\text{-}X^I \qquad \text{IIb}$$

hvori R_7^I og X^I har den ovennevnte betydning, til 1-R_7^I-pyridiniumhalogenider med formel XV



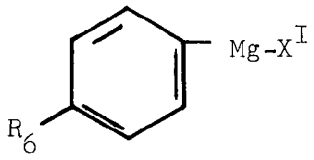
XV

hvori R_7^I og X^I har den ovennevnte betydning, f.eks. ved flere timers oppvarming av komponentene i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel, f.eks. i en lavere alkohol som etanol. Ved reduksjon f.eks. ved hjelp av natriumborhydrid erholdes fra forbindelsene med formel XV tetrahydronikotinsyreester med formel XVI



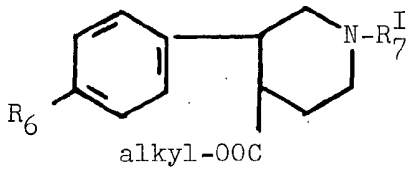
XVI

hvori R_7^I har den ovennevnte betydning. Denne omsettes med magnesiumforbindelsen med formel VIIIb



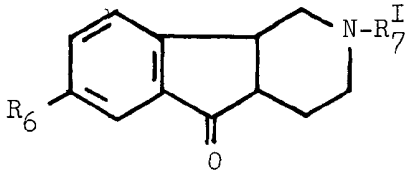
VIIIb

hvori R_6 og X^I har den ovennevnte betydning. Man kommer så ved hydrolyse av de dannede produkter frem til forbindelser med formel XVII,



XVII

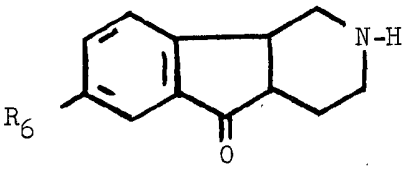
hvori R_7^I og R_6 har den ovennevnte betydning. Disse omsettes enten direkte ved oppvarming med polyfosforsyre eller ved hydrolyse til den fri karboksylsyre, fremstilling av syrekloridet, f.eks. ved hjelp av tionylklorid, og ringslutning ved hjelp av Friedel-Crafts-katalysatorer, som f.eks. vannfritt aluminiumklorid, til forbindelsene med formel XVIIIa



XVIIIa

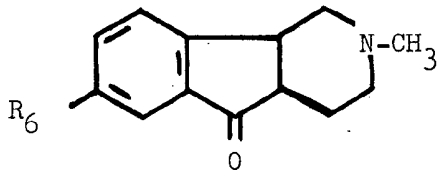
hvori R_7^I og R_6 har den ovennevnte betydning.

Ketoner med formel XVIIIb



XVIIIb

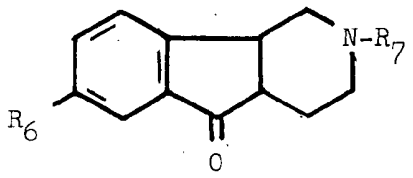
hvori R_6 har den ovennevnte betydning, kan erholdes analogt som beskrevet under fremgangsmåte e) fra ketoner med formel XVIIIc



XVIIIc

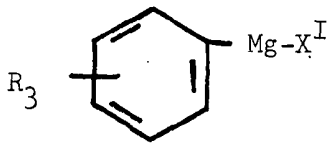
hvori R_6 har den ovennevnte betydning.

Ketoner med formel XVIII



XVIII

hvori R_7 og R_6 har den ovennevnte betydning, overföres ved omsetning ved en metallorganisk forbindelse med formel VIIIc

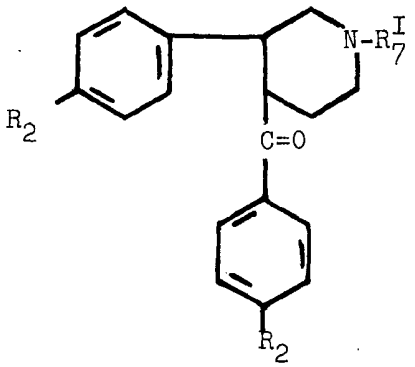


VIIIc

hvori R_3 og X^I har den ovennevnte betydning, og påfölgende hydrolyse av kompleksene til forbindelser med formel XIII. Fra hydroksyforbindelsene med formel XIII kan man så f.eks. ved behandling med sterke syrer eller syrehalogenider avspalte vann og således erholde forbindelsene med formler XII og XIIa eller deres blandinger.

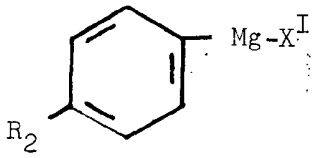
De ved ovennevnte fremgangsmåte d") for fremstilling av en forbindelse med formel IIIi som utgangsprodukt nödvendige forbindelser med formel IIIk kan erholdes ved at

a''') for fremstilling av forbindelser med formel IIIu



IIIu

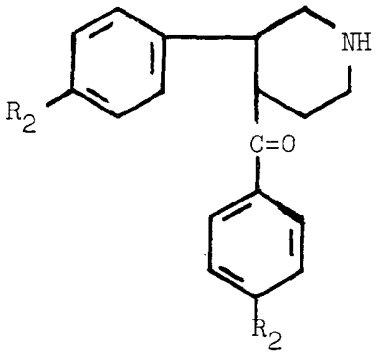
hvori R_2 og R_7^I har den ovennevnte betydning, omsettes en forbindelse med formel XVI med minst 2 mol av en Grignard-forbindelse med formel VIIId,



VIIId

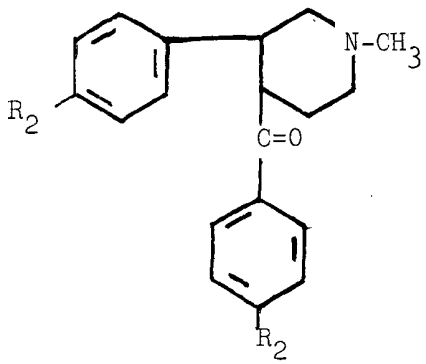
hvori R_2 og X^I har den ovennevnte betydning, i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel og reaksjonsproduktet hydrolyseres, eller

b''') For fremstilling av forbindelser med formel IIIs



IIIs

hvori R_2 har den ovennevnte betydning, avspaltes metylgruppen fra forbindelser med formel IIIt



IIIt

hvori R_2 har den ovennevnte betydning og som utgjör et spesial tilfelle av forbindelser med formel IIIu. Avspaltingen av

metylgruppen kan gjennomföres på analog måte som beskrevet for fremgangsmåte e).

De ved R_1 symboliserte lavere alkylgrupper inneholder fortrinnsvis 1 til 4, særlig 1 til 3 karbonatomer. De ved R_1 symboliserte lavere alkenyl- eller alkynylgrupper inneholder fortrinnsvis 3 til 6, særlig 3 til 5 karbonatomer. De ved R_2 og R_3 symboliserte lavere alkyl henholdsvis alkoksy- og alkyltio-grupper inneholder fortrinnsvis 1 til 4, særlig 1 til 2 karbonatomer. Fra basene med formel I kan syreaddisjonssaltene fremstilles på kjent måte og omvendt.

