



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.04.1970 (P. 139813)

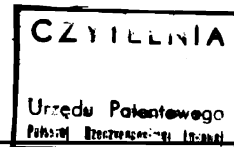
Pierwszeństwo: 08.04.1969 dla zastrz. 2
10.12.1969 dla zastrz. 4
13.02.1970 dla zastrz. 1 i 3
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1976

MKP C07d 29/02
C07d 39/00

Int. Cl². C07D 221/18



Twórcy wynalazku: Anton Ebnöther, Jean-Michel Bastian, Fulvio Gadiant
Uprawniony z patentu Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania nowych izomerycznych 1, 3, 4, 4a, 5,
9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno [1,2-c] pirydyn**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych izomerycznych 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno [1,2-c] pirydyn, a mianowicie (4aRS, 5SR, 9bSR)-i (4aRS, 5SR, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno [1,2-c] pirydyn o wzorze 1, w którym R₁, R₂ i R₃ oznaczają atom wodoru, albo R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, R₂ oznacza atom chloru, bromu, fluoru lub niższy rodnik alkilowy, a R₃ oznacza atom wodoru, chloru, bromu fluoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, albo grupę trójfluorometylową.

Związki o członach podstawowych przedstawionych wzorem 10 posiadają w trójcyklicznym układzie pierścieniowym co najmniej 3 centra asymetrii, a mianowicie atomy węgla w pozycjach 4a, 5 i 9b. Dlatego też teoretycznie możliwe są co najmniej 4 izomery różniące się położeniem podstawników przy centrach asymetrii.

Do oznaczania zastosowano nomenklaturę podaną przez R.S. Cahn, C.K. Ingolda i V. Preloga: *Angewandte Chemie* 78, 413 (1966):

Oznaczenie	Położenie atomów wodoru
(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

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że a) związek o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, a R₁ oznacza atom wodoru, przedstawiony wzorem 1a,

2

w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym R₁^I oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, a X oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, w obecności zasadowego środka kondensującego, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, a R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, przedstawione wzorem 1b, w którym R₁^I, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, albo b) związek o wzorze 3a, 3b, 3c lub 3d, w których R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, albo mieszaninę związków o wzorach 3b i 3c, cyklizuje się kwasem polifosforowym, albo c) w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, a R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, przedstawianego wzorem 1d, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₁^{III} oznacza niższy rodnik alkilowy, związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, a R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, przedstawiony wzorem 1e, w którym R₁^{IV} oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, a R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, redukuje się za pomocą wodoru litowo-glinowego, wodoru glinowego lub boroetanu w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, albo d) w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym

R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a R_1 oznacza atom wodoru, przedstawionego wzorem 1a, od związku o wzorze 1, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a R_1 oznacza rodnik metylowy lub benzyłowy, przedstawionego wzorem 1f, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza grupę metylową lub benzyłową, odszczepia się grupę metylową względnie benzyłową, albo e) od związku o wzorze 1, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a R_1 oznacza grupę benzyłową, przedstawionego wzorem 1g, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, odszczepia się hydrogenułytycznie grupę benzyłową, albo f) w przypadku wytwarzania (4aRS, 5SR, 9bRS) — związku o wzorze 1, związek (4aRS, 5RS, 9bRS) o wzorze 1 ogrzewa się w środowisku alkalicznym i mieszaninę związków (4aRS, 5SR, 9bSR) i (4aRS, 5SR, 9bRS) ewentualnie rozdziela na odrębne izomery. Sposób według wynalazku bliżej wyjaśniony jest poniżej:

W sposobie a) poddaje się reakcji związek o wzorze 1a ze związkiem o wzorze 2, w którym X oznacza zwłaszcza chlorowec lub grupę kwasu alkilo-względnie arylosulfonowego, taką jak grupa kwasu metano-, benzeno-lub p-toluenosulfonowego. Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w chlorowanym węglowodorze, takim jak chloroform, lub w niższym alkoholu, jak etanol, albo w niższym ketonie, jak aceton, w węglowodorze aromatycznym, jak ksylen, lub w dwu-alkiloamidzie kwasu karboksylowego o niższych rodnikach alkilowych, jak dwumetyloformamid, w podwyższonej temperaturze, na przykład w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną w czasie około 1—5 godzin. Jako zasadowy środek kondensujący stosuje się na przykład węglany metali alkalicznych, jak węglan sodowy lub węglan potasowy, albo trzeciorzędowe zasady organiczne, jak trójetiloamina.

Przy cyklizacji według sposobu b) prowadzi się reakcję ewentualnie w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w węglowodorze pierścieniowym, takim jak benzen, toluen, ksylen lub tetralina, w temperaturze 80—150°C i w czasie od 30 minut do 24 godzin, zwłaszcza 1—10 godzin.

W reakcji wytwarzania związków o wzorze 1d według sposobu c) jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik stosuje się na przykład pierścieniowe etery, jak czterowodorofuran lub dioksan.

Odszczepienie grupy metylowej względnie benzyłowej od związków o wzorze 1f według sposobu d) prowadzi się korzystnie w ten sposób, że związki o wzorze 1f poddaje się reakcji z estrem kwasu chloromrówkowego o wzorze 4, w którym R_5 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik fenyłowy lub benzyłowy, przy czym otrzymuje się uretany o wzorze 1i, w którym R_2 , R_3 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, i te uretany przeprowadza się na drodze kwaśnej lub zasadowej hydrolizy w związki o wzorze 1a.

Reakcję związków o wzorze 1f z chloromrówczanami o wzorze 4 prowadzi się korzystnie w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w węglowodorze aromatycznym, takim jak

bezwodny benzen i w podwyższonej temperaturze, na przykład w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Szczególnie korzystnymi produktami wyjściowymi dla tej reakcji są chloromrówczany o wzorze 4a, w którym R_5^I oznacza niższy rodnik alkilowy. Tak otrzymane uretany o wzorze 1i można albo oczyszczać znanymi sposobami, albo wprowadzać bezpośrednio do następującego potem procesu rozszczepiania uretanów.

Odszczepianie grupy — COOR₅ od uretanów o wzorze 1i można prowadzić za pomocą kwasów, na przykład kwasów mineralnych, jak kwas solny, lub zasad, na przykład wodorotlenków metali alkalicznych, jak wodorotlenek potasu lub sodu w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w niższym alkoholu, jak n-butanol, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Uretany o wzorze 1h, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a które stanowią specjalny przypadek otrzymywanych wyżej uretanów o wzorze 1i, można również rozszczepiać na drodze uwodorniania katalitycznego.

Przy takim uwodornianiu katalitycznym stosuje się zwłaszcza katalizatory palladowe, jak pallad osadzony na węglu aktywowanym i prowadzi reakcję w łagodnych warunkach, mniej więcej w temperaturze pokojowej i przy ciśnieniu normalnym.

Można również związek o wzorze 1f poddawać reakcji z bromocyjanem i hydrolizować otrzymane cyjanamidy. W reakcji tej jako rozpuszczalnik obojętny w warunkach reakcji można stosować na przykład węglowodór aromatyczny, taki jak benzen lub toluen.

Następująca potem hydroliza cyjanamidów zachodzi na przykład przy ogrzewaniu z rozcieńczonymi kwasami mineralnymi, na przykład z rozcieńczonym kwasem solnym.

Hydrogenolityczne odszczepianie grupy benzyłowej według sposobu e) można prowadzić za pomocą katalizatorów palladowych w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w niższym alkoholu, takim jak etanol, albo w niższym kwasie karboksylowym takim jak kwas octowy.

Związki o wzorze 1e można otrzymywać w ten sposób, że a') związek o wzorze 1a acyluje się za pomocą zdolnej do reakcji pochodnej kwasowej, na przykład halogankiem kwasowym lub bezwodnikiem kwasowym o wzorze 5 względnie 6, w których R_1^V oznacza niższy rodnik alkilowy, R_1^{III} ma wyżej podane znaczenie, a X^I oznacza atom chloru lub bromu, w obecności zasadowego środka kondensującego albo b') w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1i poddaje się reakcji związek o wzorze 1f z estrem kwasu chloromrówkowego w wzorze 4.

Acylowanie według sposobu a') prowadzi się korzystnie w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w węglowodorze aromatycznym, takim jak benzen, przy czym jako środek wiążący kwas stosuje się na przykład trzeciorzędową zasadę organiczną, taką jak trójetiloamina,

albo wodorotlenek metalu alkalicznego, taki jak wodorotlenek sodu lub potasu, albo pirydynę, lub stosuje się nadmiar co najmniej 1 mola związku o wzorze 1a.

Sposób b') można prowadzić jak opisano przy sposobie b).

Stosowane w sposobie d) produkty wyjściowe stanowią po części szczególny przypadek związków o wzorze 1 (wzór 1k, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie).

Związki o wzorze 1g można otrzymywać na przykład według sposobu a) poddając reakcji związek o wzorze 1a ze związkiem o wzorze 2a, w którym X^I ma wyżej podane znaczenie, albo według sposobu b) cyklizując kwasem polifosforowym związek o wzorze 3a, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1m, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.

Wychodząc ze związków (4aRS, 5SR, 9bSR) względnie (4aRS, 5SR, 9bRS) otrzymuje się według sposobów a), c), d), e), a') i b') związki (4aRS, 5SR, 9bSR) względnie (4aRS, 5SR, 9bRS) o wzorze 1, to znaczy, że przy tych sposobach konfiguracja w pozycjach 4a, 5 i 9b pozostaje niezmienną.

