

525103

**KÖZZÉTETELI
PÉLDÁNY**

A

10372

66090

57.986/BE

KIVONAT

Új tiopirano-pirrol-származékok és eljárás előállításukra

Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, Franciaország

A bejelentés napja: 1992. 05. 15.

Elsőbbsége: 1991. 05. 17. (91/06038) Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR92/00432

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/20686

A találmány (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékokra, sztereoizomerjeikre, ezek elegyére, sóikra és ezek előállítására vonatkozik.

A (I) általános képletű vegyület értékes köztiterméke a (IX) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok szintézisének.

A képletben

R jelentése hidrogénatom, allilcsoport vagy (Ia) általános képletű csoport, ahol R_a és R_b jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituált (halogénatommal, alkilcsoporttal, alkil-oxi-csoporttal vagy nitrocsoporttal), és R_c jelentése megegyezik R_a és R_b jelentésével vagy alkilcsoport, alkil-oxi-alkil-csoport, R_a , R_b és R_c közül legalább az egyik jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált fenilcsoport és n értéke 0-2.

DL

32541-25

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
1051 Budapest, Dalszínház u. 10.
Tel: 153-3733, Fax: 153-3664

A

**KÖZZÉTETELI
PÉLDÁNY**

10372

65590

NSZG (C) 1992/04

57.986/BE

Új tiopirano-pirrol-származékok és eljárás előállításukra

Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, Franciaország

Feltalálók: ACHARD, Daniel, Thiais,
MOUTONNIER claude, Le Plessis-Robinson,
PEYRONEL Jean-Francois, Palaiseau,
TABART Michel, Párizs,
TRUCHON Alain, Lyon,

Franciaország

A bejelentés napja: 1992. 05. 15.

Elsőbbsége: 1991. 05. 17. (91/06038) Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR92/00432

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/20686

A találmány tárgya (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok, adott esetben sóik, amelyek hasznos köztitermékei a tiopirano-pirrol-származékoknak, amelyek a P-szubsztancia antagonistái.

A 4 042 707 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (A) általános képletű izoindol-származékokat ismertetnek, amelyek opiát hatásúak.

Ezek a vegyületek azonban nem hatnak a P-szubsztancia ellen, és nem használhatók fel ilyen termékek szintézisében sem.

A 0068822 számú európai szabadalmi bejelentésben (B) általános képletű herbicidet ismertetnek, ahol X jelentése lehet kénatom, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R jelentése szubsztituált fenilcsoport.

Az elvégzett kutatások és a fentiekben idézettek ellenére [Hanley, M.R., TINS, (5), 139 (1982)] a mai napig nem sikerült gyakorlatilag olyan vegyületet felfedezni, amely specifikusan a P-szubsztancia ellen hat és nem peptid szerkezetű, és ezért az új (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok rendkívül értékes vegyületek, mivel lehetővé teszik ezek ilyen típusu vegyületek előállítását.

A (I) általános képletű vegyületben R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy (Ia) általános képletű csoport, ahol R_a és R_b jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport, (halogénatommal, alkilcsoporttal, alkil-oxi-csoporttal, vagy nitrocsoporttal), és R_c jelentése megegyezik R_a és R_b jelentésével, vagy alkilcsoport, vagy alkil-oxi-alkil-csoport, és R_a, R_b és R_c közül legalább az egyik helyettesített vagy nem helyettesített fenilcsoport, és n értéke 0-2 egész szám.

A fentiekben említett alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos csoportok.

A (I) általános képletű vegyületeknek különböző sztereoizomerjeit állíthatjuk elő, természetesen a tiopirano-pirrol-származékok (4aR,7aR) formája vagy a (4aS,7aS) formája tiszta állapotban, vagy cisz-formáinak (4aRS,7aRS) elegye, szintén a találmány tárgyát képezik.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol n értéke 1, az S-oxid szintjén axiális és ekvatoriális sztereoizomerekkel rendelkeznek. Természetesen az 1-es helyzetben lévő R és S származékok, valamint ezek elegyei szintén a találmány tárgyát képezik.

A találmány szerint a (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R' jelentése megegyezik R jelentésével, kivéve hidrogénatomot, részletekben fenil-magnézium-halogeniddel kezeljük, majd benzollal, cirkónium-tetraklorid jelenlétében, ezt követően ha olyan vegyületet kívánunk előállítani, ahol R jelentése hidrogénatom, a R' védőcsoportot eltávolítjuk és/vagy olyan (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok előállítására, ahol n értéke 1 vagy 2, egy kapott terméket oxidálunk.

A (II) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok kezelését a szokásos módszerekkel végezzük. A fenil-magnézium-halogeniddel végzett kezelést előnyösen fenil-magnézium-bromiddal végezzük előnyösen éterben (mint etiléterben), 20°C körüli hőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten. A benzolos kezelést cirkónium-tetraklorid jelenlétében szintén 20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

Amennyiben a R' védőcsoportot kívánjuk eltávolítani, bármely módszerrel elvégezhetjük, amely a molekula többi részét nem változtatja meg.

Amennyiben R' jelentése allilcsoport, a R' csoportot katalitikus hidrogénezéssel távolítjuk el palládium jelenlétében. A reakciót általában savas közegben végezzük, oldószerben, mint alkoholban (me-

tanolban, etanolban), vízben vagy közvetlenül ecetsavban vagy hangyasavban, 20°C és 60°C közötti hőmérsékleten.

Amennyiben R' jelentése benzhidrilcsoport vagy tritilcsoport, savas közeggel végzett kezeléssel távolítjuk el, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, alkoholban, éterben, vízben vagy közvetlenül ecetsavban, hangyasavban, vagy trifluor-ecetsavban.

A R' csoportot eltávolíthatjuk úgy is, hogy a vegyületet vinil-klór-formiáttal, 1-klór-etil-klór-formiáttal vagy fenil-klór-formiáttal reagáltatjuk, köztitermékként egy (III) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R'' jelentése vinilcsoport, 1-klór-etil-csoport vagy fenilcsoport, ezt követően a R'' csoportot savas kezeléssel távolítjuk el. A klór-formiátos kezelést általában szerves oldószerben, mint klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban, kloroformban), éterben (tetrahidrofuránban, dioxánban), vagy egy ketonban (mint acetonban) vagy ezen oldószerek elegyében végezzük 20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

A R'' eltávolítását savas közeggel kezelve végezzük, például trifluor-ecetsavval, hangyasavval, metánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, oldószerben, mint alkoholban, éterben, észterben, nitrilben, vagy ezen oldószerek elegyében, vagy vízben, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

A R'' csoport fentiekben ismertetett eltávolítása után a (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékokat közvetlenül az alkalmazott sav sójaként kapjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol n értéke 1 vagy 2, oxidációs reakcióval állíthatjuk elő, bármely oxidációs módszerrel, amely a szulfidot szulfoxiddá vagy szulfonná oxidálja, a molekula többi részét nem változtatja meg, és a vegyület amincsoportját védőcsoporttal látjuk el. Például szerves persavakkal végezhetjük (mint perkarbonsav, perszulfonsav, mint perbenzooesav, 3-klór-perbenzooesav, 4-nitro-perbenzooesav, perecetsav, pertrifluor-ecetsav, perhangyasav, permaleinsav, monoperftálsav, perkámforsav, pertoluolszulfonsav) vagy ásványi persavakkal (mint perjódsvav vagy perkénsav). A reakciót előnyösen klórozott oldószerben végézzük (diklór-metánban) 0°C és 25°C közötti hőmérsékleten. Végezhetjük terc-butil-hidrogén-peroxiddal is titán-tetraizopropilát jelenlétében.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, ahol n értéke 2, két ekvivalens oxidálószer alkalmazunk.

Adott esetben az amino-védőcsoport kiválasztását, bevitelét és eltávolítását ismert módszerek szerint végezhetjük, amely a molekula többi részét nem változtatja meg, nevezetesen Greene, T.W. által ismertetett módszer szerint végézzük [Protective Groups in Organic Synthesis, Wiles, A. - Interscience Publication (1981),] vagy McOmie által ismertetett módszer szerint [Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, (1973)].

Kiindulási vegyületként előnyösen olyan (I) általános képletű vegyület ásványi savval (mint hidroklorid, vagy szulfát) képzett sóját alkalmazzuk, ahol n értéke 0.

A gyakorlatban az olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol n értéke 1 vagy 2 és R jelentése hidrogénatom, előnyösen úgy állí-

tunk elő, hogy az oxidációt R' védőcsoport eltávolítása előtt végezzük el.