I den utstrekning fremstilling av utgangsforbindelsene ikke tidligere er beskrevet er disse kjent eller fremstilles på kjente måte eller kan fremstilles på analog måte med de her beskrevne eller analogt til kjente metoder.

Forbindelsene med formel I og deres farmakologisk tålbare syreaddisjonssalter har ved liten giftighet interessante farmakodynamiske egenskaper og kan derfor anvendes som legemidler.

Fra det norske patentskrift 113.263 er det kjent tetrahydroindenopyridin-derivater som i 5,4a-stillingen av ringskjelettet bærer en dobbeltbinding og som har sedative og nevroleptiske egenskaper. De ved den foreliggende oppfinnelse fremstillbare heksahydroindenopyridinderivater med formel I skiller seg fra de kjente forbindelser ved at de mangler dobbeltbinding i 5,4a-stillingen og utmerker seg ved serotoninantagonistiske, analgetiske og antiflogistiske egenskaper.

Forbindelsene har serotoninantagonistisk virkning hvilket fremgår av resultatene av serotoningiftighetsprøver på marsvin, serotoninpoteödem-forsök i rotter og påvirkning av den pressoriske serotoninblodtrykksreaksjon i hunder. De doser som anvendes varierer alt etter typen av tilførsel og den tilstand som skal behandles. Vanlig oppnås dog tilfredsstillende resultater med en dose på 0,05 til 30 mg/kg kroppsvekt. Denne dose kan om nödvendig tilföres i 2 til 3 porsjoner eller også i retardform. For större pattedyr ligger dagsdosen på omtrent 1 til 30 mg. for oral tilførsel inneholder deldosene omtrent 0,3 til 15 mg av forbindelsene med formel I ved siden av faste eller flytende bærersubstanser eller fortynningsmidler.

Forbindelsene med formel Ib og deres syreaddisjonssalter viser ut

over dette også analgetiske egenskaper, som påvises f.eks. ved "hot-plate"-pröven og ved hemming av fenyl-benzokinon-syndromet i mus. De kan derfor anvendes som analgetika. De doser som anvendes varierer alt etter arten av tilförsel og den tilstand som skal behandles. Vanlig oppnås dog tilfredsstillende resultater med en dose på 3 til 30 mg/kg legemsvekt. Denne dose kan om nödvendig tilföres i 2 til 3 porsjoner eller også som retardform. For större pattedyr ligger dagsdosen på omtrent 10 til 100 mg. For oral tilförsel inneholder deldosene omtrent 3 til 50 mg av forbindelsene med formel Ib ved siden av faste eller flytende bærersubstanser eller fortynningsmidler.

Videre fremviser forbindelsene med formel Ia også antiflogistisk virkning (Carragen-ödem og traumatisk ödem i rotter) og kan anvendes som antiflogistika henhv. eksudasjonshemmere. De doser som tilföres varierer alt etter arten av tilförsel og den tilstand som skal behandles. Vanlig oppnås dog tilfredsstillende resultater med en dose på omtrent 1 til 30 mg/kg kroppsvekt. Denne dose kan om nödvendig tilföres i to til tre porsjoner eller også som retardform. For större pattedyr ligger dagsdosen på omtrent 30 til 100 mg. For oral tilförsel inneholder deldosene omtrent 10 til 50 mg av forbindelsene med formel Ia ved siden av faste eller flytende bærersubstanser eller fortynningsmidler. I de följende eksempler, som skal illustrere oppfinnelsen nærmere, er alle temperaturangivelser i °C og er ukorrigert.

Eksempel 1: (4aRS, 5SR, 9bSR)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno/1,2-c/pyridin.

Til 800 g til 110°C forhåndsoppvarmet polyfosforsyre tilföres ilöpet av 15 minutter porsjonsvis 100 g 4-(p-klor-α-hydroksybenzyl)-3-p-klorfenyl-1-metylpiperidin. Reaksjonsblandingen röres deretter i 8 timer ved samme temperatur og helles deretter under röring ut i en blanding av 3 kg is og 1500 ml metylenklorid. Deretter nöytraliseres blandingen med konsentrert natriumlut, den organiske fase fraskilles og den vandige fase utrystes ennå 3 ganger med hver gang 1000 ml metylenklorid. De organiske ekstrakter vaskes med vann, törres over natriumsulfat og lösningsmidlet avdestilleres under redusert trykk. Den oljeaktige rest destilleres i höyvakuum, idet hovedfraksjonen går over ved 195-200°C ved 0,01 torr som en olje.

Den fra acetonnitril krystallinsk erholdte andel er en isomerblanding med et smeltepunkt 95-110°C. Derfra erholdes ved hjelp av fumarsyre i etanol et fumarat med et smeltepunkt 224-225°C og ved fordeling av dette salt mellom dietyleter og 2 N natronlut, törring av eterfasen over magnesiumsulfat og fjernelse av lösningsmidlet den i overskriften nevnte forbindelse som smelter ved 112-114°C etter omkrystallisering fra n-heksan.

Eksempel 2: (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

For fremstilling av den i overskriften nevnte forbindelse gås det frem som beskrevet under eksempel 1. Etter fraskilling av fumaratet inndampes moderluten til fumaratet fullstendig ved redusert trykk og resten fordeles mellom dietyleter og 2 N natrionlut. Etter törring og inndamping av eterfasen omkrystalliseres resten fra n-heksan, hvorved erholdes (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin, med et smeltepunkt 122-125°C.

Eksempel 3: (4aRS,5SR,9bSR)-2,7-dimetyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-p-tolyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

Til 280 g til 100°C forhåndsoppvarmet polyfosforsyre tilsettes i löpet av 5 minutter 35 g 4-(α-hydroksy-p-metylbenzyl)-1-metyl-3p-tolylpiperidin. Reaksjonsblandingen omröres deretter i 30 minutter ved 130°C og uthelles deretter på 200 g is. Deretter innstilles alkalisk med 5 N natronlut og utrystes 3 ganger med 400 ml dietyleter. Etter vasking med vann törres over magnesiumsulfat, lösningsmidlet avdestillseres og den oljeaktige rest destilleres i höyvakuum. Den i overskriften nevnte forbindelse går over ved 165-170°C ved 0,1 torr. Den fra acetonitril krystallinsk erholdte forbindelse har smeltepunkt 106-107°C.

Eksempel 4: (4aRS,5SR,9bRS)-7-fluor-5-p-fluorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

En blanding av (4aRS,5SR,9bRS)- og (4aRS,5SR,9bSR)- isomerer erholdes som beskrevet i eksempel 1 etter destillasjon i höyvakuum med et

smeltepunkt 155°C ved 0,01 torr ved å gå ut fra 4-(p-fluor-α-hydroksybenzyl)-3-p-fluor-fenyl-1-metylpiperidin.