Według sposobu b) otrzymuje się mieszaniny izomerów, przy czym w zależności od podstawników przeważają związki (4aRS, 5SR, 9bSR) lub (4aRS, 5SR, 9bRS). Związki (4aRS, 5SR, 9bRS) przez ogrzewanie w środowisku alkalicznym, na przykład z wodorotlenkami metalu alkalicznego, jak 40% roztwór wodorotlenku potasu w butanolu, przegrupowują się w związki (4aRS, 5SR, 9bRS). Tak otrzymuje się według sposobu a) związki (4aRS, 5SR, 9bRS), gdy wychodzi się z związków (4aRS, 5SR, 9bRS) i gdy grupę uretanową, względnie cyanoamidową hydrolizuje przez dłuższe ogrzewanie z mocnymi alkali.

Związki o wzorze 3a, 3b, 3c i 3f, w których R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_7^I oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, alkenyloowy lub benzyloowy, można otrzymać w ten sposób, że a") (w przypadku wytwarzania związku o wzorze 3g, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_7^I oznacza niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenyloowy, niższy rodnik alkinyloowy albo benzyloowy, związek o wzorze 7, w którym R_1^I i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem metaloorganicznym o wzorze 8 albo 8a, w którym R_3 i X^I mają wyżej podane znaczenie, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalnika i hydrolizuje wytworzony kompleks albo b") w przypadku wytwarzania związku o wzorze 3h, w którym R_7^I , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, związek o wzorze 7 poddaje się reakcji albo z halogenkiem benzylo-tris-dwumetyloamino-fosforowym o wzorze 9, w którym R_3 i X^I mają wyżej podane znaczenie, albo z benzylofosfonianem dwualkylowym o wzorze 9a, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalnika i w obecności alkoholu metalu alkalicznego lub amidku metalu alkalicznego, albo c") w przypadku wytwarzania związku o wzorze 3b albo 3c odszczepia się wodę od związku o wzorze 3a albo 3d, albo d") w przypadku

wytwarzania związku o wzorze 3i, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_7 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenyloowy lub niższy rodnik alkinyloowy, albo rodnik benzyloowy, redukuje się związek o wzorze 3k, w którym R_2 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, za pomocą kompleksowych wodoroków metalu, albo e") w przypadku wytwarzania związków o wzorach 3m, 3n, lub 3o, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, od związków o wzorach 3p, 3q lub 3r, w których R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, odszczepia się grupę metylową względnie benzyloową.

W reakcji związku o wzorze 7 ze związkiem o wzorze 8 lub 8a według sposobu a") jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik stosuje się na przykład etery pierścieniowe lub etery o otwartym łańcuchu, takie jak eter etylowy lub czterowodorofuran, i prowadzi reakcję korzystnie w temperaturze 20—70°C. Jako związek metaloorganiczny o wzorze 8 lub 8a stosuje się na przykład bromek benzylo-magnezowy lub benzylolit.

W sposobie b") dla wytwarzania związków o wzorze 3h można stosować jako obojętne w warunkach reakcji rozpuszczalniki, na przykład węglowodory aromatyczne, takie jak toluen, lub etery o zamkniętym lub otwartym łańcuchu, jak czterowodorofuran, albo dwualkylamidy kwasów karboksylowych o niższych rodnikach alkilowych, takie jak N,N-dwumetyloformamid, lub ich mieszaniny. Reakcję prowadzi się w obecności alkoholu metalu alkalicznego, takiego jak metanolan sodowy lub III-rzęd, butylan potasowy, albo w obecności amidku metalu alkalicznego, na przykład amidku sodowego.

Jako środek odszczepiający wodę w sposobie c") stosuje się na przykład kwas solny, kwas solny, kwas octowy, kwas siarkowy, kwas metanosulfonowy lub kwas fosforowy, przy czym reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 40—120°C w ciągu około 1—48 godzin.

Przy wytwarzaniu związków o wzorze 3i według sposobu d") z zastosowaniem kompleksowych wodoroków metalu, jako środek redukujący stosuje się na przykład wodorek litowo-glinowy, przy czym jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik stosuje się na przykład etery pierścieniowe, jak czterowodorofuran lub dioksan, albo borowodorek sodowy, przy czym jako rozpuszczalnik można stosować na przykład niższe alkohole lub mieszaniny niższych alkoholi z wodą, jak etanol lub etanol/woda.

Odszczepienie grupy metylowej względnie benzylowej według sposobu e") można wykonywać analogicznie jak opisano przy sposobie d).

Związki o wzorze 3e stanowią szczególny przypadek związków o wzorze 3r.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze 7 można wytworzyć, gdy odpowiednio podstawiony w reszcie fenylowej ester kwasu atropowego poddaje się reakcji z odpowiednim podstawionym przy azocie estrem kwasu 3-aminopropionowego, addycyjny produkt reakcji cyklizuje się przez traktowanie zasadowym środkiem kondensującym i otrzymany przy tym związek hydrolizuje się i dekarboksyluje.

Związki o wzorach 3p, 3q i 3r stanowią szczególne przypadki związków o wzorach 3g, 3h i 3i.

Związki (4aRS, 5RS, 9bRS) o wzorze 1 stosuje się jako produkty wyjściowe w sposobie f), a związki (4aRS, 5RS, 9bRS) o wzorze 11, w którym R_3 ma 5 wyżej podane znaczenie, a R_6 oznacza atom wodoru, chloru, bromu, fluoru lub niższy rodnik alkilowy, stosuje się jako półprodukty do wytwarzania związków o wzorze 1a. Związki te można otrzymywać w ten sposób, że albo związki o wzorze 12 lub 12a, w których R_3 , R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, albo ich mieszaninę, albo związki o wzorze 13, w którym R_3 , R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, redukuje się, albo związki o wzorze 11a, w którym R_3 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 2c, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a R_7^{III} oznacza niższy rodnik alkinyłowy.

Związki o wzorze 12 można otrzymywać przez reakcję estru kwasu izonikotynowego o wzorze 14 ze związkami o wzorze 2b, w którym R_7^I i X^I mają wyżej podane znaczenie, przy czym otrzymuje się halogenki 1- R_7^I — pirydyniowe o wzorze 15, w którym R_7^I i X^I mają znaczenie wyżej podane, na przykład przez wielogodzinne ogrzewanie składników w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w niższym alkoholu, takim jak etanol. Przez redukcję związków o wzorze 15, na przykład za pomocą borowodoru sodowego, otrzymuje się ester kwasu czterowodorozonikotynowego o wzorze 16, w którym R_7^I ma wyżej podane znaczenie.

Związek ten poddaje się reakcji ze związkiem magnezu o wzorze 8b, w którym R_6 i X^I mają wyżej podane znaczenie, a następnie przez hydrolizę uzyskanych produktów otrzymuje się związki o wzorze 17, w którym R_7^I i R_6 mają wyżej podane znaczenie. Związki te, albo bezpośrednio przez ogrzewanie z kwasem polifosforowym, albo przez hydrolizę do wolnych kwasów karboksylowych, wytworzenie chlorków kwasowych, na przykład za pomocą chlorku tionylu i cyklizację za pomocą katalizatorów Friedela-Craftsa, takich jak na przykład bezwodny chlorek glinowy, przeprowadza się w związki o wzorze 18a, w którym R_7^I i R_6 mają wyżej podane znaczenie.

Ketony o wzorze 18b, w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie, można otrzymywać analogicznie jak w sposobie d) z ketonów o wzorze 18c, w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie.

Ketony o wzorze 18, w którym R_7 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się przez reakcję ze związkiem metaloorganicznym o wzorze 8c, w którym R_3 i X^I mają wyżej podane znaczenie, i następnie hydrolizę kompleksów, w związki o wzorze 13. Z hydroksy- związków o wzorze 13 można następnie, na przykład przez traktowanie mocnymi kwasami lub halogenkami kwasowymi odszczepiać wodę i tak otrzymywać związki o wzorach 12 i 12a lub ich mieszaniny.

Związki o wzorze 3k stosowane w sposobie d'') jako produkty wyjściowe do wytwarzania związku o wzorze 3 i można otrzymywać w ten sposób, że

a'') w przypadku wytwarzania związków o wzorze 3u, w którym R_2 i R_7^I mają wyżej podane znaczenie, związek o wzorze 16 poddaje się reakcji z co najmniej 2 molami związku Grignarda o wzorze 8d, w którym R_3 i X^I mają wyżej podane znaczenie, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku i produkt reakcji hydrolizuje, albo b'') w przypadku wytwarzania związków o wzorze 3s, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, ze związków o wzorze 3t, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie i które stanowią szczególny przypadek związków o wzorze 3u, odszczepia się grupę metylową.

Odszczepianie grupy metylowej można przeprowadzać analogicznie jak opisano przy sposobie d).

Symbolizowane przez R_1 niższe rodniki alkilowe zawierają korzystnie 1—4, a zwłaszcza 1—3 atomów węgla. Symbolizowane przez R_1 niższe rodniki alkenylo- lub alkinylo- zawierają korzystnie 3—6, a zwłaszcza 3—5 atomów węgla. Symbolizowane przez R_2 i R_3 niższe rodniki alkilowe względnie grupy alkoksylo- i alkil- zawierają korzystnie 1—4, a zwłaszcza 1—2 atomów węgla.

Z zasad o wzorze 1 można wytwarzać w znany sposób sole addycyjne z kwasami i na odwrót.

O ile wytwarzania związków wyjściowych nie opisano, są one znane lub mogą być wytwarzane według znanych sposobów, względnie analogicznie do tutaj opisywanych lub analogicznie do znanych sposobów.