Az olyan (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékokat, ahol n értéke 2, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) képletű 3,4-dihidro-4,4-difenil-1,1-dioxid-2H-tiapiaránból indulunk ki és egy (V) általános képletű szililezett származékkal cikloaddíciós reakciónak vetjük alá, a képletben

R' jelentése a fentiek szerinti,

(R⁰)₃ jelentése alkilcsoport vagy alkilcsoportok, és fenilcsoport, és

R⁰⁰ jelentése alkil-oxi-csoport, cianocsoport vagy feniltiocsoport,

ezt követően adott esetben a R' védőcsoportot eltávolítjuk, a fent ismertetett feltételek között, amennyiben olyan (I) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R jelentése hidrogénatom.

A cikloaddíciós reakciót katalitikus mennyiségű sav jelenlétében végezzük, mint trifluor-ecetsav, ecetsav, metánszulfonsav vagy az alábbi referátumokban idézett savak egyikét, szerves oldószerben, mint klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban), aromás szénhidrogénben, egy nitrilben (acetonitrilben) vagy éterben, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (II) általános képletű tiopirano-pirrol-származékokat szintén cikloaddíciós reakcióval állíthatjuk elő, úgy, hogy a (V) általános képletű szililezett származékot reagáltatjuk a (VI) képletű dehidrotiapiarán-4-onnal, a reakció feltételei megegyeznek a fentiekben a (IV) képletű szulfon cikloaddíciós reakciójánál ismertetettekkel.

A (V) általános képletű szililezett származékot a következő irodalmi helyeken ismertetett módszerek szerint állíthatjuk elő:

- Terao, Y. és munkatársai, Chem. Pharm. Bull., [33, 2762 (1985)],

- Hosomi, A. és munkatársai, Chem. Lett, [1117 (1984),
- Padwa, A. . és munkatársai, Chem.Ber., [119, 813 (1986)],
- Tetrahedron, [41, 3529 (1985)].

A (IV) képletű 3,4-dihidro-4,4-difenil-1,1-dioxid-2H-tiampiránt a (VII) képletű 3,4-dihidro-4,4-difenil-2H-tiampirán és a (VIII) képletű 3,4-dihidro-4,4-difenil-1-oxid-2H-tiampirán szukcessziv oxidálásával állíthatjuk elő.

Az oxidációs reakciót a fentiekben a (I) általános képletű vegyület oxidálásakor ismertetett módszerrel végezhetjük. A (VIII) képletű S-oxid-származékot nem szükséges elkülöníteni a szulfonná oxidáláshoz.

A (VII) képletű 3,4-dihidro-4,4-difenil-2H-tiampiránt az 5. példában ismertetett módszerrel vagy ennek analógiájára állíthatjuk elő.

A (I), (II) és a (III) általános képletű tiopirano-pirrol-származékoknak több sztereoizomer formája van. A (4aR,7aR) vagy a (4aS,7aS) sztereoizomerek elkülönítését előnyösen a (I) általános képletű vegyület előállítás után végezzük.

A sztereoizomerek elkülönítését bármely ismert módszerrel elvégezhetjük, amely kompatibilis a molekulával. A példák alapján az elkülönítést úgy végezzük, hogy optikailag aktív sóvá alakítjuk úgy, hogy L(+)- vagy D(-) mandulasavval, vagy dibenzoil-borkósavval reagáltatjuk, ezt követően az izomereket kristályosítással különítjük el. A keresett izomert bázisos közegben tesszük szabaddá sójából.

Az axiális és az ekvatoriális izomerek elkülönítését kromatográfiás eljárással vagy kristályosítással végezzük.

A találmány szerint a (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok alkalmasak a (IX) általános képletű vegyületek

előállításához, amelyek a P-szubsztancia hatását antagonizálják, a képletben

- n jelentése a fentiek szerinti,
- X jelentése oxigénatom vagy -NH-csoport,
- R₁ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben helyettesített egy vagy több halogénatommal, hidroxilcsoporttal, alkilcsoporttal, amely adott esetben helyettesített (halogénatommal vagy aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, vagy dialkil-amino-csoporttal), alkil-oxi-csoporttal, alkiltiocsoport, amely adott esetben helyettesített [hidroxilcsoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal vagy dialkil-amino-csoporttal, amely adott esetben helyettesített (fenilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy aminocsoporttal), vagy dialkil-amino-csoporttal, amelynek az alkilrésze a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűt képez, amely még egy heteroatomot tartalmazhat, mint oxigénatomot, kénatomot vagy nitrogénatomot, amely adott esetben egy alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy hidroxil-alkil-csoporttal szubsztituált)], vagy aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal szubsztituált, amelynek az alkilrésze a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik a fentiekben meghatározott heterociklusos gyűrűt képez, vagy ciklohexadienilcsoport, naftilcsoport vagy 5-9 szénatomos, telített vagy telítetlen, policiklusos heterociklusos gyűrű, amely egy vagy több heteroatomot, mint oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot tartalmazhat, és

R₂ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, hidroxilcsoport, alkilcsoport, amino-alkil-csoport, alkil-amino-alkil-csoport, dialkil-amino-alkil-csoport, alkil-oxi-csoport, alkiltiocsoport, acil-oxi-csoport, karboxilcsoport, alkil-oxi-karbonil-csoport, dialkil-amino-alkil-oxi-karbonil-csoport, benzil-oxi-karbonil-csoport, aminocsoport, acil-amino-csoport, vagy alkil-oxi-karbonil-amino-csoport,

a fentiekben említett alkilcsoportok vagy acilcsoportok, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos csoportok.

A fenti (IX) általános képletű vegyületekben, amennyiben R₁ szubsztituens halogénatomot is tartalmaz, akkor az utóbbi lehet klóratom, brómatom, fluoratom vagy jódatom,

amennyiben R₁ jelentése telített vagy telítetlen mono- vagy policiklusos heterociklusos gyűrű, akkor a példák alapján ez lehet tienilcsoport, furilcsoport, piridilcsoport, ditiinilcsoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, tiazolilcsoport, izotiazolilcsoport, oxazolilcsoport, imidazolilcsoport, pirrolilcsoport, triazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, kinolilcsoport, izokinolilcsoport vagy naftiridincsoport,

amennyiben R₁ jelentése heterociklusos gyűrűt hordozó láncsal szubsztituált fenilcsoport, akkor az utóbbi lehet pirrolidinilcsoport, morfolinocsoport, piperidinilcsoport, tetrahidropiridinilcsoport, piperazinilcsoport vagy tiomorfolinocsoport,

amennyiben R₂ jelentése hidrogénatomtól eltérő, a tiopirano-pirrol szubsztituált láncán királis centrum van, és így a (IX) általános képletű vegyületek sztereoizomerjei és ezek elegyei szintén a találmány tárgyát képezik.

A (IX) általános képletű tiopirrano-pirrol-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (X) általános képletű savat vagy ennek reakcióképes származékát, ahol R_1 és R_2 jelentése a fentiek szerinti, reagáltatjuk egy (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékkal, ahol R jelentése hidrogénatom és n értéke fentiek szerinti, ezt követően adott esetben egy kapott amidot amidinná alakítunk, ahol X jelentése -NH-csoport.

Amennyiben R_1 és/vagy R_2 szubsztituensek aminocsoportot, alkil-amino-csoportot vagy karboxilcsoportot hordoznak, előnyös előzetesen védőcsoporttal ellátni. Bármely kompatibilis védőcsoportot alkalmazhatjuk, amelynek a bevitele és az eltávolítása nem változtatja meg a molekula többi részét, nevezetesen a fent idézett módszerek egyikével.

A példák alapján

- az aminocsoportokat és az alkil-amino-csoportokat a következő védőcsoportokkal láthatjuk el: metoxi-karbonil-csoporttal, etoxi-karbonil-csoporttal, terc-butoxi-karbonil-csoporttal, allil-oxi-karbonil-csoporttal, vinil-oxi-karbonil-csoporttal, tirklor-etoxi-karbonil-csoporttal, triklór-acetil-csoporttal, trifluor-acetil-csoporttal, klór-acetil-csoporttal, tritil-csoporttal, benzhidrilcsoporttal, benzilcsoporttal, allilcsoporttal, formilcsoporttal, acetilcsoporttal, benzil-oxi-karbonil-csoporttal vagy ezek szubsztituált származékaival,

- a karboxilcsoportokat a következő védőcsoportokkal láthatjuk el: metilcsoport, etilcsoport, terc-butyl-csoport, benzilcsoport, szubsztituált benzilcsoport vagy benzhidrilcsoport.

Amennyiben R_2 jelentése hidroxilcsoport, előnyös ezt a csoportot is védőcsoporttal ellátni. A védőcsoportot a következők közül

választhatjuk: acetoxicsoport, trialkil-szilil-csoport, benzilcsoport vagy karbonát alakjában, $-\text{COOR}_a$ általános képletű csoporttal, ahol R_a jelentése alkilcsoport vagy benzilcsoport.