Den i overskriften nevnte isomer isoleres på følgende måte:

26,3 g av den ovennevnte blanding löses med 13,8 g benzensulfonsyre i 78 ml etanol, lösningen tilsettes 78 ml eter idet et benzensulfonat med et smeltepunkt 110-120°C utkrystalliserer. Dette fordeles mellom eter og 1 N natronlut, eterekstrakten vaskes med vann, törres over magnesiumsulfat og inndampes fullstendig. Den oljeaktige rest opptas i n-heksan idet den i overskriften nevnte forbindelse utkrystalliseres som ren isomer ved avkjöling. Smeltepunkt 103-105°C.

Eksempel 5: (4aRS,5SR,9bSR)-7-fluor-5-p-fluorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

For fremstilling av den i overskriften nevnte forbindelse gås det frem som beskrevet i eksempel 4. Etter fraskilling av benzensulfonatet med et smeltepunkt 110-120°C inndampes filtratet fullstendig ved redusert trykk. Den oljeaktige rest fordeles mellom eter og 1 N natronlut, eterekstrakten törres over magnesiumsulfat og inndampes fullstendig. Den oljeaktige rest, 14 g base, öses med 4,5 g maleinsyre i 35 ml etanol, hvorved et hydrogenmaleinat med et smeltepunkt 163-185°C utkrystalliseres ved avkjöling. Dette fordeles mellom klorform og en 1 N natronlut, klorformekstrakten törres over magnesiumsulfat og inndampes ved redusert trykk. Den oljeaktige rest opptas i 90% alkohol, hvorved den i overskriften nevnte forbindelse utkrystalliseres isomerfri ved avkjöling. Smeltepunkt 120°C.

Eksempel 6: (4aRS,5SR,9bSR)-2-etyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-7-metyl-5-p-tolyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

Til en suspensjon av 5,6 g (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-7-metyl-5-p-tolyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin og 4,3 g natriumkarbonat i 40 ml dimetylformamid tildryppes ved romtemperatur en lösning av 2,2 g etylbromid i 20 ml dimetylformamid. Deretter oppvarmes

reaksjonsblandingen i 90 minutter i oljebad ved 130°C, avkjöles deretter til romtemperatur og uthelles på 200 ml koksaltlösning. Den vandige fase utrystes 3 ganger med hver gang 100 ml dietyleter, eterekstrakten törres over magnesiumsulfat, renses med dyrekull og inndampes fullstendig ved redusert trykk. Den krystallinske rest löses varm i acetonitril, idet den i overskriften nevnte forbindelse utkrystalliserer ved avkjöling. Smeltepunkt 97-99°C.

Analogt med det som er beskrevet i eksempel 6 kan også följende forbindelser med formel I erholdes (eksempler 7-15):

Eks.	R_1	R_2	R_3	Konfigurasjon	Fysikalsk kjemiske konstanter.
7	Isopropyl	Metyl	4-metyl	4aRS,5SR,9bSR	Smp. 94-95°C
8	Allyl	Metyl	4-metyl	4aRS,5SR,9bSR	Smp. 103-105°C
9	2-propynyl	Metyl	4-metyl	4aRS,5SR,9bSR	Smp. 153-155°C
10	Isopropyl	Klor	4-klor	4aRS,5SR,9bSR	Smp. for metylatet 250-254°C
11	Etyl	Klor	4-klor	4aRS,5SR,9bRS	Smp. 75-77°C
12	n-propyl	Klor	4-klor	4aRS,5SR,9bRS	Smp. for hydrogen-sulfatet 218-222°C.
13	Isopropyl	Klor	4-klor	4aRS,5SR,9bRS	Smp. 116-118°C
14	Allyl	Klor	4-klor	4aRS,5SR,9bRS	Smp. 83-84°C
15	Etyl	Metyl	4-metyl	4aRS,5SR,9bRS	Smp. for hydrokloridet 265°C (spalting)

Eksempel 16: (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2,7-dimetyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

En blanding av 9 g (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2,7-dimetyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin-hydroklorid og 36 g kaliumhydroksyd i 90 ml n-butanol oppvarmes i 24 timer i oljebad på 150°C. Etter avkjöling til romtemperatur fortynnes med vann og utrystes med dietyleter. Eterekstrakten renses over dyrekull, törres over magnesiumsulfat, inndampes fullstendig ved redusert

trykk og den oljeaktige rest av den i overskriften nevnte forbindelse overföres med etanolisk saltsyre i hydrokloridet. Smeltepunkt 250-280°C (spalting).

Analogt som beskrevet i eksempel 16 kan også følgende forbindelser med formel I erholdes (eksempler 17-20):

Eks.	R_1	R_2	R_3	Konfigurasjon	Fysikalsk kjemiske konstanter.
17	Metyl	Metyl	3-metyl	4aRS,5SR,9bRS	Smp. for hydrokloridet 280°C (spalting)
18	Metyl	Metyl	4-metyl	4aRS,5SR,9bRS	Smp. for hydrokloridet 305-309°C (spalting)
19	Metyl	Metyl	4-metoksy	4aRS,5SR,9bRS	Smp. for hydrokloridet 295°C (spalting)
20	Hydrogen	Hydrogen	Hydrogen	4aRS,5SR,9bRS	Smp. for hydrokloridet 287-289°C (spalting)

Eksempel 21: (4aRS,5SR,9bSR)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

4 g 4-p-klorbenzyliden-3-p-klorfenyl-1-metylpiperidin oppvarmes i 4 timer i oljebad på 110°C i 35 g polyfosforsyre. Opparbeidelsen av reaksjonsblandingen utföres som beskrevet i eksempel 1. Smeltepunkt 112-114°C fra n-heksan.

Eksempel 22: (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

4g 4-p-klorbenzylidin-3-p-klorfenyl-1-metylpiperidin oppvarmes i 35 g polyfosforsyre i 4 timer i oljebad ved 110°C. Opparbeidelsen av reaksjonsblandingen gjennomföres som beskrevet i eksempel 2. Smeltepunkt 122-124°C fra n-heksan.

Eksempel 23: (4aRS,5SR,9bRS)-2-etyl-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

Til 0,55 g litiumaluminiumhydrid i 25 ml abs. eter tildryppes ved 0°C en lösning av 2,54 g (4aRS,5SR,9bRS)-2-acetyl-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2H-indeno[1,2-c]pyridin i 25 ml abs. eter. Etter röring av reaksjonsblandingen ved 0°C i 1 3/4 time og ved romtemperatur i 2 1/2 time avkjöles til -10°C og i löpet av 5 minutter tildryppes 5 ml 20% natronlut. Eterfasen fraskilles, törres over magnesiumsulfat og inndampes fullstendig. Den oljeaktige rest opptas i n-heksan hvorved den i overskriften nevnte forbindelse utkrystalliseres ved avkjöling. Smeltepunkt 75-77°C.