Sposobem według wynalazku korzystnie postępuje się tak, że w przypadku wytwarzania (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenilo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyny, cyklizuje się 4-(p-chloro-a-hydroksybenzylo)-3-p-chlorofenilo-1-metylopirerydynę, w przypadku wytwarzania (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenilo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyny, cyklizuje się 4-p-chloro-benzylideno-3-p-chlorofenilo-1-metylopiperydynę, w przypadku wytwarzania (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenilo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyny, ester etylo- wy kwasu (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenilo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2(2H)-indeno [1,2-c] pirydynokarboksylowego redukuje się za pomocą wodoru litowoglinowego.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologiczne przyswajalne sole addycyjne z kwasami posiadają przy 50 małej toksyczności godne uwagi farmakodynamiczne właściwości i dlatego mogą być stosowane jako środki lecznicze. Związki te działają antagonistycznie serotoniny, jak to wynika z rezultatów testów toksyczności serotoniny na świnkach morskich, badania obrzęku łap pod wpływem serotoniny u szczurów oraz z wpływu na reakcję podwyższania ciśnienia krwi pod wpływem serotoniny u psów.

Stosowane dawki zmieniają się naturalnie w zależności od sposobu podawania i stanu pacjenta. Ogólnie biorąc uzyskano jednak zadawalające rezultaty przy dawkowaniu 0,05—30 mg/kg wagi ciała; dawkę taką można podawać w razie potrzeby w 2—3 częściach, lub też w postaci o opóźnionym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna 65

wynosi około 1—30 mg. Dawki jednostkowe do podawania doustnego zawierają około 0,3—15 mg związków o wzorze 1 obok stałych lub ciekłych nośników lub rozcieńczalników.

Związki o wzorze 1b i ich sole addycyjne z kwasami wykazują ponadto właściwości przeciwbólowe, które się na przykład ujawniają w teście „hot-plate” i przez hamowanie syndromu fenylo-benzenochinonowego u myszy. Związki te mogą zatem znaleźć zastosowanie jako środki przeciwbólowe. Stosowane dawki zmieniają się naturalnie w zależności od sposobu podawania i stanu pacjenta. Ogólnie biorąc uzyskano jednak zadawalające rezultaty przy dawkowaniu 3—30 mg/kg wagi ciała; dawkę taką można podawać w razie potrzeby w 2—3 częściach lub też w postaci o opóźnionym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 10—100 mg. Dawki jednostkowe do podawania doustnego zawierają około 3—50 mg związków o wzorze 1b obok stałych lub ciekłych nośników lub rozcieńczalników.

Następnie związki o wzorze 1a wykazują także działanie przeciwzapalne (obrzęk karagenowy i obrzęk urazowy u szczura) i mogą być stosowane jako środki przeciwzapalne względnie hamujące pocenie. Stosowane dawki zmieniają się naturalnie w zależności od sposobu podawania i stanu pacjenta.

Ogólnie biorąc jednakże uzyskuje się zadawalające rezultaty przy dawkowaniu od około 1—30 mg/kg wagi ciała; dawkę taką można stosować w razie potrzeby w 2—3 częściach, lub też w postaci o opóźnionym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 30—100 mg. Dawki jednostkowe do stosowania doustnego zawierają około 10—50 mg związków o wzorze 1a obok stałych lub ciekłych nośników lub rozcieńczalników.

W następujących przykładach, które objaśniają bliżej wynalazek, jednakże w żaden sposób nie ograniczają jego zakresu, wszystkie dane temperatury występują w stopniach Celsjusza i są niekorygowane.

Przykład I. (4aRS, 5SR, 9bSR)-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

Do 800 g podgrzanego do temperatury 110°C kwasu polifosforowego wprowadza się porcją w ciągu 15 minut 100 g 4-(p-chloro-*a*-hydroksybenzylo)-3-p-chlorofenylo-1-metylopiperydy. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 8 godzin w niezmienionej temperaturze i potem, mieszając, przelewa się do mieszaniny 3 kg lodu i 1500 ml chlorku metylenu. Następnie zubożętnia się mieszaninę za pomocą stężonego ługu sodowego, oddziela fazę organiczną, a fazę wodną jeszcze trzykrotnie wytrząsa każdorazowo z 1000 ml chlorku metylenu. Ekstrakty organiczne przemycia się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, a rozpuszczalnik oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym frakcja główna w postaci oleistej przechodzi w temperaturze 195—200°C/0,01 tor.

Otrzymana z acetonitrylu faza krystaliczna stanowi mieszaninę izomerów o temperaturze topnienia wysuszenie fazy eterowej nad siarczanem magnezowym i usunięcie rozpuszczalnika otrzymuje się wymieniony w tytule związek, który po przekrystalizowaniu w *n*-heksanie topnieje w temperaturze 112—114°C.

Przykład II. (4aRS, 4SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

W celu wytworzenia wymienionego w tytule związku postępuje się sposobem jak opisano w przykładzie I. Po oddzieleniu fumaranu, ług macierzysty fumaranu zateża się całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozdziela pomiędzy eter etylowy i 2 *n* ług sodowy. Po wysuszeniu i zateżeniu fazy eterowej przekrystalizowuje się pozostałość z *n*-heksanu, przy czym otrzymuje się (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno (1,2-c) pirydynę o temperaturze topnienia 122—125°C.

Przykład III. (4aRS, 5SR, 9bSR)-27-dwumetylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-p-tolilo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

Do 280 g podgrzanego do temperatury 100°C kwasu polifosforowego wprowadza się w ciągu 5 minut 35 g 4-(*a*-hydroksy-p-metylobenzylo)-1-metylo-3-p-tolilopiperydy. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 130°C i następnie przelewa na 200 g lodu. Następnie za pomocą 5 *n* ługu sodowego alkalizuje się mieszaninę i trzykrotnie wytrząsa z 400 ml eteru etylowego. Po przemyciu wodą suszy się nad siarczanem magnezowym, rozpuszczalnik oddestylowuje, a pozostałość oleistą destyluje w wysokiej próżni. Wymieniony w tytule związek przechodzi w temperaturze 165—170°C/0,1 tor. Otrzymany z acetonitrylu krystaliczny związek posiada temperaturę topnienia 106—107°C.

Przykład IV. (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-fluoro-5-p-fluorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

Wychodząc z 4-(p-fluoro-*a*-hydroksybenzylo)-3-p-fluorofenylo-1-metylopiperydy, sposobem jak opisano w przykładzie I, po destylacji w wysokiej próżni otrzymuje się mieszaninę izomerów (4aRS, 5SR, 9bRS) i (4aRS, 5SR, 9bSR) o temperaturze wrzenia 155°C/0,01 tor.

Wymieniony w tytule izomer wyodrębnia się w następujący sposób: 26,3 g wyżej wymienionej mieszaniny rozpuszcza się w roztworze zawierającym 13,8 g kwasu benzenosulfonowego w 78 ml etanolu, do roztworu dodaje się 78 ml eteru, przy czym wykryształizowuje benzenosulfonian o temperaturze topnienia 110—120°C. Ten rozdziela się pomiędzy eter i 1 *n* ług sodowy, wyciąg eterowy przemycia się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i całkowicie zagęszcza. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w *n*-heksanie, przy czym podczas schładzania wykryształizowuje wymieniony w tytule związek w postaci czystego izomeru. Temperatura topnienia 103—105°C.

Przykład V. (4aRS, 5SR, 9bSR)-7-fluoro-5-p-

fluorofenilo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

W celu wytworzenia wymienionego w tytule związku postępuje się jak opisano w przykładzie IV. Po oddzieleniu benzenosulfonianu o temperaturze topnienia 110–120°C przesącza zateżę się pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozdziela się pomiędzy eter i 1 n ług sodowy, wyciąg eterowy suszy nad siarczanem magnezowym i całkowicie zateżę. Oleistą pozostałość, odpowiadającą 14 g zasady, rozpuszcza się w roztworze składającym się z 4,5 g kwasu maleinowego w 35 ml alkoholu etylowego, przy czym przy oziębianiu wykryształizowuje wodoromaleinian o temperaturze topnienia 163–185°C. Ten rozdziela się pomiędzy chloroform i 1 n ług sodowy, wyciąg chloroformowy suszy nad siarczanem magnezowym i zateżę pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 90% alkoholu, z którego podczas oziębiania wykryształizowuje wymieniony w tytule związek wolny od izomerów. Temperatura topnienia 120°C.

Przykład VI. (4aRS, 5SR, 9bSR)-2-etylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-7-metylo-5-p-tolilo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

Do zawiesiny 5,6 g (4aRS, 4SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-7-metylo-5-p-tolilo-2H-indeno [1,2-c] pirydyny i 4,3 g węgla sodowego w 40 ml dwumetyloformamidu wkradła się w temperaturze pokojowej roztwór z 2,2 g bromku etylu w 20 ml dwumetyloformamidu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 90 minut na łaźni ole-

jowej o temperaturze 130°C, po czym oziębia do temperatury pokojowej i przelewa do 200 ml roztworu soli kuchennej. Fazę wodną wytrząsa się trzykrotnie, każdorazowo ze 100 ml eteru etylowego, wyciąg eterowy suszy nad siarczanem magnezowym, oczyszcza węglanem zwierzęcym i zateżę całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem. Kryształiczny osad rozpuszcza na gorąco w acetonitrylu, przy czym przy oziębianiu wykryształizowuje wymieniony w tytule związek. Temperatura topnienia 97–99°C.

Analogicznie jak opisano w przykładzie VI można otrzymywać również następujące związki o wzorze 1 (przykłady VII–XV, tab. 1).

Przykład XVI. (4aRS, 5SR, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2,7-dwumetylo-5-fenilo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

Mieszaninę 9 g chlorowodoru (4aRS, 5SR, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2,7-dwumetylo-5-fenilo-2H-indeno [1,2-c] pirydyny i 36 g wodorotlenku potasu w 90 ml n-butanolu ogrzewa się w ciągu 24 godzin na łaźni olejowej o temperaturze 150°C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej rozcieńcza się wodą i wytrząsa z eterem etylowym.