A (X) általános képletű sav reakcióképes származékának kondenzációját előnyösen savkloriddal, savanhidriddel, vegyes anhidriddel vagy egy reakcióképes észterrel végezzük, ahol az észtermaradék például szukcinimidocsoport, benzotriazol-1-il-csoport, 4-nitro-fenil-csoport, 2,4-dinitro-fenil-csoport, pentaklór-fenil-csoport vagy ftálimidocsoport vagy ennek egy származéka.

A reakciót általában -40°C és $+40^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten szerves oldószerben, mint klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban, kloroformban) éterben (mint tetrahydrofuranban, dioxánban), észterben (etil-acetátban) amidban (dimetil-acetamidban, dimetil-formamidban), vagy ketonban (acetonban) vagy ezen oldószerek elegyében savakceptor, mint nitrogéntartalmú szerves bázis, mint például piridin, dimetil-amino-piridin, N-metil-morfolin vagy trialkil-amin (triethyl-amin) epoxid (propilén-oxid) jelenlétében végezzük. A műveletet elvégezhetjük kondenzálószer jelenlétében is, mint karbodiimid [diciklohexil-karbodiimid vagy 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid], N,N'-karbonil-diimidazol vagy 2-etoxi-1-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-kinolin jelenlétében vizes szerves közegben, alkálifém kondenzálószer jelenlétében, mint nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében, ezt követően adott esetben egy kapott amidot amidinná alakítunk a fentiekben ismertetettek szerint.

A (IX) általános képletű amid amidinná alakítását, ahol X jelentése $-\text{NH}$ -csoport, úgy végezzük el, hogy egy (XI) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R_1 , R_2 jelentése és n értéke a fentiek

szerinti, Y jelentése klóratom, metoxicsoport vagy etoxicsoport, és Z⁻ jelentése kloridion, tetrafluoro-borát, fluor-szulfonát, trifluor-metilszulfonát, metil-szulfát vagy etil-szulfát, ezt követően egy kapott (XI) általános képletű vegyületet ammónium-hidroxiddal reagáltatunk.

Az olyan (XI) általános képletű vegyületet, ahol Y jelentése klóratom, metoxicsoport vagy etoxicsoport, úgy állíthatunk elő, hogy a következő reagensek egyikével reagáltatjuk: foszgénnel, foszfor-triklorid-oxiddal, foszfor-pentakloriddal, tionil-kloriddal, oxalil-kloriddal, triklór-metil-klór-formiáttal, trietil-(vagy trimetil)-oxonium-tetrafluoro-boráttal, metil-(vagy etil)-trifláttal, metil-(vagy etil)-fluor-szulfonáttal, vagy metil-(vagy etil)-szulfáttal. A reakciót klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban) vagy aromás szénhidrogénben (toluolban) végezzük 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten. A (XI) általános képletű vegyületet ammónium-hidroxiddal vízmentes szerves oldószerben, mint klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban) vagy klórozott oldószer és alkohol elegyében, éterben (tetrahidrofuránban) észterben (etil-acetátban), aromás oldószerben (toluolban) vagy ezen oldószerek elegyében végezzük -20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (XI) általános képletű vegyületet nem szükséges elkülöníteni a reakció elvégzéséhez.

A (X) általános képletű savakat a példákban ismertetett módszerekkel vagy ezek analógiájára állíthatjuk elő.

Az olyan (IX) általános képletű tiopirano-pirrol-származékokat, ahol X jelentése -NH-csoport, úgy is előállíthatjuk, hogy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése hidrogénatom, reagáltatunk egy (XII) általános képletű vegyülettel,

adott esetben ennek sójával, ahol R₁ és R₂ jelentése a fentiek szerinti, R₃ jelentése egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, metiltiocsoport, etiltiocsoport, benziltiocsoport vagy alkil-oxi-karbonil-metiltio-csoport.

A (XII) általános képletű vegyület reagáltatását - amelyet adott esetben in situ állítunk elő - szerves oldószerben, mint klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban), éterben (mint tetrahydrofuranban), aromás szénhidrogénben (toluolban), nitrilben, mint acetónitrilben végezzük, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

Természetesen ha a (XII) általános képletű vegyület R₁ és/vagy R₂ csoportok olyan szubsztituenseket hordoznak, amelyek a reagáltatás során reakcióba lépnek, ez utóbbiakat védőcsoporttal kell előzetesen ellátnunk.

Az új (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékokat - amelyek a (IX) általános képletű vegyülethez vezetnek - valamint (IX) általános képletű vegyületeket, adott esetben fizikai módszerekkel is tisztíthatjuk, mint kristályosítással, vagy kromatográfiás eljárással.

A (I) általános képletű vegyületeket, vagy a (IX) általános képletű vegyületeket, ahol R₁ és/vagy R₂ szubsztituensek aminocsoportot vagy alkil-amino-csoportot hordoznak, és/vagy X jelentése -NH-csoport, savval addíciós sóvá alakíthatjuk. Megemlíthetjük az ásványi savakkal képzett sókat (hidroklorid, hidrobromid, szulfát, nitrát, foszfát) vagy szerves savakkal képzett sókat (szukcinát, fumarát, tartarát, acetát, propionát, maleát, citrát, metánszulfonát, p-toluolszulfonát, etanol-szulfát, vagy ezen vegyületek helyettesített származékai-val.

A P-szubsztancia számos patológiás területen ismert:

- Agonists and antagonist of substance P, A.S. Dutta Drugs of the futur, [12, (8), 782 (1987)],
- Substance P and pain: Henry, J.L., TINS, [3, (4), 97 (1980)],
- Substance P in inflammatory reactions and pain, Rosell, S. Actual. Chim. Ther., [12. sorozat, 249 (1985)],
- Effects of Neuropeptides on Production of Inflammatory Cytokines by Human Monocytes, Lotz, M. és munkatársai, Science, 241, 1218 (1988).
- Neuropeptides and the pathogenesis of allergy, Allergy, [42, 1-11 (1987)],
- Substance P in Human Essential Hypertension, J. Cardiovascular Pharmacology, [10, (suppl.12), 5172 (1987)].

A (IX) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok antagónizálják a P-szubsztancia hatását, ezért a következő területeken lehet alkalmazni: fájdalomcsillapítás, allergiás és asztmás gyulladásokban, a központi idegrendszer, a kardiovaszkuláris rendszer és az immunrendszer görcsoldójaként, valamint a könnyelválasztás stimulálójaként.

Az új vegyületeknek nagy az affinitásuk a P-szubsztancia receptoraihoz 10-2000 nmól-os adagban, amelyet Lee, C.M. és munkatársai által a Mol. Pharmacol.-ben [23, 563-69 (1983)] ismertett eljárás szerint határoztunk meg.

A különböző vegyületek vizsgálatával beigazolódott a P-szubsztancia hatását antagónizáló hatása. Az eljárást Rosell, S. és munkatársai ismertették a Substance P.-ben [kiadó US Von Euler és

Pernow, B. Raven Press, New-York (1977), p.83-88.], a vizsgált vegyületek hatásosnak mutatkoztak 20 és 2000 nmólos adagokban.

A találmány szerinti tiopirano-pirrol-származékok nem toxikusak, egereknek szubkután 40 mg/kg-os adagokban vagy 100 mg/kg-os orális adagban atoxikusak.

Különösen értékesek a következő vegyületek:

- 4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol,
- 4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol,
- 4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxid,
- 4,4-difenil-6-vinil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol,
- 4,4-difenil-1-oxid-6-terc-butil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol,

ezek sói, valamint sztereoizomerjeik és ezek elegyei.

A következő példák a találmány bemutatására szolgálnak korlátozó jelleg nélkül.

A következő példákban, hacsak más említés nem történik, az $^1\text{HNMR}$ -spektrumot 250 MHz-nél mértük dimetil-szulfoxidban, a kémiai eltolódást ppm-ben fejezzük ki.

1. példa

4,35 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-vinil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-t 30 ml vízmentes dioxános, 5,7n hidrogén-klorid-oldattal kezelünk 30 percen keresztül 20°C hőmérsékleten. A kapott oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük, a maradékot 150 ml etanollal felvesszük, a kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 30 percen keresztül, majd szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot 50 ml etil-éterrel mossuk, le-

szivatjuk és szárítjuk. Így 3,64 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-hidrokloridot kapunk fehér szilárd anyagként.

IR-spektrum (KBr, jellemző sávok, cm^{-1}): 3060, 3030, 3000, 2250, 1600, 1495, 1580, 1450, 755, 710, 700.