Eksempel 24: (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

Til 2,35 g litiumaluminiumhydrid i 70 ml abs. tetrahydrofuran tildryppes ved -10°C 0,63 ml svovelsyremonohydrat. Blandingen omröres deretter i 1 time ved romtemperatur, avkjöles deretter igjen til -10 til 0°C og tildryppes en lösning av 5,1 g (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinkarboksylsyreetylester i 30 ml abs. tetrahydrofuran. Deretter omröres blandingen i 50 minutter ved 0°C, tilsettes så under omröring dråpevis med 10 ml av en mettet natriumsulfatlösning og fortynnes med litt tetrahydrofuran. Blandingen filtreres, filtratet inndampes fullstendig og den oljeaktige rest omkrystalliseres en gang fra n-heksan og deretter fra etanol, hvorved den i overskriften nevnte forbindelse med et smeltepunkt 122-125°C erholdes.

Eksempel 25: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

Til en lösning av 30 g (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin i 300 ml abs. benzen tildryppes ved romtemperatur en lösning av 43 g klormaursyreetylester i 80 ml abs. benzen i löpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen oppvarmes deretter i 3 timer til koking under tilbakelöp, avkjöles

til 20°C, vaskes med 2 N saltsyre og med vann og törres over natriumsulfat. Etter inndamping av lösningen under redusert trykk törres resten ved 90°C i 3 timer og löses i 300 ml n-butylalkohol, tilsettes 120 g kaliumhydroksyd og omröres i 1 1/2 time ved 130°C. Reaksjonsblandningen avkjöles til 20°C, fortynnes med 600 ml toluen, vaskes nöytral med vann og ekstraheres med 2 N vinsyre. De vandige sure ekstrakter innstilles alkalisk med kaliumkarbonat under kjöling, hvoretter de ekstraheres med metylenklorid. De organiske ekstrakter vaskes med vann og törres over kaliumkarbonat. Etter inndamping av lösningsmidlet under redusert trykk löses resten i 200 ml metanol, den erholdte lösning innstilles med etanolisk hydrogenkloridlösning til pH 3, den sure lösning filtreres over aktiv kull og inndampes til omtrent 50 ml. Det utkrystalliserte hydroklorid av den i overskriften nevnte forbindelse omkrystalliseres fra etanol. Smeltepunkt 292-294°C.

Analogt med det som er beskrevet i eksempel 25 kan også följende forbindelser med formel I erholdes (eksempler 26-29):

Eks.	R_1	R_2	R_3	Konfigurasjon	Fysikalsk kjemiske konstanter.
26	Hydrogen	Metyl	4-metyl	4aRS,5SR,9bSR	Smp. 45-46°C.
27	Hydrogen	Klor	4-klor	4aRS,5SR,9bSR	Kokepunkt 210°C ved 0,06 torr.
28	Hydrogen	Klor	4-klor	4aRS,5SR,9bRS	Kokepunkt 175-180°C ved 0,01 torr
29	Hydrogen	Metyl	4-metyl	4aRS,5SR,9bRS	Smp. for hydrogen-fumaratet 210-213°C

Eksempel 30: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

En lösning av 5 g (4aRS,5SR,9bSR)-2-benzyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin i 60 ml etanol hydreres i nærvær av

0,2 g 10% palladiumkull ved normaltrykk og romtemperatur. Etter opptagelse av den teoretiske hydrogenmengde filtreres lösningen og filtratet inndampes til törrhet under redusert trykk. Fra resten erholdes (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin på den i eksempel 25 beskrevne måte. Smeltepunkt 292-294°C.

Eksempel 31: (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

Lösningen av 2 g (4aRS,5SR,9bRS)-2-benzyl-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2H-indeno[1,2-c]pyridin-hydroklorid i 50 ml iseddik hydreres med 0,2 g 5% palladium på aktiv kull med 50°C og 5 atmosfærer i 7 timer. Deretter filtreres blandingen, filtratet inndampes fullstendig med redusert trykk og den oljeaktige rest fördeles mellom dietyleter og 2 N natronlut. Etter vasking av eterekstrakten med vann og törring over magnesiumsulfat avdestilleres lösningsmidlet fullstendig og resten tilsettes 10 ml av en 2,1 N etanolisk saltsyrelösning. Etter tilsetning av litt eter og avkjöling i isbad krystalliserer den i overskriften nevnte forbindelse som hydroklorid med et smeltepunkt 245-250°C.

Eksempel 32: (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

10 g rått (4aRS,5RS,9bRS)-2-etoksykarbonyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin kokes med en lösning av 80 g kaliumhydroksyd i 200 ml butanol under tilbakelöp i 24 timer. Det opp-arbeides som beskrevet i eksempel 20 og erholdes (4aRS,5SR, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin-hydroklorid med et smeltepunkt 287-289°C (spalting).

Eksempel 33: (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

Til en lösning av 15 g klormaursyreetylester i 60 ml benzen tildryppes i löpet av 1/2 time ved 70-75°C lösningen av 12 g (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-

indeno[1,2-c]pyridin i 120 ml abs. benzen. Deretter kokes i 2 1/2 time under tilbakelöp, avkjöles, noe utskilt (4aRS,5SR, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c] pyridin-hydroklorid frafiltreres og filtratet inndampes. Det tilbakeblivende oljeaktige, rå (4aRS,5SR,9bRS)-2-etoksykarbonyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin kokes med en blanding av 75 ml iseddik og 75 ml konsentrert saltsyre i 16 timer under tilbakelöp. Deretter inndampes til törrhet i vakuum, resten löses i litt isopropanol og tilsettes eter, hvoretter hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse krystalliserer. Den omkrystalliseres fra isopropanol/eter og smelter da ved 287-289°C under spalting.

De anvendte utgangsprodukter kan fremstilles på följende måte:

Eksempel 34: (4aRS,5RS,9bRS)-7-klor-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

Lösningen av 11,8 g 7-klor-1,3,4,9b-tetrahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (smeltepunkt 120-123°C) i 120 ml iseddik hydreres med 0,6 g platinaoksyd ved 40°C og 4 atmosfærer i löpet av 36 timer. Reaksjonsblandingen frafiltreres fra katalysator og filtratet inndampes fullstendig ved redusert trykk. Resten opptas i 100 ml vann, innstilles alkalisk under avkjöling med 5 N natronlut og utrystes tre ganger med hver gang 150 ml dietyleter. De forente eterekstrakter vaskes nöytral med vann, törres over magnesiumsulfat og lösningsmidlet avdestilleres fullstendig. Den oljeaktige rest löses i 40 ml etanol og tilsettes den beregnete mengde etanolisk saltsyre, idet den i overskriften nevnte forbindelse faller ut som hydroklorid med et smeltepunkt 284°C (spalting).

Analogt som beskrevet i eksempel 34 kan også följende forbindelser erholdes (eksempler 35-39):

Eks.	R_1	R_2	R_3	Konfigurasjon	Fysikalskkjemiske konstanter	F.eks.
35	Metyl	Metyl	Hydrogen	4aRS,5RS,9bRS	Smp. for hydrokloridet 250-260°C (spalting)	16
36	Metyl	Metyl	3-metyl	4aRS,5RS,9bRS	Smp. for hydrokloridet 230°C (spalting)	17
37	Metyl	Metyl	4-metyl	4aRS,5RS,9bRS	Smp. for hydrokloridet 252°C (spalting)	18
38	Metyl	Metyl	4-metoksy	4aRS,5RS,9bRS	Smp. 120-121°C	19
39	Hydrogen	Hydrogen	Hydrogen	4aRS,5RS,9bRS	Smp. for hydrokloridet 230-232°C (spalting)	20

Eksempel 40: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 20).