Wyciąg eterowy oczyszcza się węglem zwierzęcym, suszy nad siarczanem magnezowym, zateżę całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość stanowiącą wymieniony w tytule związek przeprowadza się za pomocą etanolowego roztworu chlorowodoru w jego chlorowodorek. Temperatura topnienia 250–280°C (rozkład).

Analogicznie jak opisano w przykładzie XVI

Tablica 1

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Konfiguracja	Stałe fizykochemiczne
VII	izopropyl	metyl	4-metyl	4aRS, 5SR, 9bSR	Temperatura topnienia 94–95°C
VIII	allil	metyl	4-metyl	4aRS, 5SR, 9bSR	Temperatura topnienia 103–105°C
IX	2-propinyl	metyl	4-metyl	4aRS, 5SR, 9bSR	Temperatura topnienia 153–155°C
X	izopropyl	chlor	4-chlor	4aRS, 5SR, 9bSR	Temperatura topnienia mezylanu 250–254°C
XI	etyl	chlor	4-chlor	4aRS, 5SR, 9bSR	Temperatura topnienia 75–77°C
XII	n-propyl	chlor	4-chlor	4aRS, 5SR, 9bRS	Temperatura topnienia wodosiarczanu 218–222°C
XIII	izopropyl	chlor	4-chlor	4aRS, 5SR, 9bRS	Temperatura topnienia 116–118°C
XIV	allil	chlor	4-chlor	4aRS, 5SR, 9bRS	Temperatura topnienia 83–84°C
XV	etyl	metyl	4-metyl	4aRS, 5SR, 9bRS	Temperatura topnienia chlorowodoru 265°C (rozkład)

Tablica 2

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Konfiguracja	Stale fizykochemiczne
XVII	metyl	metyl	3-metyl	4aRS, 5SR, 9bRS	Temperatura topnienia chlorowodoru 280°C (rozkład)
XVIII	metyl	metyl	4-metyl	4aRS, 5SR 9bRS	Temperatura topnienia chlorowodoru 305—309°C (rozkład)
XIX	metyl	metyl	4-metoksy	4aRS, 5SR 9bRS	Temperatura topnienia chlorowodoru 295°C (rozkład)
XX	wodór	wodór	wodór	4aRS, 5SR 9bRS	Temperatura topnienia chlorowodoru 287—289°C (rozkład)

można otrzymywać również następujące związki o wzorze 1 (przykłady XVII—XX, tab. 2).

Przykład XXI. (4aRS, 4SR, 9bSR)-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

4 g 4-p-chlorobenzylideno-3-p-chlorofenylo-1-metylopirydyny w 35 g kwasu polifosforowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin na łaźni olejowej o temperaturze 110°C. Przeróbkę mieszaniny reakcyjnej prowadzi się jak opisano w przykładzie I. Temperatura topnienia 112—114°C z n-heksanu.

Przykład XXII. (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

4 g 4-p-chlorobenzylideno-3-p-chlorofenylo-1-metylopiperydydy w 35 g kwasu polifosforowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin na łaźni olejowej o temperaturze 110°C. Przeróbkę mieszaniny reakcyjnej prowadzi się jak opisano w przykładzie II. Temperatura topnienia 122—124°C z n-heksanu.

Przykład XXIII. (4aRS, 5SR, 9bRS)-2-etylo-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

Do 0,55 g wodoru litowo-glinowego w 25 ml absolutnego eteru wkrapla się w temperaturze 0°C roztwór składający się z 2,54 g (4aRS, 5SR, 9bRS)-2-acetylo-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny w 25 ml absolutnego eteru. Po mieszanii mieszaniny reakcyjnej w ciągu 1 3/4 godziny w temperaturze 0°C i w ciągu następnych 2 1/2 godzin w temperaturze pokojowej, oziębia się do temperatury —10°C i w ciągu 5 minut wkrapla 5 ml 20% wodorotlenku sodowego. Oddziela się fazę eterową, suszy nad siarczanem magnezowym i całkowicie zateża. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w n-heksanie, przy czym podczas oziębiania wykrystalizuje wymieniony w tytule związek. Temperatura topnienia 75—77°C.

Przykład XXIV. (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

Do 2,35 g wodoru litowo-glinowego w 70 ml abso-

lutnego czterowodorofuranu w temperaturze —10°C dodaje się kroplami 0,63 ml monohydratu kwasu siarkowego. Mieszaninę miesza się następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, oziębia ponownie do temperatury od —10°C do 0°C i wkrapla roztwór 5,1 g estru etylowego kwasu (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2(2H)-indeno[1,2-c]pirydynokarboksylowego w 30 ml absolutnego czterowodorofuranu. Następnie mieszaninę miesza się w ciągu 50 minut w temperaturze 0°C, potem przy chłodzeniu dodaje kroplami 10 ml nasyconego roztworu siarczanu sodowego i rozcieńcza małą ilością czterowodorofuranu. Mieszaninę sączy się, przesącza zateżą i oleistą pozostałość jednorazowo przekrystalizowuje z n-heksanu i następnie z alkoholu etylowego, przy czym otrzymuje się wymieniony w tytule związek o temperaturze topnienia 122—125°C.

Przykład XXV. (4aRS, 5SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c] pirydyna.

Do roztworu 30 g (4aRS, 5SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]-pirydyny w 300 ml absolutnego benzenu wkrapla się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut roztwór 43 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 80 ml absolutnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin do wrzenia, oziębia do temperatury 20°C, przemywa 2n kwasem solnym i wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po zateżeniu roztworu pod zmniejszonym ciśnieniem suszy się pozostałość w ciągu 3 godzin w temperaturze 90°C i rozpuszcza ją w 300 ml alkoholu n-butyloвого, dodaje 120 g wodorotlenku potasu i miesza w ciągu 1 1/2 godziny w temperaturze 130°C. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 20°C, rozcieńcza za pomocą 600 ml toluenu, przemywa wodą do zubożenia i ekstrahuje 2n kwasem winowym. Kwaśne wyciągi wodne chłodząc alkalinizuje się węglanem potasowym, po czym ekstrahuje się je chlorkiem metylenu. Wyciągi organiczne przem-

wa się następnie wodą i suszy nad węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszcza się pozostałość w 200 ml metanolu, nastawia się wartość pH otrzymanego roztworu na 3 za pomocą etanolowego roztworu chlorowodoru, sączy się kwaśny roztwór przez węgiel aktywowany i zateża do około 50 ml. Wykryształizowany chlorowodorek wymienionego w tytule związku przekryształizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia 292—294°C.

Analogicznie jak opisano w przykładzie XXV można otrzymywać również następujące związki o wzorze 1 (przykłady XXVI—XXIX, tab. 3).

Tablica 3

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Konfiguracja	Stale fizykochemiczne
XXVI	wodór	metyl	4-metyl	4aRS, 5SR, 9bSR	Temperatura topnienia 45—46°C
XXVII	wodór	chlor	4-chlor	4aRS, 5SR, 9bSR	Temperatura wrzenia 210°C/0,06 tor
XXVIII	wodór	chlor	4-chlor	4aRS, 5SR, 9bRS	Temperatura wrzenia 175—180°C/0,01 tor
XXIX	wodór	metyl	4-metyl	4aRS, 5SR, 9bRS	Temperatura topnienia wodorofumaranu 210—213°C

Przykład XXX. (4aRS, 5SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

Roztwór zawierający 5 g (4aRS, 5SR, 9bSR)-2-benzyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w 60 ml etanolu uwodarnia się za pomocą 0,2 g 10% palladu osadzonego na węglu w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem. Po przyłączeniu teoretycznej ilości wodoru roztwór sączy się i przesącz pod obniżonym ciśnieniem zateża do wysuszenia. Z pozostałości w sposób opisany w przykładzie XXV otrzymuje się, (4aRS, 5SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydynę. Temperatura topnienia 292—294°C.

Przykład XXXI. (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

Roztwór 2 g chlorowodoru (4aRS, 5SR, 9bRS)-2-benzyl-7-chloro-5-p-chlorofenyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w 50 ml kwasu octowego lodowatego uwodarnia się w temperaturze 50°C i pod ciśnieniem 5 atm. w ciągu 7 godzin za pomocą 0,2 g 5% palladu osadzonego na węglu aktywowanym. Następnie sączy się mieszaninę, przesącz całkowicie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość rozdziela między eter etylowy i 2n ług sodowy. Po wymyciu wyciągu eterowego wodą i wysuszeniu nad siarczanem magnezowym, oddestylowuje się rozpuszczalnik i pozostałość zadaje 10 ml 2,1 n etanolowego roztworu chlorowodoru. Po dodaniu niewielkiej ilości eteru i oziębieniu w kąpeli lodowej, wykryształizowuje wymieniony w tytule związek w postaci chlorowodoru. Temperatura topnienia 245—250°C.

Przykład XXXII. (4aRS, 5SR, 9bRS)-1,3,4,

4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

10 g (4aRS, 5SR, 9bRS)-2-etoksykarbonylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w stanie surowym gotuje się z roztworem 80 g wodorotlenku potasowego w 200 ml alkoholu butylowego w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Przerabia się jak opisano w przykładzie XX i otrzymuje się chlorowodorek (4aRS, 5SR, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 287—289°C (rozkład).

Przykład XXXIII. (4aRS, 5SR, 9bRS)-1,3,4,

4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

Do roztworu 15 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 60 ml benzenu w temperaturze 70—75°C wkrapla się w ciągu 1/2 godziny roztwór 12 g (4aRS, 5SR, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w 120 ml absolutnego benzenu, następnie gotuje się w ciągu 2 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną, ochładza, odsacza niewielką ilość wydzielonego chlorowodoru (4aRS, 5SR, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i przesącz zateża.