$^1\text{HNMR}$ -spektrum (DMSO- d_6): 2,2-2,9 (mt, 4H, CH_2 2-es helyzetben és CH_2 3-as helyzetben), 2,4 és 3,3 (2mt, 2H, CH_2 5-ös helyzetben), 3,08 (d, $J=12,5$, 1H, 1H 7-es helyzetben), 3,7 (mt, 1H, 4a-helyzetben), 4,16 (t, $J=5$, 1H, H 7a-helyzetben), 7,1-7,5 (mt, 10 H, aromás).

A (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-vinil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt a következőképpen állíthatjuk elő:

6,2 g (4aRS,7aRS)-6-benzil-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt 50 ml 1,2-diklór-etánnal készített elegyéhez 1,72 ml vinil-klór-formiátot adunk. Az elegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk 15 percen keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagélt (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 25cm, eluensként 0,6 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. 60 ml-es frakciókat szedünk, az 5-16 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 70 ml diizopropil-éterrel eldörzsöljük, a szuszpenziót szűrjük, a szilárd anyagot leszivatjuk és szárítjuk. Így 4,35 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-vinil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 160°C -on olvad.

A (4aRS,7aRS)-6-benzil-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt a következőképpen állíthatjuk elő:

12,2 g (4RS,4aSR,7aRS)-4-hidroxi-4-fenil-6-benzil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol 180 ml benzollal készített oldatához 43,7 g cirkónium-tetrakloridot adunk. A reakcióelegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk 1 órán keresztül, majd 20°C-ra hagyjuk lehűlni és 200 ml diklór-metánnal higitjuk. A kapott lehűtött oldathoz 150 ml vizes, 4n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A kapott szuszpenzót szűrjük, a szűrletet leöntjük, a szerves fázist 200 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott olajat kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagélt (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 5,2 cm és magassága 39 cm. Eluensként 0,6 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. 125 ml-es frakciókat szedünk, a 19-32. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott olajat 200 ml diizopropil-éterben kikristályosítjuk, a kapott kristályokat leszivatjuk. Így 6,2 g (4aRS,7aRS)-6-benzil-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk narancssárga színű kristályként, amely 130°C-on olvad.

A (4RS,4aSR,7aRS)-4-hidroxi-4-fenil-6-benzil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt a következőképpen állíthatjuk elő:

Fenil-magnézium-bromid-oldathoz - amelyet 19,8 ml bróm-benzolból és 4,52 g magnéziumból és 120 ml vizmentes etil-éterből kiindulva állítunk elő - 30 perc alatt 21,15 g (4aRS,7aSR)-6-benzil-4-oxo-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol 150 ml vizmentes etil-éterrel készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk és keverjük 3 órán keresztül, majd 20 órán keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten. Az elegyet 200 ml etil-éterhez adjuk és 600 ml

20°C hőmérsékleten. Az elegyet 200 ml etil-éterhez adjuk és 600 ml vizes, telített ammónium-klorid-oldattal keverjük. A vizes fázist 200 ml etil-éterrel extraháljuk, a két éteres extraktumot egyesítjük és kétszer 300-300 ml vizes, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (5,4 kPa), 35°C-on szárazra betöményítjük. Így 12,2 g (4RS,4aSR,7aRS)-4-hidroxi-4-fenil-6-benzil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 137°C-on olvad.

A (4aRS,7aSR)-6-benzil-4-oxo-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt a következőképpen állíthatjuk elő:

20 g dehidrotiopiran-4-on és 54 ml N-butoxi-metil-N-trimetil-szilil-metil-benzil-amin 100 ml vizmentes diklór-metánnal készített oldatához 5 csepp trifluor-ecetsavat adunk és 4 órán keresztül keverjük, hőmérsékletét 20°C-on tartva. A reakcióelegyet ezt követően 5 g kálium-karbonáttal összekeverjük, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Az olajos maradékot kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagélt (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 9,2 cm. Eluensként 0,6 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, ezt követően ciklohexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyét. 250 ml-es frakciókat szedünk, a 35-56 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 24 g (4aRS,7aSR)-6-benzil-4-oxo-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk sárga olajként.

IR-spektrum (CCl₄, jellemző sávok, cm⁻¹): 3090, 3070, 3025, 2925, 2850, 2800, 2730, 1710, 1600, 1585, 1495, 1475, 1450, 700.

¹H NMR-spektrum (CDCl₃) 2,42 (dd, JK=10 és 7, 1H, 1H 7-es helyzetben), 2,66 (mt, 2H, CH₂ 5-ös helyzetben), 3,05 (mt, 1H, H 4a-helyzetben), 3,1 (dd, J=10 és 7,5, a CH₂ 1H-je 7-es helyzetben), 3,61 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 3,8 (dt, J=7,5 és 7, 1H, H 7a-helyzetben) 7,15-7,35 (mt, 5H aromás).

2. példa

3,98 g 4,4-difenil-1-oxid-6-terc-butil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol (1RS,4aSR,7aSR és 1RS,4aRS,7aRS izomerek elegyét) 40 ml tömény (37 %-os) hidrogén-klorid-oldat és dioxán (1/2 térfogatú) elegyével kezeljük 48 órán keresztül 20°C hőmérsékleten. Az oldatot 40°C-on és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott olajat 30 ml diklór-metánnal felvesszük, az oldatot 60 ml vizes, 2n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, a vizes fázist 20 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, 40°C-on és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot diizopropil-éterrel felvesszük, majd csökkentett nyomáson (először 2,7 kPa, majd 0,13 kPa) szárazra betöményítjük. Így 3,0 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér habként.

IR-spektrum (KBr, jellemző sávok, cm⁻¹): 3080, 3055, 3025, 2950, 2920, 2880, 2860, 1595, 1580, 1490, 1440, 1020, 760, 740, 700.

¹H NMR-spektrum (DMSO-d₆ + CF₃CCOD): 2,26 (t széles, J=14, 1H, 1H 3-as helyzetben): 2,42 (dd, J=10 és 9, 1H, CH₂ 5-ös helyzetben), 2,55 (dd széles, J=14 és 4, 1H, 1H 3-as helyzetben), 3,68 (t, J=6, 1H, H 7a-helyzetben), 3,82 (d, J=14, 1H, H 7-es helyzetben), 3,8-4 (mt, 1H, CH 4a-helyzetben), 4,15 (dd, J=14 és 6, 1H, H 7-es helyzetben), 7,1-7,5 (mt, 10H aromás).

A 4,4-difenil-1-oxid-6-terc-butyl-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt (1RS,4aSR,7aSR és 1RS,4aRS,7aRS izomerek elegye) a következőképpen állíthatjuk elő:

4,2 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-terc-butyl-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és 0°C-ra lehűtött oldatához 2,3 g 3-klór-perbenzoesav (85 %-os) 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. 1,5 órán keresztül keverjük 30°C hőmérsékleten, és 1,5 órán keresztül 20°C-on, a reakcióelegyet ezt követően kétszer 100-100 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 100 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 35°C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. A maradékot etil-acetátban kikristályosítjuk, a kristályokat etil-acetáttal és diizopropil-éterrel mossuk, leszivatjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárítjuk. Így 3,98 g 4,4-difenil-1-oxid-6-terc-butyl-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol (1RS,4aSR,7aSR és 1RS,4aRS,7aRS izomerjeinek elegyét) kapjuk fehér kristályként, amelyet minden további tisztítás nélkül használhatunk fel a következő művelet során.

A (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-terc-butyl-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt a következőképpen állíthatjuk elő:

4,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-hidroklorid és 1,70 ml trietil-amin 60 ml vízmentes diklór-metánnal készített szuszpenziójához részletekben először 0,5 g, majd 2,89 g di(terc-butyl)-dikarbonátot, majd 0,15 g 4-dimetil-amino-piridint adunk. 20 órán keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten, majd az oldatot kétszer 100-100 ml, vizes, pH=4 értékű citromsav-oldattal és 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomá-

son (2,7 kPa), 35°C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. A maradékot etil-éterben kikristályosítjuk, a kristályokat leszivatjuk és szárítjuk. Így 4,27 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-terc-butil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk rózsaszínű kristályként, amely 162°C-on olvad.

A (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt a következőképpen állíthatjuk elő:

25 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol 500 ml diklór-metánnal és 100 ml metanollal készített és -3°C-ra lehűtött oldatához 40 perc alatt 15,4 g 3-klór-perbenzoesav (85 %-os) 400 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet -3°C hőmérsékleten keverjük 1 órán keresztül, majd 200 ml vizes, 10%-os kálium-hidrogén-karbonát-oldattal és ezt követően 100 ml 10%-os kálium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. A maradékot 50 ml etil-acetátban kikristályosítjuk, a kristályokat 200 ml diklór-metánnal felvesszük, a kapott oldatot 75 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra betöményítjük. A maradékot 30 ml etil-acetátban kikristályosítjuk, a kristályokat etil-acetáttal mossuk, leszivatjuk és szárítjuk. Így 13,6 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér kristályként, amely 174°C-on olvad.