I lösningen av 5,0 g (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-5(2H)-indeno[1,2-c]pyridinol i 70 ml eter og 150 ml flytende ammoniak innföres ved -35°C i löpet av 1 time 3,6 g natrium i små porsjoner. Deretter omröres ennå i 4 timer uten ytterligere kjöling, is innföres, eterskiktet fraskilles, vaskes med natriumkloridlösning og inndampes etter törring over magnesiumsulfat. Den tilbakeblivende olje destilleres i kulerör ved en bad-temperatur på 150°C ved 0,05 torr. Det nesten farvelöse, seige destillat er en isomerblanding av (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin og (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin. Isomerforholdet etter NMR og gasskromatogram er 7:3.

Eksempel 41: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 20).

133401

Til lösningen av 15 klormaursyreetylester i 60 ml benzen tildryppes i löpet av 1/2 time ved 70-75°C lösningen av 12 g (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin i 120 ml abs. benzen. Deretter kokes i 2 1/2 time under tilbakelöp, avkjöles, noe utskilt (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin-hydroklorid frafiltreres og filtratet inndampes. Det tilbakeblivende oljeaktige, rå (4aRS,5RS,9bRS)-2-etoksykarbonyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin kokes under tilbakelöp med en blanding av 75 ml iseddik og 75 ml konsentrert saltsyre i 16 timer. Deretter inndampes til törrhet i vakuum, resten löses i litt isopropanol og tilsettes eter, hvorved hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse krystalliserer. Den omkrystalliseres fra isopropanol/eter og smelter da ved 230-232°C under spalting.

Eksempel 42: 4-(p-klor-α-hydroksybenzyl)-3-p-klorfenyl-1-metylpiperidin (for eksempel 1 og 2).

a) 73 g magnesium overhelles abs. tetrahydrofuran og tilsettes noen krystaller jod. Deretter tildryppes en lösning av 574 g p-klorbrombenzen i 1200 ml abs. tetrahydrofuran så raskt at reaksjonen holdes i gang. Reaksjonsblandingen oppvarmes ennå i 1 1/2 time under tilbakelöp og den dannede Grignard-lösning tilsettes ved tilbakelöpstemperatur en lösning av 169 g 1,2,3,6-tetrahydro-1-metylisonikotinsyreetylester i 500 ml abs. tetrahydrofuran. Deretter oppvarmes reaksjonsblandingen ennå i 1 1/4 time under tilbakelöp, avkjöles så til 10°C og innröres under omröring i en blanding av 420 g ammoniumklorid, 1000 ml vann, 1000 g is og 1000 ml metylenklorid. Den organiske fase fraskilles og den vandige fase utrystes ennå tre ganger med 500 ml metylenklorid. De forente organiske faser vaskes med vann, törres over magnesiumsulfat og lösningsmidlet avdestilleres ved redusert trykk. Den oljeaktige rest destilleres i höyvakuum, hvorved 4-p-klorbenzoyl-3-p-klor-fenyl-1-metylpiperidin går over ved 220-230°C ved 0,06 torr. Den fra metylenklorid/pentan krystallinsk erholdte forbindelse har et smeltepunkt på 118-120°C.

b) Til en lösning av 104 g 4-p-klorbenzoyl-3-p-klorfenyl-1-metylpiperidin i 700 ml etanol tildryppes i löpet av 30 minutter en lösning av 22 g natriumborhydrid og 3,5 g etsnatron i 70 ml vann slik at den indre temperatur ikke stiger over 40°C. Reaksjonsblandingen röres i 2 timer ved 40°C og 3 timer ved 70°C og holdes ennå i 30 minutter ved 70°C etter inndrypping av 100 ml metanol. Deretter inndampes reaksjonsblandingen til törrhet under redusert trykk og resten fordeles mellom 1000 ml vann og 1000 ml metylenklorid. Den organiske fase fraskilles og den vandige fase utrystes ennå to ganger med 500 ml metylenklorid. De forente metylenkloridekstrakter törres over magnesiumsulfat, lösningsmidlet avdestilleres ved redusert trykk og den oljeaktige rest, det rå 4(p-klor-α-hydroksybenzyl)-3-p-klorfenyl-1-metylpiperidin bringes til krystallisering fra aceton. Smeltepunkt 140-142°C.

Analogt med det som er beskrevet i eksempel 42 kan også følgende forbindelser erholdes (eksempel 43 og 44):

Eks.	R_1	R_2	R_3	Fysikalsk kjemiske konstanter	F.eks.
43	Metyl	Metyl	4-metyl	Smeltepunkt 120-123°C	3
44	Metyl	Fluor	4-fluor	Smeltepunkt 133-135°C	4 og 5

Fremstillingen av det for eksemplene 6 til 9 nödvendige utgangsprodukt er beskrevet i eksempel 26, for eksemplene 11 til 14 i eksempel 28, for eksempel 10 i eksempel 27 og for eksempel 13 beskrevet i eksempel 29.

Eksempel 45: 1,3,4,9b-tetrahydro-2,7-dimetyl-5-m-tolyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 36).

a) Til 1,39 g litiumtråd oppkuttet i små stykker i 100 ml abs. dietyleter tildryppes i löpet av 5 minutter under nitrogenatmosfære en lösning av 17,1 g 3-bromtoluen i 100 ml dietyleter. Deretter

oppvarmes blandingen 3 timer under tilbakelöp, avkjöles så til -70°C og tilsettes i löpet av 15 minutter en lösning av 10,8 g 1,3,4,9b-tetrahydro-2,7-dimetyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin-5(4aH)-on i 100 ml dietyleter. Deretter får den indre temperatur stige til 0°C og reaksjonsblandingen helles ut på 500 g is og 500 g vann, den vandige fase ekstraheres med 2000 ml kloroform, ekstrakten törres over magnesiumsulfat og denne inndampes nesten fullstendig under redusert trykk. Ved tilsetning av 300 ml dietyleter krystalliserer 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2,7-dimetyl-5-m-tolyl-5(2H)-indeno[1,2-c]pyridinol ut. Smeltepunkt 180-182°C.

b) 50 g 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2,7-dimetyl-5-m-tolyl-5(2H)-indeno[1,2-c]pyridinol oppvarmes i 400 ml 2,5 N metanolisk saltsyre under tilbakelöp i 1 time. Deretter inndampes lösningen fullstendig ved redusert trykk og den krystallinske rest, nemlig 1,3,4,9b-tetrahydro-2,7-dimetyl-5-m-tolyl-2H-indeno[1,2-c]pyridinhydroklorid omkrystalliseres fra alkohol/dietyleter. Smeltepunkt 230-235°C.