Pozostałą oleistą, surową (4aRS, 5SR, 9bRS)-2-etoksykarbonylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydynę gotuje się w mieszaninie 75 ml kwasu octowego lodowatego z 75 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się w próżni do suchości, rozpuszcza osad w małej ilości izopropanolu i zadaje eterem, przy czym wykryształizuje chlorowodorek wymienionego w tytule związku. Po przekryształizowaniu z mieszaniny alkohol izopropylowy) eter produkt topnieje w temperaturze 287—289°C z rozkładem.

Związki stosowane jako produkty wyjściowe można otrzymać w następujący sposób:

Przykład XXXIV. (4aRS, 5SR, 9bRS)-7-chloro-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

Roztwór 11,8 g 7-chloro-1,3,4,9b-czterowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny (temperatura topnienia 120—123°C) w 120 ml kwasu octowego lodowatego uwodarnia się w temperaturze 40°C i pod ciśnieniem 4 atm. za pomocą 0,6 g tlenku platyny w ciągu 36 godzin. Mieszaninę reakcyjną

odsącza się od katalizatora, a przesącz zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml wody, chłodząc alkalinizuje za pomocą 5n ługu sodowego i trzykrotnie wytrząsa, każdorazowo w 150 ml eteru etylowego. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą do zobojętnienia, suszy nad siarczanem magnezowym i rozpuszczalnik całkowicie oddestylowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 40 ml etanolu i zadaje się wyliczoną ilością chlorowodoru etanolu, przy czym wymieniony w tytule związek wytrąca się w postaci chlorowodoru. Temperatura topnienia 284°C (rozkład).

Analogicznie jak opisano w przykładzie XXXIV można także otrzymywać następujące związki (przykłady XXXV do XXXIX, tab. 4).

merów według NMR i chromatogramu gazowego wynosi 7:3.

Przykład XLI. (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5 - fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XX).

Do roztworu 15 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 60 ml benzenu w temperaturze 70—75°C wkrapla się w ciągu 1/2 godziny roztwór 12 g (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w 120 ml absolutnego benzenu. Następnie gotuje się w ciągu 2 1/2 godzin pod chłodnicą zwrotną, oziębia, odsącza niewielką wydzieloną część chlorowodoru (4aRS, 5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i zatęża przesącz.

Pozostałą oleistą, surową (4aRS,5RS,9bRS)-2-eto-

Tablica 4

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Konfiguracja		Stałe fizyko- -chemiczne	Dla przy- kładu
XXXV	metyl	metyl	wodór	4aRS, 9bRS	5RS,	Temperatura topnienia chlorowodor- ku 250—260°C (rozkład)	XVI
XXXVI	metyl	metyl	3-metyl	4aRS, 9bRS	5RS,	Temperatura topnienia chlorowodor- ku 230°C (rozkład)	XVII
XXXVII	metyl	metyl	4-metyl	4aRS, 9bRS	5RS,	Temperatura topnienia chlorowodor- ku 252°C (rozkład)	XVIII
XXXVIII	metyl	metyl	4-meto- ksy	4aRS, 9bRS	5RS,	Temperatura topnienia 120—121°C	XIX
XXXIX	wodór	wodór	wodór	4aRS, 9bRS	5RS,	Temperatura topnienia chlorowodor- ku 230—232°C (rozkład)	XX

Przykład XL. (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XX).

Do roztworu, zawierającego 5,0 g (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b - sześciowodoro-5-fenylo-5(2H)-indeno[1,2-c]pirydynolu w 70 ml eteru i 150 ml ciepłego amoniaku, wprowadza się w temperaturze —35°C w ciągu 1 godziny małymi porcjami 3,6 g sodu.

Następnie miesza się jeszcze 4 godziny bez dalszego chłodzenia, wprowadza lód, oddziela warstwę eterową, przemywa ją roztworem chlorku sodowego i zatęża po wysuszeniu nad siarczanem magnezowym. Pozostający olej oddestylowuje się w chłodnicy kulkowej w temperaturze łaźni wynoszącej 150°C przy 0,05 tor. Prawie bezbarwny, lepki destylat stanowi mieszaninę izomerów (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny. Stosunek izo-

ksykarbonylo - 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydynę gotuje się w mieszaninie 75 ml kwasu octowego lodowatego z 75 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się pod próżnią do suchości, rozpuszcza osad w małej ilości izopropanolu i zadaje eterem, przy czym wykrystalizowuje chlorowodorek wymienionego w tytule związku. Ten przekrystalizowuje się z izopropanolu eteru i wtedy topnieje w temperaturze 230—232°C z rozkładem.

Przykład XLII. 4-(chloro- α -hydroksybenzylo)-3-p-chlorofenylo-1-metylopiperydyne (dla przykładu I i II).

a) 73 g magnezu pokrywa się warstwą absolutnego czterowodorofuranu i wytrawia nielicznymi kryształkami jodu. Następnie wkrapla się roztwór składający się 574 g p-chlorobromobenzenu w 1200 ml absolutnego czterowodorofuranu z taką szybkością

aby reakcja przebiegała nieprzerwanie. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie jeszcze w ciągu 1 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną i uzyskany roztwór Grignarda w temperaturze ścieku w chłodnicy poddaje reakcji z roztworem 169 g estru etylowego kwasu 1,2,3,6-czterowodoru-1-metyloizonikotynowego w 500 ml absolutnego czterowodorofuranu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu 1 1/4 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia się do temperatury 10°C i mieszając przenosi do mieszaniny składającej się z 420 g chlorku amonowego, 1000 ml wody, 1000 g lodu i 1000 ml chlorku metylenu.

Fazę organiczną oddziela się, a fazę wodną wytrząsa się jeszcze 3-krotnie z 500 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i rozpuszczalnik oddestylowuje pod obniżonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 220—230°C/0,06 tor przechodzi 4-p-chlorobenzoilo-3-p-chlorofenilo-1-metylopiperydyna. Otrzymany w chlorku metylenu (pentanu) związek krystaliczny posiada temperaturę topnienia 118—120°C.

b) Do roztworu zawierającego 104 g 4-p-chlorobenzoilo-3-p-chlorofenilo-1-metylopiperydyny w 700 ml etanolu wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór zawierający 22 g borowodoru sodowego i 3,5 g ługu sodowego w 70 ml wody tak, aby temperatura wewnętrzna nie przekroczyła 40°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 40°C i w ciągu 3 godzin w temperaturze 70°C i po wkropleniu 100 ml metanolu utrzymuje się temperaturę 70°C jeszcze w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości i pozostałość rozdziela pomiędzy 1000 ml wody i 1000 ml chlorku metylenu.

Fazę organiczną oddziela się, a fazę wodną wytrząsa się ponownie dwukrotnie z 500 ml chlorku metylenu. Połączone wyciągi chlorometylenowe osusza się nad siarczanem magnezowym, rozpuszczalnik oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość, surową 4(p-chloro- α -hydroksybenzylo-3-p-chlorofenilo-1-metylopiperydynę, krystalizuje z acetonem. Temperatura topnienia 140—142°C.

XXVIII; dla przykładu X — w przykładzie XXVII i dla przykładu XV — w przykładzie XXIX.

Przykład XLV. 1,3,4,9b-czterowodoro-2,7-dwumetylo - 5 - m-tolilo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XXXVI).

a) Do 1,39 g pociętego na małe kawałeczki drutu litowego w 100 ml absolutnego eteru etylowego wkrapla się w atmosferze azotu w ciągu 5 minut roztwór 17,1 g 3-bromotoluenu w 100 ml eteru etylowego. Następnie mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia się do temperatury -70°C i zadaje w ciągu 15 minut roztworem 10,8 g 1,3,4,9b-czterowodoro-2,7-dwumetylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyno-5(4aH)-onu w 100 ml eteru etylowego. Wtedy pozwala się na wzrost temperatury wewnętrznej do 0°C i przelewa mieszaninę reakcyjną na 300 g lodu i 300 g wody, ekstrahuje fazę wodną 2000 ml chloroformu, suszy ekstrakt nad siarczanem magnezowym i zatęża go prawie całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu 300 ml eteru etylowego wykrystalizowuje 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2,7-dwumetylo-5-m-tolilo-5(2H)-indeno[1,2-c]pirydinol. Temperatura topnienia 180—182°C.

b) 50 g 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2,7-dwumetylo-5-m-tolilo-5(2H)-indeno[1,2-c]pirydynolu ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną w 400 ml 2,5 n metanolowego roztworu chlorowodoru. Następnie roztwór zatęża się całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem i krystaliczną pozostałość stanowiącą chlorowoderek 1,3,4,9b-czterowodoro-2,7-dwumetylo - 5 - m-tolilo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny przekrystalizowuje z mieszaniny alkohol/eter etylowy. Temperatura topnienia 230—235°C.

Analogicznie jak opisano w przykładzie XLV można także otrzymywać następujące związki (przykłady XLVI i XLVII, tab. 6).

Przykład XLVIII. (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b - sześciowodoro-2-metylo-5-fenilo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XLI).

Roztwór 30 g 1,3,4,9b-czterowodoro-2-metylo-5-fenilo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w 200 ml kwasu octowego lodowatego wytrząsa się w ciągu 20 godzin w temperaturze 40°C z katalizatorem z tlenku platyny i wodorem przy początkowym ciśnieniu wynoszącym 5 atn. Następnie odsącza się katalizator, zatęża roztwór pod próżnią, dzieli pozostałość

Tablica 5

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Stale fizykochemiczne	Dla przykładów
XLIII	metyl	metyl	4-metyl	Temperatura topnienia 120—123°C	III
XLIV	metyl	fluor	4-fluor	Temperatura topnienia 133—135°C	IV i V

Analogicznie jak opisano w przykładzie XLII można także otrzymywać następujące związki (przykłady XLIII i XLIV, tab. 5).