3. példa

7,15 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolhoz 3,5 g (S)-mandulasavat, 90 ml acetonitril és víz 99:1 térfogatarányú elegyét adjuk. A kapott oldatot 1 órán keresztül kever-

jük és ezt követően 48 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékleten állni. A keletkezett kristályokat leszivatjuk, acetonitril és víz elegyével mossuk, majd szárítjuk. A kristályokat 200 ml forrásban lévő acetonitril és víz elegyével felvesszük, majd melegen szűrjük, a kapott oldatot 5 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékleten állni. A keletkezett kristályokat leszivatjuk, kétszer 10 ml acetonitrillel mossuk, és szárítjuk. Így 1,5 g (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-(S)-mandelátot kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = -228^\circ$ (c = 0,44, ecetsav). A szűrletet 20 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékleten állni, a keletkezett kristályokat leszivatjuk és kétszer 5-5 ml acetonitrillel mossuk, majd szárítjuk. Így 0,62 g (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-(S)-mandelátot kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = -230^\circ$ (c = 0,45, ecetsav).

2,06 g (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-(S)-mandeláthoz 40 ml diklór-metánt és 7,0 ml vizes, 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet néhány percen keresztül keverjük, amíg a kiindulási anyag oldódik, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot etil-acetát és etil-éter elegyével eldörzsöljük, a szilárd anyagot diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 1,14 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 192°C-on olvad.

$[\alpha]_D^{20} = -405^\circ$ (c = 0,46, ecetsav).

4. példa

32,3 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolhoz 15,8 g (S)-(+)-mandulasavat és 750 ml acetonitril és

viz 99:1 térfogatarányú elegyét, majd 5 ml vizet adunk. A kapott oldatot először enyhén melegítjük, majd 48 órán keresztül hagyjuk állni szobahőmérsékleten. A kapott kristályos szuszpenziót szűrjük, a szűrletet betöményítjük szárazra és egy habot kapunk, amelyet 200 ml acetonitril és víz forrásban lévő elegyével felvesszük. A kapott oldatot körülbelül 20 órán keresztül hagyjuk állni szobahőmérsékleten. A kristályokat leszivatjuk, acetonitrillel mossuk, szárítjuk majd ismét felvesszük 200 ml acetonitril és víz 98:2 térfogatarányú elegyével. A kapott oldatot 20 órán keresztül hagyjuk állni szobahőmérsékleten. A kristályokat leszivatjuk és szárítjuk. Így 9,4 g (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-(S)-(+)-mandelátot kapunk. $[\alpha]_D^{20} = +337^\circ$ (c = 0,45, ecetsav).

9,2 g (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-(S)-(+)-mandeláthoz 100 ml diklór-metán és 30 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 10 percen keresztül keverjük, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot etil-acetát és diizopropil-éter elegyével eldörzsöljük, a szilárd anyagot diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 5,6 g (1R*,4aR*,7aR*)-(+)-4,4difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 198°C-on olvad. $[\alpha]_D^{20} = +434^\circ$ (c = 0,45, ecetsav).

5. példa

0,58 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-vinil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt 25 ml vízmentes dioxános, 5,7n hidrogén-klorid-oldattal kezelünk 30 percen keresztül enyhe melegítés közben. A reakcióoldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50°C-on szárazra be-

-oldattal kezelünk 30 percen keresztül enyhe melegítés közben. A reakcióoldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50°C-on szárazra betöményítjük. A maradékot 15 ml etanollal felvesszük, a kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk 30 percen keresztül, majd szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot etil-éterrel mossuk, leszivatjuk és szárítjuk. Így 0,46 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxid-hidrokloridot kapunk fehér szilárd anyagként.

IR-spektrum (jellemző sávok, cm^{-1}): 3055, 3030, 2970, 2935, 2825, 2300, 1600, 1495, 1462, 1335, 1315, 1300, 1140, 1120, 770, 760, 710, 595, 505.

^1H NMR-spektrum (DMSO- d_6 + CF_3CCOD): 3,84 (ab, 2H, CH_2 7-es helyzetben), 4,0 (mt, 1H, H 4a-helyzetben), 4,27 (mt, 1H, H 7a-helyzetben), 7,1-7,6 (mt, 10H, aromás).

(4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-vinil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxidot a következőképpen állíthatjuk elő:

0,7 g (4aRS,7aRS)-6-benzil-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxid 10 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához 0,16 ml vinil-klór-formiátot adunk. Az elegyet 2 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd kristályos anyagot etil-éterrel mossuk, leszivatjuk és szárítjuk. Így 0,58 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-vinil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxidot kapunk fehér kristályként.

IR-spektrum (jellemző sávok, cm^{-1}): 3080, 3055, 3025, 2990, 2970, 2925, 2885, 1715, 1645, 1595, 1580, 1495, 1415, 1330, 1300, 1150, 1140, 1125, 945, 865, 755, 700, 510.

4a-helyzetben, H 7a-helyzetben), 4,46 és 4,72 (2d széles, J=6 és J=14, 2x1H CH=CH₂), 7,0 (dd, J=14 és 6, 1H, OCH=), 7,1-7,6 (mt, 10H, aromás).

A (4aRS,7aRS)-6-benzil-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]-pirrol-1,1-dioxidot a következőképpen állíthatjuk elő:

1,3 g 3,4-dihidro-4,4-difenil-1,1-dioxid-2H-tiapiarán és 1,75 ml N-butoxi-metil-N-trimetil-szilil-metil-benzil-amin 12 ml vizmentes diklór-metánnal készített oldatához 2 csepp trifluor-ecetsavat adunk és 30 percen keresztül keverjük 30°C hőmérsékleten. Ezt követően ismét 1,75 ml N-butoxi-metil-N-trimetil-szilil-metil-benzil-amiint és 2 csepp trifluor-ecetsavat adunk hozzá és az elegyet 2 órán keresztül keverjük 35°C hőmérsékleten. Ezt az utóbbi műveletet még egyszer megismételjük és 1 órán keresztül keverjük, majd 1 g kálium-karbonátot adunk hozzá. A szuszpenziót szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagélt (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,2 cm, és magassága 35 cm. Eluensként 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk, 30 ml-es frakciókat szedünk. A 20-28. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 0,7 g (4aRS,7aRS)-6-benzil-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3c]pirrol-1,1-dioxidot kapunk fehér kristályként, amely 186°C-on olvad.

A 3,4-dihidro-4,4-difenil-1,1-dioxid-2H-tiapiánt a következőképpen állíthatjuk elő:

1,47 g 3,4-dihidro-4,4-difenil-1-oxid-2H-tiapiarán 15 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 1,12 g 3-klór-perbenzoesav (85 %-os) 25 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. 20 órán keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten, és ezt követően a reakcióelegyet 50 ml vizes, 10 %-os nátrium-tioszulfát-oldattal, majd 50 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott kristályokat etil-éterrel mossuk, leszivatjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárítjuk. Így 1,3 g 3,4-dihidro-4,4-difenil-1,1-dioxid-2H-tiapiánt kapunk fehér kristályként, amely 166°C-on olvad.

☞ 3,4-dihidro-4,4-difenil-1-oxid-2H-tiapiánt a következőképpen állíthatjuk elő:

A fentiek szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,05 g 3,4-dihidro-4,4-difenil-2H-tiapiaránból és 1,67 g 3-klór-perbenzoesavból (85 %-os) indulunk ki és így 1,9 g 3,4-dihidro-4,4-difenil-1-oxid-2H-tiapiánt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 130°C-on olvad.

A 3,4-dihidro-4,4-difenil-2H-tiapiánt a következőképpen állíthatjuk elő:

2,7 g 4,4-difenil-1-oxid-tetrahidrotiapirán 30 ml vízmentes toluollal készített szuszpenziójához 3,95 ml ecetsavanhidridet adunk. Az elegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk 20 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (először 2,7 kPa-on, majd 0,13 kPa-on), 60°C-on szárazra betöményítjük. Az olajos maradékot diizopropil-éterben kikristályosítjuk, a kristályokat leszivatjuk és szárítjuk. Így 2,1 g 3,4-dihidro-4,4-difenil-2H-tiapiánt kapunk fehér kristályként, amely 78°C-on olvad.

A 4,4-difenil-1-oxid-tetrahidrotiapiránt a következőképpen állítjuk elő:

25,4 g 4,4-difenil-tetrahidrotiapirán 130 ml diklór-metánnal készített és 0°C-ra lehűtött oldatához 40 perc alatt 20,3 g 3-klór-perbenzoesav (85 %-os) 300 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. 2 órán keresztül keverjük 0°C-on, majd 250 ml vizes, 5 %-os kálium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk az elegyhez és 15 percen keresztül keverjük. A szerves fázist ismét mossuk 250 ml kálium-hidrogén-karbonát-oldattal, ezt követően magnézium-szulfát felett szárítjuk és miután ellenőriztük, hogy nem tartalmaz peroxidot, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 26,9 g 4,4-difenil-1-oxid-tetrahidrotiapiránt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 122°C-on olvad.