Analogt som beskrevet i eksempel 45 kan også følgende forbindelser erholdes (eksemplene 46 og 47):

Eks.	R_1	R_2	R_3	Fysikalsk kjemiske konstanter	F.eks.
46	Metyl	Metyl	4-metyl	Smp. for hydrokloridet 243-245°C (spalting)	37
47	Metyl	Metyl	4-metoksy	Smp. for hydrokloridet 232-235°C (spalting)	38

Eksempel 48: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 41).

Lösningen av 30 g 1,3,4,9b-tetrahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin i 200 ml iseddik rystes i 20 timer ved 40°C med

platinaoksyd-katalysator og hydrogen ved et utgangstrykk på 5 ato. Deretter frafiltreres katalysatoren, lösningen inndampes i vakuum, resten fordeles mellom fortynnet natronlut og metylenklorid, metylenkloridlösningen törres over magnesiumsulfat og inndampes. Den tilbakeblivende base löses i isopropanol og tilsettes eterisk hydrogenklorid, hvorved (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin-hydroklorid krystalliserer. Smeltepunkt etter omkrystallisering fra isopropanol 270-272°C (spalting).

Eksempel 49: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 41).

Lösningen av 20 g 1,3,4,9b-tetrahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin og 8,0 g malonsyre i 100 ml metanol kokes under tilbakelöp i 2 timer og avkjöles deretter til 0°C, hvorved 1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeo[1,2-c]pyridin-hydrogenmalonat krystalliserer. Det smelter etter krystallisering fra metanol ved 163-165°C (spalting).

Lösningen av 10 g 1,3,4,5,-tetrahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin-hydrogenmalonat i 100 ml iseddik rystes med 0,5 g platinaoksyd og hydrogen ved normaltrykk. Når den beregnete mengde hydrogen er opptatt,(etter omtrent 24 timer) opparbeides videre som beskrevet i eksempel 48. Det erholdes (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin-hydroklorid med et smeltepunkt 270-272°C (spalting).

Eksempel 50: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 41).

En lösning av 5,0 g (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-5(2H-indeno[1,2-c]pyridinol i 70 ml abs. eter og 150 ml flytende ammoniak innföres i löpet av 1 time 3,6 g natrium i små porsjoner, hvorved temperaturen måles på omtrent -35°C. Det omröres deretter videre i tre timer uten ytterligere kjöling, is innföres, eterskiktet fraskilles, vaskes med natriumkloridlösning og inndampes etter törring over magnesiumsulfat. Den tilbakeblivende

olje er en isomerblanding av (4aRS,5RS,9bRS)- og (4aRS,5SR,9bRS)-forbindelsen, idet den förste overveier. Blandingen löses i isopropanol og overföres i hydrokloridet med eterisk hydrogenklorid. Etter omkrystallisering fra isopropanol erholdes rent (4aRS,5RS, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c] pyridin-hdyroklorid med et smeltepunkt 270-272°C (spalting).

Eksempel 51: 4-p-klorbenzyliden-3-p-klorfenyl-1-metyl-piperidin (for eksempel 21 og 22).

30 g 4-(p-klor-α-hydroksybenzyl)-3-p-klorfenyl-1-metyl-piperidin (fremstilling se eksempel 42) oppvarmes i 180 g 90% metansulfonsyre i 15 minutter på oljebad med 100°C. Etter avkjöling til romtemperatur uthelles reaksjonsblandingen på is, innstilles alkalisk med 5 N natronlut og utrystes tre ganger med 400 ml dietyleter. Etter törring av eteruttrekket over magnesiumsulfat avdestilleres lösningsmidlet fullstendig og den oljeaktige rest tilsettes den beregnete mengde fumarsyre. Etter avkjöling krystalliserer den i overskriften nevnte forbindelse ut som hydrogenfumarat med et smeltepunkt 190-191°C.

Den ved ringslutningen anvendte base erholdes ved fordeling av hydrogenfumaratet mellom dietyleter og 2 N natronlut.

Eksempel 52: (4aRS,5SR,9bRS)-2-acetyl-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 23).

Til 6,4 g (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2H-indeno[1,2-c]pyridin (fremstilling se eksempel 28) i 40 ml pyridin tildryppes under iskjöling 2,2 g eddiksyreanhydrid. Etter 1 times röring ved romtemperatur inndampes blandingen fullstendig ved redusert trykk, resten opptas i 50 ml kloroform, vaskes med 2 N saltsyre og vann, törres over magnesiumsulfat og inndampes fullstendig ved redusert trykk. Den i overskriften nevnte forbindelse blir tilbake som en farvelös olje.

Eksempel 53: (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinkarboksylsyre-etylester (for eksempel 24).

Til en lösning av 48,5 (4aRS,5SR,9bRS)-7-klor-5-p-klorfenyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin med et smeltepunkt 122-125°C (fremstilling se eksempel 2) i 300 ml benzen tildryppes ved romtemperatur i löpet av 30 minutter en lösning av 63,5 g klormaursyreetylester i 80 ml benzen. Deretter oppvarmes reaksjonsblandingen i fire timer under tilbakelöp, avkjöles så til 20°C, vaskes med 2 N saltsyre og vann og benzenfasen törres over natriumsulfat. Etter avdestillering av lösningsmidlet ved redusert trykk erholdes den i overskriften nevnte forbindelse som en farvelös olje.

Eksempel 54: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 25).

Det gås frem på analog måte som beskrevet i eksempel 3. Den i overskriften nevnte forbindelse har smeltepunkt 83°C.

Eksempel 55: (4aRS,5SR,9bSR)-2-benzyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 30).

Det gås frem på analog måte som beskrevet i eksempel 3. Den i overskriften nevnte forbindelse har smeltepunkt 245-247°C.

Eksempel 56: (4aRS,5SR,9bRS)-2-benzyl-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 31).

Det gås frem analogt med det som er beskrevet i eksempel 6. Hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse er 245-250°C.

Eksempel 57: (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 33).

10 g (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeo[1,2-c]pyridin (for fremstillingen se eksempel 48, 49 eller 50)

kokes under tilbakelöp med en lösning av 80 g kaliumhydroksyd i 200 ml butanol i 24 timer. Det opparbeides som beskrevet i eksempel 6 og erholdes (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin-hydroklorid. Smeltepunkt for forbindelsen etter krystalliering fra isopropanol er 299-300°C (spalting).

Fremstillingen av det for eksempel 26 nödvendige utgangsprodukt beskrives i eksempel 3, for eksempel 27 i eksempel 1, for eksempel 28 i eksempel 2, for eksempel 29 i eksempel 16, for eksempel 32 i eksempel 41.