Wytwarzanie produktu wyjściowego stosowanego w przykładach VI—IX opisane jest w przykładzie XXVI; dla przykładów XI—XIV w przykładzie

między rozcieńczony ług sodowy i chlorek metylenu, suszy roztwór chlorku metylenowego nad siarczanem magnezowym i zatęża.

Pozostającą zasadę rozpuszcza się w izopropanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru, przy czym krystalizuje chlorowoderek (4aRS,5RS,

Tablica 6

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Stałe fizykochemiczne	Dla przykładów
XLVI	metyl	metyl	4-metyl	Temperatura topnienia chlorowodoru 243—245°C (rozkład)	XXXVII
XLVII	metyl	metyl	4-metoksy	Temperatura topnienia chlorowodoru 232—235°C (rozkład)	XXXVIII

9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z izopropanolu 270—272°C (rozkład).

Przykład XLIX. (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XLI).

Roztwór zawierający 20 g 1,3,4,9b-czterowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i 8,0 g kwasu malonowego w 100 ml metanolu gotuje się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie oziębia do temperatury 0°C, przy czym krystalizuje wodoromalonian 1,3,4,5-czterowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, który topnieje po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze 163—165°C (rozkład).

Roztwór 10 g wodoromalonianu 1,3,4,5-czterowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w 100 ml kwasu octowego lodowatego wytrząsa się z 0,5 g tlenku platyny i wodorem pod normalnym ciśnieniem. Jeżeli wyliczona ilość wodoru zostanie pobrana (po około 24 godzinach), dalszy przebieg odbywa się jak opisano w przykładzie XLVIII. Otrzymuje się chlorowoderek (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 270—272°C (rozkład).

Przykład L. (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XLI).

Do roztworu zawierającego 5,0 g (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-5(2H)-indeno[1,2-c]pirydynolu w 70 ml absolutnego eteru i 150 ml ciekłego amoniaku wprowadza się w ciągu 1 godziny mały porcjami 3,6 g sodu, przy czym temperaturę utrzymuje się w granicach około —35°C.

Następnie miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin bez dalszego chłodzenia, wprowadza lód, oddziela warstwę eterową, przemywa ją roztworem chlorku sodowego i odparowuje do suchości nad siarczanem magnezowym. Pozostający olej jest mieszaniną izomerów związku (4aRS,5RS,9bRS) i (4aRS, 5SR,9bRS) przy czym związek pierwszy przeważa. Mieszaninę tę rozpuszcza się w izopropanolu i za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru przeprowadza się w chlorowoderek. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się czysty chlorowoderek (4aRS, 5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenyl-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 270—272°C (rozkład).

Przykład LI. 4-p-chlorobenzylideno-3-p-chlo-

rofenyl-1-metylopiperydydy (dla przykładu XXI i XXII)

30 g 4-(p-chloro- α -hydroksybenzyl)-3-p-chlorofenyl-1-metylo-piperidydy wytwarzanie patrz przykład XLII) ogrzewa się w ciągu 15 minut na łaźni olejowej o temperaturze 100°C w 180 g 90% kwasu metanosulfonowego. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną przelewa się na lód, alkalizuje się 5 n ługiem sodowym i wytrząsa trzykrotnie z 400 ml eteru etylowego. Po wysuszeniu wyciągu eterowego nad siarczanem magnezowym rozpuszczalnik oddestylowuje się całkowicie i oleistą pozostałość zadaje się wyliczoną ilością kwasu fumarowego. Po ochłodzeniu wymieniony w tytule związek wykrystalizowuje jako wodorofumaran o temperaturze topnienia 190—191°C.

Wprowadzoną przy cyklizacji zasadę otrzymuje się przez podział wodorofumaranu między eter etylowy i 2n ług sodowy.

Przykład LII. (4aRS,5SR,9bRS)-2-acetylo-7-chloro-5-p-chlorofenyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XXIII)

Do 6,4 g (4aRS,5SR,9bRS)-7-chloro-5p-p-chlorofenyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny

(Wytwarzanie patrz przykład XXVIII) w 40 ml pirydyny podczas chłodzenia lodem wkrapla się 2,2 g bezwodnika octowego. Po mieszanii w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej mieszaninę zagęszcza się pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 50 ml chloroformu, przemywa 2n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i całkowicie zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Wymieniony w tytule związek otrzymuje się w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład LIII. Ester etylowy kwasu (4aRS, 5SR,9bRS) - 7-chloro-5-p-chlorofenyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2(2H)-indeno[1,2-c] pirydynokarboksyłowego (dla przykładu XXIV)

Do roztworu 48,5 g (4aRS,5SR,9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 122—125°C (wytwarzanie patrz przykład II) w 300 ml benzenu wkrapla się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut roztwór 63,5 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 80 ml benzenu. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza do temperatury 20°C, przemywa 2n kwasem solnym i wodą i fazę benzenową suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu rozpusz-

czalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się wymieniony w tytule związek w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład LIV. (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro - 2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c] pirydyna (dla przykładu XXV)

Postępuje się analogicznie jak opisano w przykładzie III. Temperatura topnienia 83°C.

Przykład LV. (4aRS,5SR,9bSR)-2-benzyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c] pirydyna (dla przykładu XXX)

Postępuje się analogicznie jak opisano w przykładzie III. Temperatura topnienia 245—247°C.

Przykład LVI. (4aRS,5SR,9bRS)-2-benzyl-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XXXI)

Postępuje się analogicznie jak opisano w przykładzie VI. Temperatura topnienia chlorowodoru 245—250°C.

Przykład LVII. (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro - 2-metylo - fenylo - 2H - indeno [1,2-c]pirydyna (dla przykładu XXXIII)

10 g (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny (wytwarzanie patrz przykład XLVIII, XLIX lub L) gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin z roztworem 80 g wodorotlenku potasu w 200 ml butanolu. Postępuje się dalej jak opisano w przykładzie XVI i otrzymuje się chlorowodorek (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny. Temperatura topnienia po krystalizacji w izopropanolu 299—300°C (rozkład).

Wytwarzanie stosowanego w przykładzie XXVI produktu wyjściowego opisano w przykładzie III; dla przykładu XXVII — w przykładzie I; dla przykładu XXVIII — w przykładzie II; dla przykładu XXIX — przykładzie XVI i dla przykładu XXXII — w przykładzie XLI.

Przykład LVIII. (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XXV)

a) 4-benzyl-1-metylo-3-fenylopiperydynol-4 15,6 g magnezu pokrywa się 120 ml absolutnego eteru, dodaje kryształek jodu i około 5 ml roztworu zawierającego 81,4 g bromku benzylu w 400 ml absolutnego eteru i ogrzewa się do momentu rozpoczęcia reakcji. Następnie wkrapla się resztę powyższego roztworu bromku benzylu z taką szybkością, aby roztwór stale znajdował się w stanie wrzenia i potem ogrzewa jeszcze w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Do tego roztworu bromku benzylomagnezowego w temperaturze 10°C, przy dokładnym mieszaniu, wkrapla się w ciągu 3 godzin roztwór 61,6 g 1-metylo-3-fenylopiperydonu-4 w 300 ml absolutnego eteru, miesza jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i pozostawia mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej przez noc.

Następnie mieszając przelewa się do roztworu składającego się z 240 g chlorku amonowego w 1500 ml wody lodowatej, całość sączy przez ziemię okrzemkową, oddziela fazę organiczną i ponownie wytrząsa wodny roztwór z eterem. Połączone roztwory eterowe przemywa się wodą, suszy

nad węglanem potasowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałości wykryształizowuje z heksanu 4-benzyl-1-metylo-3-fenylopiperydynol-4. Temperatura topnienia 102—104°C.

b) (4aRS,SR,9bSR)-1,3,4,4a,4,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Mieszaninę 200 g kwasu polifosforowego w 200 ml ksyleny, podgrzewa się wstępnie do temperatury 130°C i zadaje w ciągu 30 minut, mieszając intensywnie, roztworem zawierającym 19 g 4-benzyl-1-metylo-3-fenylopiperydynolu-4 w 40 ml ksyleny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze 130°C, schładza do temperatury 90°C i przelewa do 600 ml wody lodowatej. Oddziela fazę organiczną, przemywa fazę wodną jednorazowo eterem i nasycą ją węglanem potasu. Zasadową wodną zawiesinę ekstrahuje się chlorkiem metylenowym, wyciąg przemywa wodą i osusza nad węglanem potasowym, po czym rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oddestylowuje się w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 150—155°C/0,3 tor przechodzi (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna w postaci oleju. Temperatura topnienia 82—83°C (heksanu).

Przykład LIX. (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro - 2 - metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c] pirydyna (dla przykładu XXV)

a) 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylopiperydyna. Związek można otrzymać dwoma sposobami:

α) Do roztworu 16,2 g tris-dwuetyloamidu kwasu fosforowego w 40 ml N,N-dwuetyloformamidu wkrapla się w temperaturze 0—5°C roztwór zawierający 17,0 g bromku benzylu w 40 ml N,N-dwuetyloformamidu. Wyłącza się chłodzenie, mieszając daje się wzrosnąć temperaturze na skutek reakcji egzotermicznej do 40—50°C, miesza się jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze 50°C i dodaje dalsze 20 ml N,N-dwuetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną w temperaturze 0—5°C zadaje się porcjami 5,8 g metylanu sodu, miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i schładza ponownie do temperatury 0°C. W tej temperaturze w ciągu 15 minut dodaje się 18 g 1-metylo-3-fenylopiperydonu-4, miesza w ciągu 2 1/2 godzin w temperaturze 20—25°C, następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze 80°C i pozostawia na 10—15 godzin w temperaturze pokojowej. Ciemną zawiesinę przelewa się do roztworu zawierającego 38 g chlorku amonowego w 500 ml wody lodowatej i ekstrahuje chlorkiem metylenowym. Wyciągi przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oddestylowuje się w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 165—170°C/0,03 tor przechodzi 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylopiperydyna w postaci oleju (temperatura topnienia chlorowodoru 211—212°C z acetonu) obok małej ilości 4-benzyl-1-metylo-3-fenylo-1,2,5,6-czterowodoropirydyny.