A 4,4-difenil-tetrahidrotiapiránt a következőképpen állíthatjuk elő:

140,8 g 3,3-difenil-bisz(1,5-metán-szulfonil-oxi)-pentán 1400 ml 1-butanollal készített szuszpenziójához 100 g nátrium-szulfid.9H₂O-t adunk. Az elegyet visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 2 órán keresztül, majd hagyjuk lehűlni 20°C körüli hőmérsékletre, ezt követően 1000 ml vizet, 500 ml etil-acetátot és 500 ml diklór-metánt adunk hozzá. Keverés után a szerves fázist elkülönítjük és részletekben 1000 ml vízzel, 500 ml 1n hidrogén-klorid-oldattal, 500 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 1000 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 60°C-on szárazra betöményítjük. A maradékot etil-acetátban kikristályosítjuk, a kristályokat diizopropil-éterrel mossuk, leszivatjuk és szárítjuk. Így 76 g 4,4-difenil-tetrahidrotiapiránt kapunk fehér kristályként, amely 134°C-on olvad.

A 3,3-difenil-bisz(1,5-metán-szulfonil-oxi)-pentánt a következőképpen állíthatjuk elő:

95 g 3,3-difenil-pentán-1,5-diol, amelyet Eilbracht, P. és munkatársai által a Chem. Ber.-ben ismertetett módszer szerint állítunk elő, [118, 825-839 (1985)] 950 ml diklór-metánnal és 113 ml trietil-amminnal készített és -20°C-ra lehűtött oldatához 10 perc alatt 62 ml metán-szulfonil-klorid 100 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. 2 órán keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten, majd kétszer 500-500 ml vízzel mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Az olajos maradékot etil-éterben kikristályosítjuk, a kristályokat etil-éterrel mossuk, leszivatjuk és szárítjuk. Így 140 g 3,3-difenil-bisz(1,5-metán-szulfonil-oxi)-pentánt kapunk fehér kristályként, amely 99°C-on olvad.

A találmány szreinti vegyületeket a (IX) általános képletű tio-pirano-pirrol-származékok előállításánál alkalmazhatjuk, amint ezt a következő példák igazolják:

1. alkalmazási példa

1,16 g 2-dimetil-amino-fenil-ecetsav 20 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 1,18 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 30 percen keresztül keverjük +5°C hőmérsékleten, majd 2,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol és 1,83 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten, majd kétszer 50-50 ml vízzel mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldatot szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott olajat kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagél (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,8 cm és magassága

26 cm, eluensként 0,6 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyét használjuk. 60 ml-es frakciókat szedünk, a 6-20. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot acetonitril és diizopropil-éter elegyében kikristályosítjuk. A kapott kristályokat leszivatjuk és szárítjuk. Így 2,16 g (4aRS,7aRS)-6-[(2-dimetil-amino-fenil)-acetil]4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 163°C-on olvad.

2. alkalmazási példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 1,85 g [2-(pirrolidin-1-il)-fenil]-ecetsav-hidrobromidból és 2,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-hidrokloridból indulunk ki, így 0,90 g (4aRS,7aRS)-6-[[2(pirrolidin-1-il)-fenil]-acetil]-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér kristályként, amely 166°C-on olvad.

3. alkalmazási példa

2,63 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-hidroklorid és 2,42 ml trietil-amin 25 ml diklór-metánnal készített és 0°C-ra lehűtött oldatához 5 perc alatt 1,15 ml fenil-acetil-klorid 25 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. 1 órán keresztül keverjük 0°C hőmérsékleten, és 1 órán keresztül 20°C hőmérsékleten, majd 20 ml diklór-metánt adunk hozzá. A reakcióelegyet kétszer 100-100 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott oldatot kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagélt (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm, és magassága 26 cm. Eluensként 0,4 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 80:20

térfogatarányú elegyét használjuk, 125 ml-es frakciókat szedünk. A 19-26. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 0,87 g (4aRS,7aRS)-6-fenil-acetil-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 210°C-on olvad.

4. alkalmazási példa

0,92 g 2-hidroxi-fenil-ecetsav 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 0,58 ml etil-klór-formiátot adunk. 15 percen keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten, majd az elegyet -15°C-ra lehütjük és 0,85 ml trietil-amint adunk hozzá. 2 órán keresztül keverjük -15°C-on, majd 20 perc alatt 2 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-hidroklorid, 1,70 ml trietil-amin 30 ml diklór-metánnal készített szuszpenzióját adjuk hozzá. 20 órán keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet 50 ml 1n hidrogén-klorid-oldattal, 50 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 20 ml diklór-metánban kikristályosítjuk, a kristályokat diizopropil-éterrel mossuk, leszivatjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárítjuk. Így 1,02 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-[(2-hidroxi-fenil)-acetil]-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér kristályként, amely 248°C-on olvad.

5. alkalmazási példa

1,16 g 2-metoxi-fenil-ecetsav 20 ml vízmentes diklór-metánnal készített és 0°C-ra lehűtött oldatához 1,13 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 40 percen keresztül keverjük 0°C hőmérsékleten, majd

2,15 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-hidroklorid és 0,9 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük 0°C-on, majd vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot 30 ml etil-éterrel és 30 ml diizopropil-éterrel mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárítjuk. Így 2,66 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-[(2-metoxifenil)-acetil]-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 172°C-on olvad.

6. alkalmazási példa

A 6-[(S)-2-(2-metoxifenil)-propionil]-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol (4aR,7aR) és (4aS,7aS) sztereoizomerjeinek elegyét az 5. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, azonban 0,89 g (S)-2-(2-metoxifenil)-propionsavból és (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-hidrokloridból indulunk ki. Így 1,46 g 6-[(S)-2-(2-metoxifenil)-propionil]-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol (4aR,7aR) és (4aS,7aS) sztereoizomerjeinek az elegyét kapjuk fehér habként.

Az első forma:

IR-spektrum (jellemző sávok, cm^{-1}): 3095, 3055, 3025, 2950, 2930, 2875, 2835, 1630, 1595, 1490, 1565, 1425, 1240, 1030, 750, 700.

$^1\text{HNMR}$ -spektrum (DMSO- d_6 + CF_3COOD , szobahőmérsékleten két rotamer elegye észlelhető): 1,15 és 1,20 (2d, $J=7,5$, 3H, CH_3), 2,1-2,9 (mt, 5H, 2 CH_2 5-ös és 3-as, H 4a-helyzetben), 3,36 és 3,8 (2s, 3H, OCH_3), 6,7-7,4 (mt, 14H, aromás).

A második forma:

IR-spektrum (jellemző sávok, cm^{-1}): 3095, 3060, 3025, 2960, 2930, 2870, 2835, 1640, 1600, 1495, 1465, 1425, 1240, 1035, 755, 700.

^1H NMR-spektrum(DMSO- d_6 + CF_3COOD , szobahőmérsékleten két rotamer elegye észlelhető): 1,1 és 1,18 (2d, $J=7,5$, 3H, CH_3), 2,1-2,35 (mt, 2H, CH_2 3-as helyzetben), 2,35-3,10 (mt, 3H, CH_2 5-ös és H 4a-helyzetben), 3,6 és 3,8 (2s, 3H, OCH_3), 3,95 és 4,02 (mt, 1H, H 7a-helyzetben), 6,7-7,4 (mt, 14H, aromás).

A (S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionsavat a következőképpen állíthatjuk elő:

A (S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionsavat az Evans, D.A. és munkatársai által a Tetrahedron-ban [44, 5525 (1988)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő, az eljárás a következő:

4,1 g (4S,5S)-4-metil-5-fenil-3-[(S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionil]-oxazolidin-2-on 60 ml tetrahidrofuránnal és 30 ml vízzel készített és $+5^\circ\text{C}$ -ra lehűtött oldatához 1,52 g litium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük ezen a hőmérsékleten, majd hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és etil-acetátot adunk hozzá, a vizes fázist leöntjük és vizes, 1n nhidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot hexánban átkristályosítjuk, leszívjuk és szárítjuk. Így 0,4 g (S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk fehér kristályként, amely 102°C -on olvad.
[α] $^{20}_D = +84,6^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

A (4S,5S)-4-metil-5-fenil-3-[(S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionil]-oxazolidin-2-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

10 g g (4S,5S)-4-metil-5-fenil-3-[(2-metoxi-fenil)-acetil]-oxazolidin-2-on 150 ml tetrahidrofuránnal készített és -50°C-ra lehűtött oldatához 19,1 g nátrium-1,1,1,3,3,3-hexametil-diszilazanátot adunk és 45 percen keresztül keverjük ezen a hőmérsékleten. Ezt követően 7,72 ml metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 15 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd etil-acetáttal hígítjuk, 50 ml vízzel, majd 50 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot diizopropil-éterben kikristályosítjuk, leszívjuk és szárítjuk. Így 4,2 g (4S,5S)-4-metil-5-fenil-3-[(S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionil]-oxazolidin-2-ont kapunk fehér szilárd anyagként.