Eksempel 58: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 25).

a) 4-benzyl-1-metyl-3-fenyl-piperindol-4:

15,6 g magnesium overhelles 120 ml abs. eter, tilsettes en krystall jod og omtrent 5 ml av en lösning av 81,4 g benzylbromid i 400 ml abs. eter og det oppvarmes til omsetningen begynner. Deretter tildryppes resten av den ovennevnte benzylbromidlösning så raskt at lösningen stadig koker, og det oppvarmes deretter ennå i 4 timer under tilbakelöp. Til denne benzylmagnesiumbromidlösning tildryppes ved 10°C under god röring i löpet av 3 timer en lösning av 61,6 g 1-metyl-3-fenyl-piperidon-4 i 300 ml abs. eter, det omröres ennå i 3 timer ved romtemperatur og reaksjonsblandingen får stå over natten ved romtemperatur. Deretter uthelles den under omröring i en lösning av 240 g ammoniumklorid i 1500 ml isblandet vann, den hele blanding filtreres gjennom diatomerjord, den organiske fase fraskilles og den vandige lösning utrystes ytterligere med eter. De forente eteriske lösninger vaskes med vann, törres over kaliumkarbonat og inndampes under redusert trykk. Fra resten krystalliserer 4-benzyl-1-metyl-3-fenyl-piperidinol-4 fra heksan. Smeltepunkt 102-104°C.

b) (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

En blanding av 200 g polyfosforsyre og 200 ml xylen foroppvarmes

til 130°C og tilsettes i löpet av 30 minutter under sterk röring en lösning av 19 g 4-benzyl-1-metyl-3-fenyl-piperidinol-4 i 40 ml xylen. Reaksjonsblandingen omröres i 10 timer ved 130°C, avkjöles til 90°C og uthelles på 600 ml isblandet vann. Den organiske fase fraskilles, den vandige del vaskes en gang med eter og mettes med kaliumkarbonat. Den basiske vandige suspensjon ekstraheres med metylenklorid, ekstrakten vaskes med vann og törres over kaliumkarbonat, hvoretter lösningsmidlet avdampes under redusert trykk. Resten destilleres under höyvakuum idet (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin går over som en olje ved 150-155°C ved 0,3 torr. Smeltepunkt 82-83°C (fra heksan).

Eksempel 59: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 25).

a) 4-benzyliden-1-metyl-3-fenyl-piperidin.

Denne forbindelse kan erholdes på to måter:

α) Til en lösning av 16,2 g fosforsyrling-tris-dietylamid i 40 ml N,N-dimetylformamid tildryppes ved 0-5°C en lösning av 17,0 g benzylbromid i 40 ml N,N-dimetylformamid. Kjölingen slöyfes, temperaturen får ved eksoterm reaksjon under röring stige til 40 til 50°C, det röres ennå i 30 minutter ved 50°C og tilsettes ytterligere 20 ml N,N-dimetylformamid. Ved 0 til 5°C tilsettes reaksjonsblandingen porsjonsvis 5,8 g natriummetylat, röres i 30 minutter ved romtemperatur og avkjöles på nytt til 0°C. Ved denne temperatur tilsettes i löpet av 15 minutter 18 g 1-metyl-3-fenyl-piperidon-4, det omröres i 2 1/2 ved 20-25°C og deretter i 4 timer ved 80°C og hensettes i 10-15 timer ved romtemperatur. Den mörke suspensjon uthelles nå på en lösning av 38 g ammoniumklorid i 500 ml isblandet vann og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktene vaskes med vann, törres over magnesiumsulfat og inndampes under redusert trykk. Resten destilleres under höyvakuum, idet 4-benzyliden-1-metyl-3-fenyl-piperidin går over som en olje ved 165-170°C ved 0,03 torr (smeltepunkt for hydrokloridet: 211-212°C fra aceton), ved siden av litt 4-benzyl-1-metyl-3-fenyl-1,2,5,6,-tetrahydro-pyridin.

β) En lösning av 11,4 g benzyl-dietylfosfonat i 20 ml abs. tetrahydrofuran tildryppes under nitrogenatmosfære til en suspensjon av 1,95 g natriumamid i 30 ml abs. tetrahydrofuran. Blandingen omröres i 5 timer ved romtemperatur, tilsettes ved 20-30°C i löpet av 30 minutter en lösning av 9,5 g 1-metyl-3-fenyl-piperidon-4 i 20 ml abs. tetrahydrofuran og oppvarmes til koking under tilbakelöp i 48 timer. Etter avkjöling avdestilleres lösningsmidlet under redusert trykk, resten fordeles mellom 200 ml 2 N saltsyre og 200 ml eter og den organiske fase fraskilles. Den vandige lösning innstilles nå alkalisk med 40% natronlut og ekstraheres 5 ganger med metylenklorid. De forente ekstrakter törres over magnesiumsulfat og inndampes under redusert trykk. 4-benzyliden-1-metyl-3-fenyl-piperidin isoleres på samme måte som under α) ved destillasjon.

b) (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

20 g 4-benzyliden-1-metyl-3-fenyl-piperidin innföres ved 20-30°C i 200 ml polyfosforsyre og reaksjonsblandingen oppvarmes i löpet av 2 timer ved 130°C. Det röres ennå i 2 timer ved denne temperatur, avkjöles til 90°C og arbeides videre som beskrevet i eksempel 54.

Eksempel 60: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin (for eksempel 25).

a) 4-benzyl-1-metyl-3-fenyl-1,2-5,6-tetrahydropyridin.

20 g 4-benzyl-1-metyl-3-fenyl-piperidinol-4 (for fremstillingen se eksempel 58 under a) og 160 ml 75% svovelsyre omröres i 20 timer ved 60°C. Etter avkjöling fortynnes reaksjons-lösningen med 500 ml vann, innstilles alkalisk med 40% natronlut og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktene vaskes med vann, törres over magnesiumsulfat og inndampes under redusert trykk. Resten löses i 25 ml abs. etanol, innstilles til pH 3 med etanolisk hydrogenklorid-lösning og bringes til krystallisering ved romtemperatur. Ved fraksjonert krystallisering fraskilles först noe 4-benzyliden-1-metyl-3-fenyl-piperidin-hydroklorid med smeltepunkt 211-212°C og

deretter erholdes 4-benzyl-1-metyl-3-fenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-hydroklorid med et smeltepunkt 178-179°C.

b) (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin.

20 g 4-benzyl-1-metyl-3-fenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin behandles på samme måte som beskrevet i eksempel 59 under b) med 200 g polyfosforsyre, hvorved det etter destillasjon erholdes (4aRS,5SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c] pyridin.

Eksempel 61: 4-(α-hydroksybenzyl)-1-metyl-3-fenyl-piperidin (for eksempel 54).

Det gås frem analogt som beskrevet i eksempel 42. Den i overskriften nevnte forbindelse har et smeltepunkt 153-157°C.

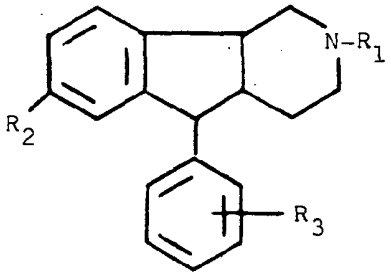
Eksempel 62: 1-benzyl-4-(α-hydroksybenzyl)-3-fenyl-piperidin (for eksempel 55).

Det gås frem analogt som beskrevet i eksempel 42. Smeltepunkt for den i overskriften nevnte forbindelse er 85-87°C.