β) Roztwór 11,4 g dwuetylo-fosfonianu benzylu w 20 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się w atmosferze azotu do zawiesiny 1,95 g amidku sodowego w 30 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę miesza się w ciągu 5 godzin w tempe-

raturze pokojowej, zadaje się w ciągu 30 minut w temperaturze 20—30°C roztworem 9,5 g 1-metylo-3-fenylopiperydonu-4 w 20 ml absolutnego czterowodorofuranu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 48 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Po ochłodzeniu rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozdziela się pomiędzy 200 ml 2n kwasu solnego i 200 ml eteru i oddziela fazę organiczną. Roztwór wodny alkalizuje się 40% ługiem sodowym i pięciokrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenowym.

Połączone wyciągi osusza się nad siarczanem magnezowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylopiperydynę wydziela się przez destylację podobnie jak pod α).

b) (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

20 g 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylopiperydyny wprowadza się w temperaturze 20—30°C do 200 ml kwasu polifosforowego i mieszaninę reakcyjną w ciągu 2 godzin ogrzewa się w temperaturze 130°C. Miesza się dalej w ciągu 2 godzin w tej temperaturze, ochładza do temperatury 90°C i postępuje dalej jak opisano w przykładzie LIV.

Przykład LX. (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna (dla przykładu XXV).

a) 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylo-1,2,5,6-czterowodoropirydyna: 20 g 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylopiperydynolu-4 (wytwarzanie patrz przykład LVIII pod a) i 160 ml 75% roztworu kwasu siarkowego miesza się 20 godzin w temperaturze 60°C. Po ochłodzeniu rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną 500 ml wody, alkalizuje 40% roztworem ługu sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenowym.

Wyciągi przemycia się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 25 ml absolutnego etanolu, nastawia wartość pH na 3 za pomocą etanolowego roztworu chlorowodoru i przeprowadza krystalizację w temperaturze pokojowej. Przez frakcjonowaną krystalizację oddziela się początkowo trochę chlorowodoru 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylopiperydyny o temperaturze topnienia 211—212°C i następnie otrzymuje się chlorowodorek 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylo-1,2,5,6-czterowodoropirydyny o temperaturze topnienia 178—179°C.

b) (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

20 g 4-benzylideno-1-metylo-3-fenylo-1,2,5,6-czterowodoropirydyny zadaje się tak samo jak opisano w przykładzie LIX pod b) 200 g kwasu polifosforowego, przy czym po destylacji otrzymuje się (4aRS, 5SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydynę.

Przykład LXI. 4-(α-hydroksybenzylo)-1-metylo-3-fenylopiperydyna (dla przykładu LIV)

Postępuje się analogicznie jak opisano w przykładzie XLII. Temperatura topnienia 153—157°C.

Przykład LXII. 1-benzylideno-4-(α-hydroksybenzylo)-3-fenylopiperydyna (dla przykładu LV).

Postępuje się analogicznie jak opisano w przykładzie XLII. Temperatura topnienia 84—87°C.

Zastrzeżenia patentowe

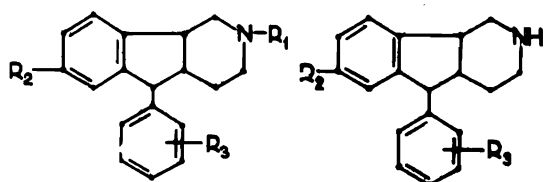
1. Sposób wytwarzania nowych izomerycznych 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-5-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyn, a mianowicie (4aRS,5SR,9bSR)- i (4aRS,5SR,9bRS) - 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-3-fenylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyn o wzorze 1, w którym R₁, R₂ i R₃ oznaczają atom wodoru, albo R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, alkenyloowy lub alkinyloowy, R₂ oznacza atom chloru, bromu, fluoru lub niższy rodnik alkilowy, a R₃ oznacza atom wodoru, chloru, bromu, fluoru lub niższy rodnik alkilowy, grupę alkilową lub alkoksyloową, albo grupę trójfluorometylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₁ oznacza atom wodoru, podaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenyloowy lub alkinyloowy, a X oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, w obecności zasadowego środka kondensującego, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenyloowy, lub alkinylowy, albo związek o wzorze 3a, 3b, 3c lub 3d w których R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, albo mieszaninę związków o wzorach 3b i 3c, cyklizuje się kwasem polifosforowym, albo w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksyloową, a R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, redukuje się za pomocą wodoru litowo-glinowego, wodoru glinowego lub boroetanu w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, albo w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, a R₁ oznacza atom wodoru, cd związku o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₁ oznacza grupę metylową lub benzyloową, odszczepia się grupę metylową lub benzyloową, albo od związku o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₁ oznacza rodnik benzyloowy, odszczepia się hydrogenolitycznie grupę benzyloową, albo w przypadku wytwarzania (4aRS,5SR,9bRS) — związku o wzorze 1, ogrzewa się (4aRS, 5SR, 9bRS) — związek o wzorze 1 w środowisku alkalicznym i w przypadku uzyskania mieszaniny związków (4aRS, 5SR, 9bSR) i (4aRS,5SR, 9bRS) rozdziela się ją ewentualnie na poszczególne izomery.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania (4aRS,5SR,9bRS)-7-chloro - 5 - p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, cyklizuje się 4-(p-chloro)-α-hydroksybenzylo-3-p-chlorofenylo-1-metylopiperydynę.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania (4aRS,5SR,9bRS)-7-chloro - 5 - p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, cyklizuje się 4-p-chlorobenzylideno-3-p-chlorofenylo-1-metylopiperydynę.

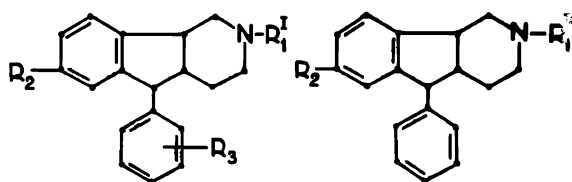
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania (4aRS,5SR,9RS)-7-chloro - 5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, ester etylowy

kwasu (4aRS,5SR,9bRS)-7-chloro-5-p-chlorofenylo-1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2(2H)-indeno[1,2-c] pirydynokarboksylowego redukuje się za pomocą wodoru litowoglinowego.



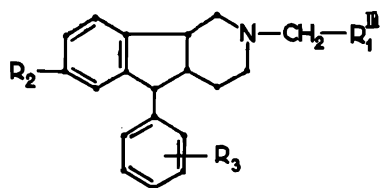
WZÓR 1

WZÓR 1a

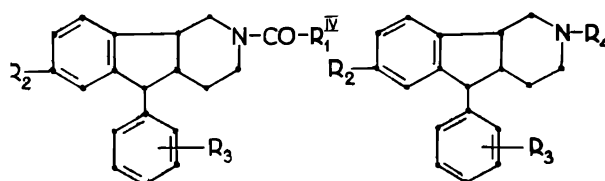


WZÓR 1b

WZÓR 1c

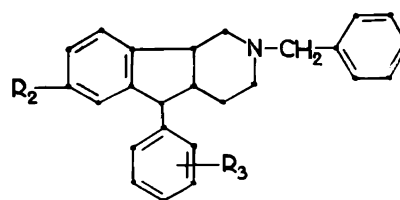


WZÓR 1d

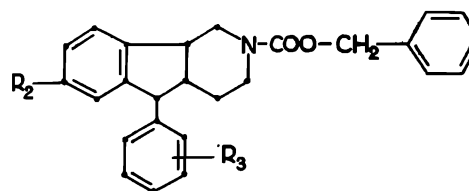


WZÓR 1e

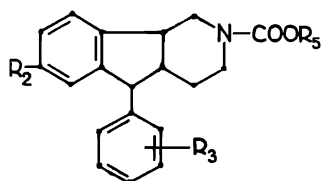
WZÓR 1f



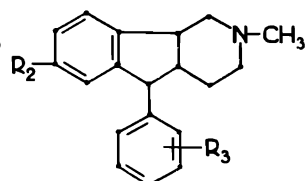
WZÓR 1g



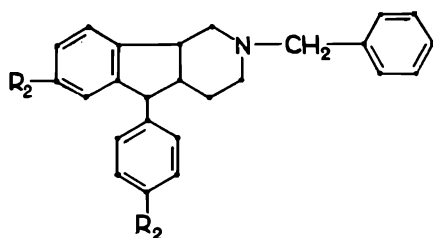
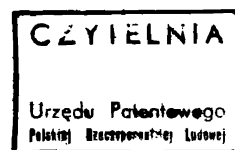
WZÓR 1h