A (4S,5S)-4-metil-5-fenil-3-[(2-metoxi-fenil)-acetil]-oxazolidin-2-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

1,89 g nátrium-hidrid (80 %-os ásványolajos diszperzió) 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten 9,38 g 2-metoxi-fenil-ecetsavat adunk. Ezt a szuszpenziót -30°C-ra lehűtjük és 7,77 ml pivaloil-kloridot adunk hozzá. Ezt követően még egy oldatot adunk hozzá, amelynek 78°C a hőmérséklete és a következőképpen állítjuk elő: 35,27 ml hexános, 1,6 mólos butil-lítium-oldatot adunk 10 g (4S,5S)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on 200 ml vízmentes, tetrahidrofuránnal készített és -78°C-ra lehűtött oldatához. A reakcióelegyet 45 percen keresztül keverjük -30°C hőmérsékleten, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és 200 ml vizes, telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, ezt követően 500 ml etil-acetátot, a szerves fázist leöntjük és kétszer 100-100 ml vízzel, majd kétszer 100-100 ml vizes, telített nátrium-klorid-

-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagélt (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,8 cm és magassága 36 cm. Eluensként 0,6 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát először 85:15, majd 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 50 ml-es frakciókat szedünk, a 14-31. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 13,6 g (4S,5S)-4-metil-5-fenil-3-(2-metoxi-fenil-acetil)-oxazolidin-2-ont kapunk sárga olajként.

7. alkalmazási példa

A 8. alkalmazási példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 1,82 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolból és 1,39 g [(3-dimetil-amino-2-propoxi)-fenil]-ecetsavból indulunk ki, így 0,3 g (1RS,4aRS,7aRS)-6-[(3-dimetil-amino-2-propoxi)-fenil]-acetil}-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér kristályként, amely 150°C-on olvad.

8. alkalmazási példa

1,06 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol és 0,81 g 2-[(3-dimetil-amino-2-propoxi)-fenil]-ecetsav 60 ml vízmentes diklór-metánnal készített és 0°C-ra lehűtött oldatához 0,03 g hidroxibenzotriazol-hidrátot, majd 0,77 g 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. 2 órán keresztül keverjük 0°C hőmérsékleten, majd 20 órán keresztül 20°C-on. A reakcióelegyet ezt követően 20 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagélt (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője

2,4 cm, és magassága 35 cm. Eluensként 0,6 bar nitrogénnyomáson etil-acetát, ecetsav és víz 60:10:10 térfogatarányú elegyét használjuk. 50 ml-es frakciókat szedünk, a 8-19. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 60 ml diklór-metánnal felvesszük, az oldatot 20 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot etil-acetát és etil-éter elegyében átkristályosítjuk, a kristályokat diizopropil-éterrel mossuk, leszivatjuk és szárítjuk. Így 0,99 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-6{2-[(3-dimetil-amino-2-propoxi)-fenil]-acetil}-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano-[2,3-c]pirrolt kapunk fehér szilárd anyagként, amely 120°C-on olvad. $[\alpha]_D^{20} = -323^\circ$ (c=0,5, ecetsav).

9. alkalmazási példa

0,69 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol és 0,68 g {[3-(pirrolidin-1-il)-2-propoxi]-fenil}-ecetsav 25 ml vizmentes diklór-metánnal készített és +5°C-ra lehűtött oldathoz 0,03 g hidroxibenzotriazol-hidrátot, majd 0,5 g 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid 20 ml vizmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. 2 órán keresztül keverjük +5°C hőmérsékleten, majd 20 órán keresztül 20°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet kétszer 50-50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással kezeljük szilikagélt (0,04-0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,4 cm, és magassága 32 cm. Eluensként 0,8 bar nitrogénnyomáson etil-acetát, ecetsav és víz 80:20:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 25 ml-es frakciókat szedünk, és a 21-50. frakciót

nitrogénnyomáson etil-acetát, ecetsav és víz 80:20:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 25 ml-es frakciókat szedünk, és a 21-50. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 8 ml etil-acetátban kikristályosítjuk, a kristályokat etil-acetáttal és diizopropil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. Így 0,45 g (1RS,4aRS,7aRS)-6-[[[3-(pirrolidin-1-il)-2-propoxi]-fenil]-acetil]-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk bézs színű kristályként, amely 126°C-on olvad.

10. alkalmazási példa

1,43 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol és 0,83 g (S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionsav 100 ml vízmentes diklór-metánnal készített és körülbelül 0°C-ra lehűtött oldathoz 0,06 g hidroxibenzotriazol-hidrátot és 1,01 g 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. 2 órán keresztül keverjük 0°C-on és 2 órán keresztül 20°C-on. A reakcióelegyet 50 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot acetonnitrilben kikristályosítjuk, a kristályokat leszivattyúzzuk és többször etil-éterrel mossuk, majd szárítjuk.

Így 1,56 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-6[(S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionil]-4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrolt kapunk fehér kristályként, amely 170°C-on olvad. $[\alpha]_D^{20} = -316^\circ$ (c=0,50, ecetsav).

11. alkalmazási példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 0,49 g 2-dimetil-amino-fenil-ecetsavból, 0,50 g N,N'-karbonil-diimidazolból, 0,70 ml trietil-aminből és 1,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopi-

rano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxid-hidrokloridból indulunk ki, így 0,55 g (4aRS,7aRS)-6-(2-dimetil-amino-fenil)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxidot kapunk fehér kristályként, amely 226°C-on olvad.

12. alkalmazási példa

0,46 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxid-hidroklorid 10 ml diklór-metánnal készített és 0°C-ra lehűtött szuszpenziójához 0,35 ml trietil-amint és 0,17 ml fenil-acetil-klorid 5 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. 1 órán keresztül keverjük 0°C-on, majd 1 órán keresztül 20°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 10 ml diklór-metánnal hígítjuk, kétszer 30-30 ml desztillált vízzel mosunk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott olajat 30 ml etil-éterben kikristályosítjuk, a kristályokat leszivatjuk és szárítjuk. Így 0,50 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-6-fenil-acetil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxidot kapunk fehér kristályként.

IR-spektrum (jellemző sávok, cm^{-1}): 3050, 3025, 2970, 2930, 1880, 1630, 1595, 1495, 1455, 1425, 1330, 1305, 1140, 1120, 765, 755, 700, 510.

$^1\text{HNMR}$ -spektrum (DMSO- d_6 + CF_3CCOD , szobahőmérsékleten két rotamer elegye észlelhető): 2,48 (mt, 1H, CH_2 3-as helyzetben), 2,8 (mt, 1H, 1H 5-ös helyzetben), 3,39 és 3,65 (s és ab $J=14$, 2H, N-CO- CH_2), 6,9-7,6 (mt, 15H, aromás).

13. alkalmazási példa

1,5 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxid-hidroklorid és 0,95 g 1-etoxi-1-imino-2-(2-metoxi-fenil)-etil--hidroklorid 15 ml 1,2-diklór-etánnal készített szuszpenziójához

cseppenként 1,16 ml trietil-amint adunk. 20 órán keresztül keverjük 20°C-on, majd 30 ml diklór-metánt adunk hozzá és részletekben 100 ml vízzel és 100 ml vizes, 5 %-os kálium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot acetonitril és diizopropil-éter elegyében kikristályosítjuk. A kapott kristályokat acetonitrillel, majd diizopropil-éterrel mossuk, leszivatjuk és szárítjuk. Így 0,83 g (4aRS,7aRS)-1-imino-2-(2-metoxi-fenil)-6-etil-4,4-difenil-perhidrotioipirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxidot kapunk fehér kristályként, amely 240°C-on olvad.

Szabadalmi igénypontok

1. Új (I) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok, sztereoizomerjeik és, amennyiben képezhetők, sóik, azzal jellemezve, hogy a képletben

R jelentése hidrogénatom, allilcsoport vagy egy (Ia) általános képletű csoport, ahol R_a és R_b jelentése hidrogénatom, vagy fenilcsoport, amely adott esetben helyettesített (halogénatommal, alkilcsoporttal, alkil-oxi-csoporttal, vagy nitrocsoporttal), és R_c jelentése megegyezik R_a és R_b jelentésével, vagy alkilcsoport, vagy alkil-oxi-alkil-csoport, azonban R_a , R_b és R_c közül legalább az egyik jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált fenilcsoport, és

n értéke 0-2 egész szám,

a fentiekben említett alkilcsoportok egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos csoportok.