133401

PATENTKRAV

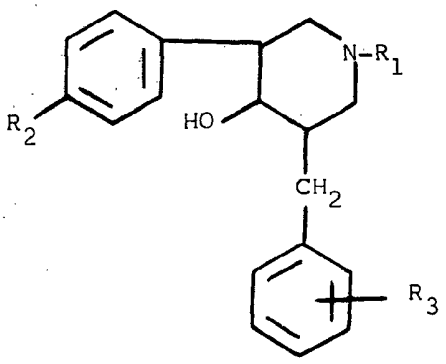
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pyridiner med formel I



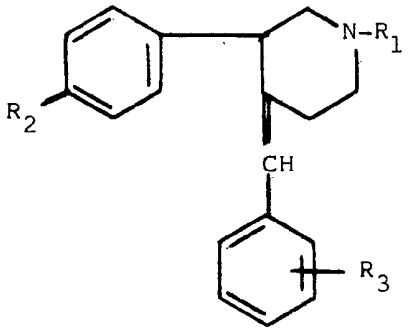
I

hvori enten R_1, R_2 og R_3 står for hydrogen eller R_1 betyr hydrogen, en lavere alkyl-, alkenyl- eller alkynyl-gruppe, R_2 står for klor brom, fluor eller en lavere alkylgruppe og R_3 står for hydrogen, klor, brom, fluor, lavere alkyl eller lavere alkoksy,
k a r a k t e r i s e r t v e d at

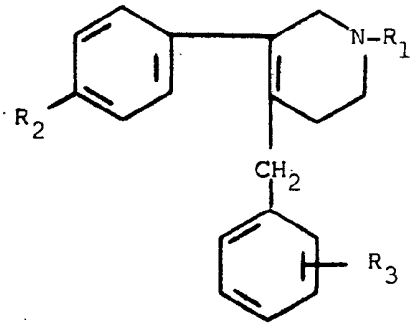
a) en forbindelse med formel IIIa, henhv. IIIb eller IIIc



IIIa



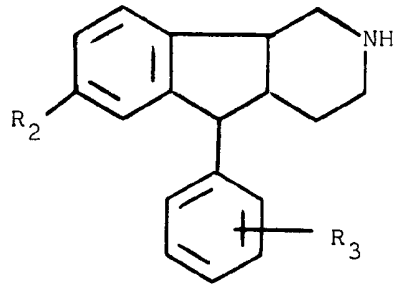
IIIb



IIIc

hvori R_1, R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, eller en blanding av forbindelsene med formler IIIb og IIIc ringsluttes med polyfosforsyre, eller

b) en forbindelse med formel Ia

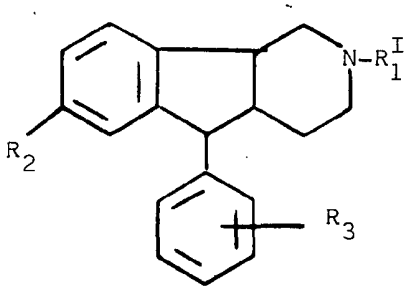


Ia

hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel omsettes med en forbindelse med formel II

$$R_1^I\text{-}X \qquad \text{II}$$

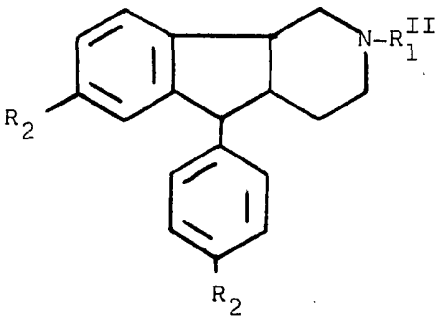
hvori R_1^I står for en lavere alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe og X for syreresten av en reaksjonsdyktig ester, til forbindelser med formel Ib



Ib

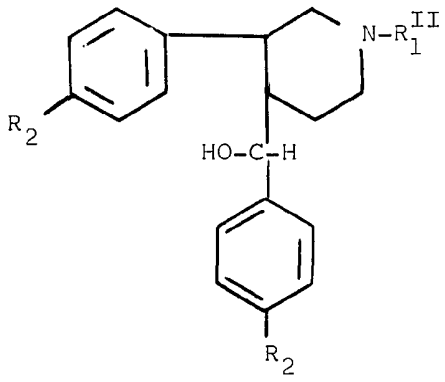
hvori R_1^I, R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, eller

c) for fremstilling av en forbindelse med formel Ic



Ic

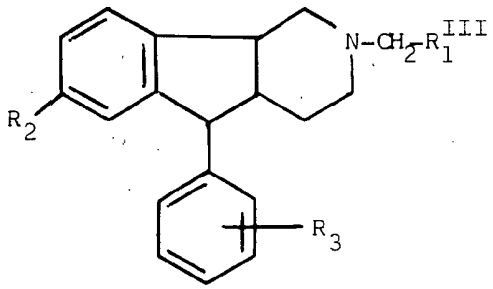
hvori R_2 har den ovennevnte betydning og R_1^{II} står for hydrogen, en lavere alkyl- eller alkenyl-gruppe, ringsluttes en forbindelse med formel IIId



IIId

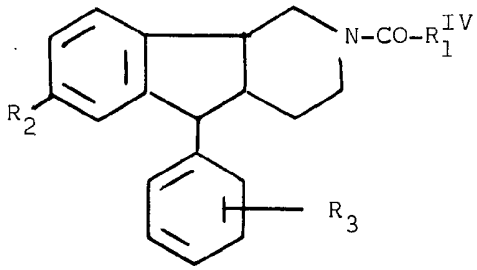
hvori R_1^{II} og R_2 har den ovennevnte betydning, med polyfosforsyre, eller

d) for fremstilling av en forbindelse med formel Id



Id

hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning og R_1^{III} står for hydrogen eller en lavere alkylgruppe, reduseres en forbindelse med formel Ie

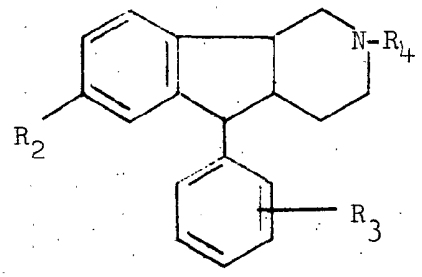


Ie

hvori R_1^{IV} betyr hydrogen, en lavere alkyl- eller alkoksy-gruppe og R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning, ved hjelp av litium-

aluminiumhydrid, aluminiumhydrid eller diboran i et under reaksjonsbetingelsene inert lösningsmiddel, eller

e) for fremstilling av en forbindelse med formel Ia fra en forbindelse med formel If



If

hvori R_2 og R_3 har den ovennevnte betydning og R_4 står for metyl- eller benzylgruppen, avspaltes metyl- henhv. benzylgruppen, eller

f) for fremstilling av en (4aRS, 5SR, 9bRS)-forbindelse med formel I oppvarmes en (4aRS, 5RS, 9bRS)-forbindelse med formel I i et alkalisk medium,

og om önskes deles blandinger av (4aRS, 5SR, 9bSR)- og (4aRS, 5SR, 9bRS)- forbindelser i sine enkelte isomerer.