WZÓR 1i



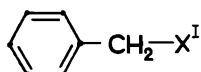
WZÓR 1k



WZÓR 1m



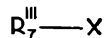
WZÓR 2



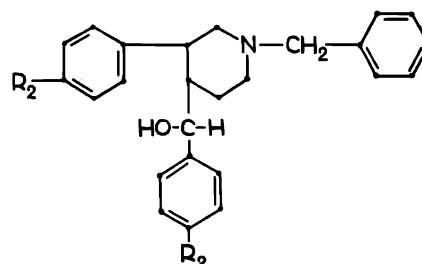
WZÓR 2a



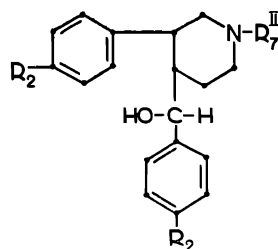
WZÓR 2b



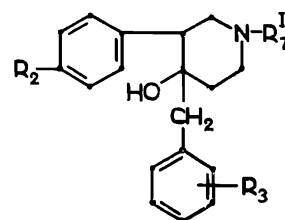
WZÓR 2c



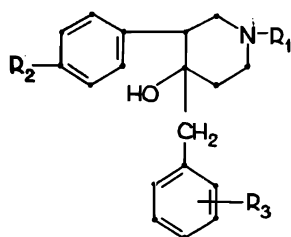
WZÓR 3e



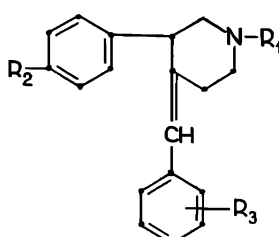
WZÓR 3f



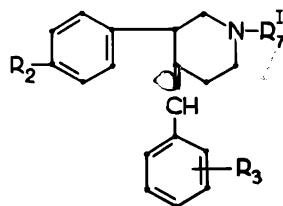
WZÓR 3g



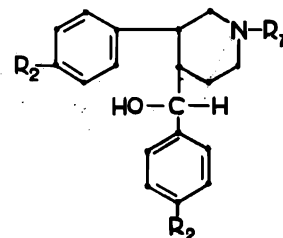
WZÓR 3a



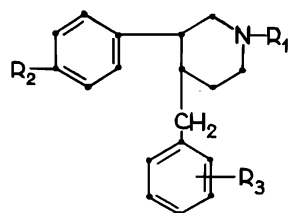
WZÓR 3b



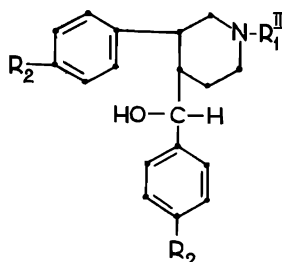
WZÓR 3h



WZÓR 3i

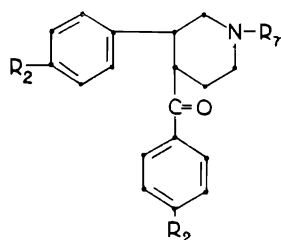


WZÓR 3c

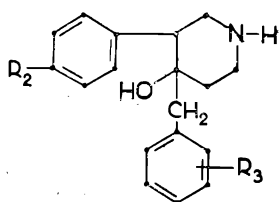


WZÓR 3d

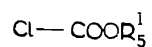




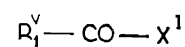
WZÓR 3k



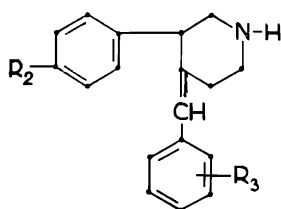
WZÓR 3m



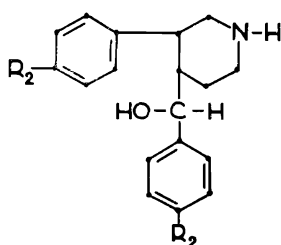
WZÓR 4a



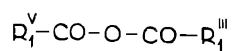
WZÓR 5



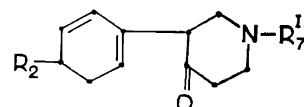
WZÓR 3n



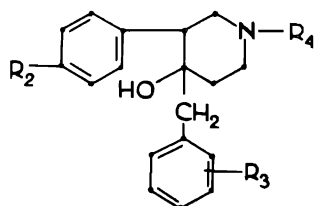
WZÓR 3o



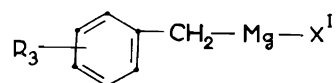
WZÓR 6



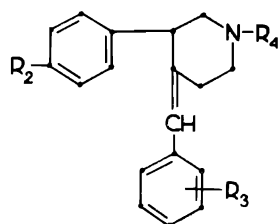
WZÓR 7



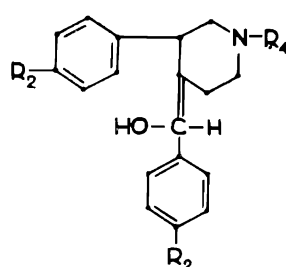
WZÓR 3p



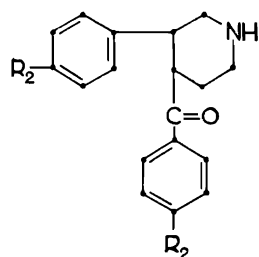
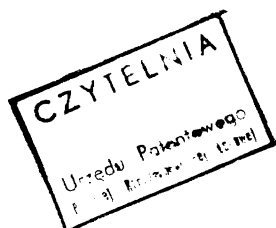
WZÓR 8



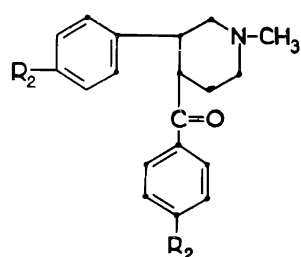
WZÓR 3q



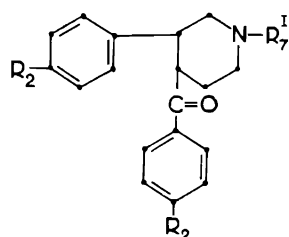
WZÓR 3r



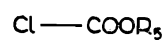
WZÓR 3s



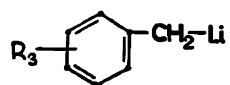
WZÓR 3t



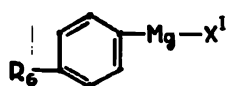
WZÓR 3u



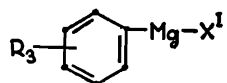
WZÓR 4



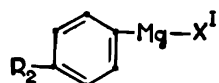
WZÓR 8a



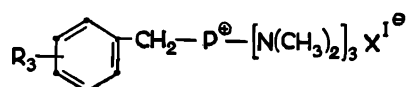
WZÓR 8b



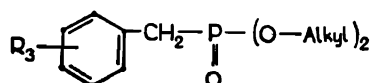
WZÓR 8c



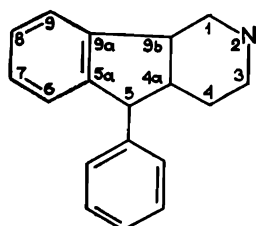
WZÓR 8d



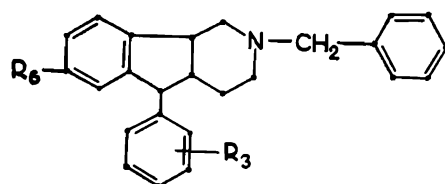
WZÓR 9



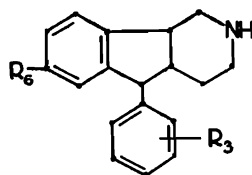
WZÓR 9a



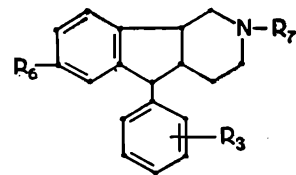
WZÓR 10



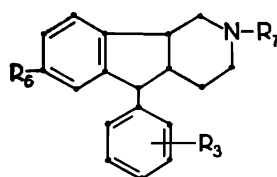
WZÓR 11



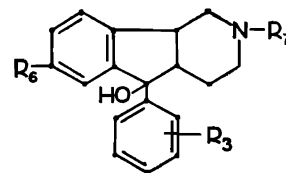
WZÓR 11a



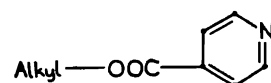
WZÓR 12



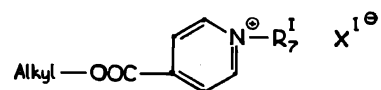
WZÓR 12a



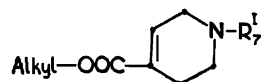
WZÓR 13



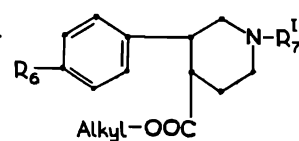
WZÓR 14



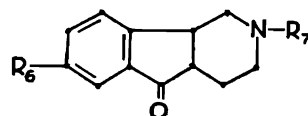
WZÓR 15



WZÓR 16

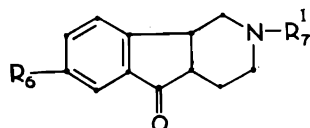


WZÓR 17

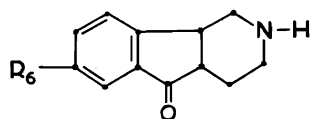


WZÓR 18

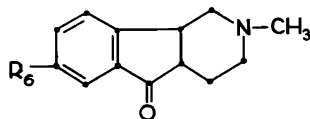




WZÓR 18a



WZÓR 18b



WZÓR 18c



Errata

W łamie 10, w wierszu 2
jest: nowi mieszaninę izomerów o temperaturze topnie-
powinno być: nowi mieszaninę izomerów o temperaturze
 topnienia 95—110°C. Za pomocą kwasu fuma-
 rowego w etanolu otrzymuje się z niej fu-
 maran o temperaturze topnienia 224—225°C
 i przez rozdzielenie tej soli pomiędzy eter
 etylowy i 2 n ług sodowy,

OZGraf. Lz. 786 (105+25 egz.)

Cena 10 zł