2. A 4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol, valamint sói, sztereoizomerjei és ezek elegyei.

3. A 4,4-difenil-1-oxid-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol, valamint sói, sztereoizomerjei és ezek elegyei.

4. A 4,4-difenil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol-1,1-dioxid, valamint sói, sztereoizomerjei és ezek elegyei.

5. A 4,4-difenil-6-vinil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol, sztereoizomerjei és ezek elegyei.

6. A 4,4-difenil-1-oxid-6-terc-butil-oxi-karbonil-perhidrotiopirano[2,3-c]pirrol, sztereoizomerjei és ezek elegyei.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti új, tiopirano-pirrol-származékok, sztereoizomerjei, ezek elegyei, valamint sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R' jelentése megegyezik R 1. igénypont szerinti jelentésével, a hidrogénatom kivételével, először fenil-magnézium-halogeniddel, majd benzollal reagáltatjuk cirkónium-tetraklorid jelenlétében, ezt követően adott esetben a R' védőcsoportot eltávolítjuk, amennyiben olyan vegyületet kívánunk előállítani, ahol R jelentése hidrogénatom, és/vagy egy kapott vegyületet kívánt esetben oxidálunk, hogy olyan tiopirano-pirrol-származékot kapjunk, ahol n értéke 1 vagy 2, ezt követően kívánt esetben a sztereoizomereket elkülönítjük, és egy kapott terméket sójává alakítunk, amennyiben képezhetők.

8. Eljárás az olyan tiopirano-pirrol-származékok, sztereoizomerjeik, valamint ezek elegyei és sóik előállítására, ahol n értéke 1 vagy 2, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti olyan tiopirano-pirrol-származékot oxidálunk, ahol n értéke 0, bármely ismert módszerrel, amelynek segítségével a szulfidot szulfoxiddá vagy szulfonná oxidálhatjuk és, amely a molekula többi részét nem támadja meg, a vegyület amincsoportját előzetesen védőcsoporttal látjuk el, ezt követően adott esetben ha olyan terméket kívánunk előállítani, ahol R jelentése hidrogénatom, a védőcsoportot eltávolítjuk, a sztereoizomereket kívánt esetben elkülönítjük és egy kapott terméket kívánt esetben sójává alakítunk, amennyiben képezhetők.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan tiopirano-pirrol-származékok és sztereoizomerjeik, ezek elegyei és sóik előállítására, ahol n értéke 2, azzal jellemezve, hogy egy (V) általános képletű szililezett

származékot, ahol R' jelentése a fentiek szerinti, (R⁰)₃ jelentése alkilcsoport vagy alkilcsoportok és fenilcsoport, és R⁰⁰ jelentése alkil-oxi-csoport, cianocsoport vagy feniltiocsoport, cikloaddíciós reakciónak vetjük alá egy (IV) képletű 3,4-dihidro-4,4-difenil-1,1-dioxid-2H-tiapiiránnal, ezt követően kivánt esetben a R' védőcsoportot eltávolítjuk, ha olyan 1. igénypont szerinti tiopirano-pirrol-származékot kívánunk előállítani, ahol R jelentése hidrogénatom, ezt követően kivánt esetben a sztereoizomereket elkülönítjük és kivánt esetben egy kapott terméket sójává alakítunk, amennyiben képezhető.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása (IX) általános képletű tiopirano-pirrol-származékok, sztereoizomerjei, ezek elegyei és sóik előállítására, ahol

n értéke 0-2 egész szám,

X jelentése oxigénatom vagy -NH-csoport,

R₁ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, vagy hidroxilcsoporttal, alkilcsoporttal szubsztituált, amely helyettesítve lehet (halogénatommal vagy aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal vagy dialkil-amino-csoporttal), alkil-oxi-csoporttal, vagy alkiltiocsoporttal, amely adott esetben helyettesítve lehet [hidroxilcsoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, vagy dialkil-amino-csoporttal, amely adott esetben helyettesített (fenilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy aminocsoporttal), vagy dialkil-amino-csoporttal, amelynek az alkilrésze a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűt képez, amely még egy heteroatomot is tartalmazhat, mint oxigénatomot, kénatomot vagy nitrogénatomot, amely adott esetben

alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy hidroxil-alkil-csoporttal helyettesített]), vagy aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal szubsztituált, amelynek az alkilrésze a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik a fentiekben meghatározott heterociklusos gyűrűt képezi, vagy jelentése ciklohexadienilcsoport, naftilcsoport vagy telített vagy telítetlen 5-9 szénatomos mono- vagy policiklusos heterociklusos gyűrű, és egy vagy több heteroatomot tartalmaz, mint oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot, és

R2 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport, alkilcsoport, amino-alkil-csoport, alkil-amino-alkil-csoport, dialkil-amino-alkil-csoport, alkil-oxi-csoport, alkiltiocsoport, acil-oxi-csoport, karboxilcsoport, alkil-oxi-karbonil-csoport, dialkil-amino-alkil-oxi-karbonil-csoport, benzil-oxi-karbonil-csoport, aminocsoport, acil-amino-csoport vagy alkil-oxi-karbonil-amino-csoport,

a fent említett alkilcsoportok és acilcsoportok egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos csoportok.

2010.09.14.

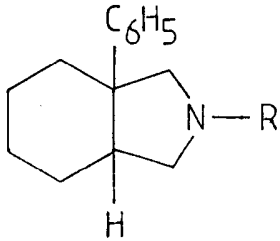
10372/04-22
10372

A meghatalmazott

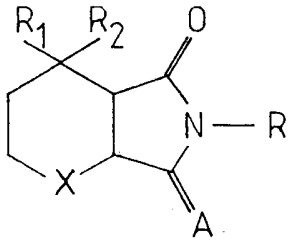
Dejczay László
szabványügyi ügyvivő
az S.P.A. Zrt. Budapesti Nemzetközi
Szabványügyi Testület tagja
B-1037 Budapest, Deák Ferenc u. 10.
Tel: 36-1-333-1333 Fax: 36-1-333-3664

**KÖZZÉTETELI
PÉLDÁNY**

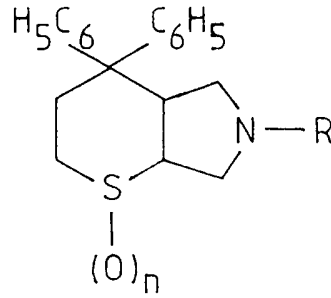
63390



(A)



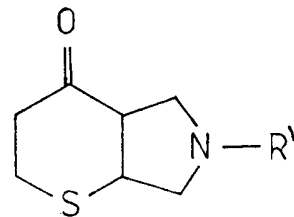
(B)



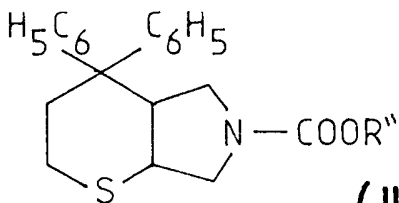
(I)

—C R_aR_bR_c

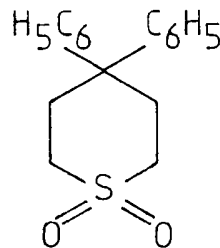
(Ia)



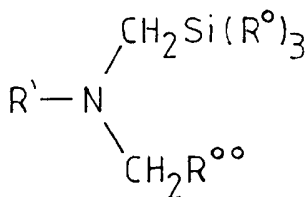
(II)



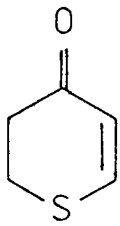
(III)



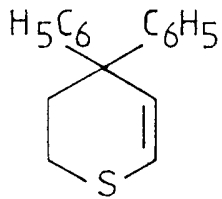
(IV)



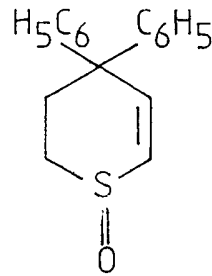
(V)



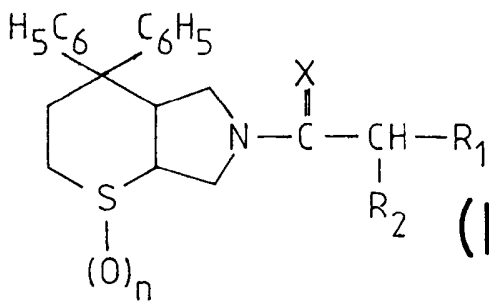
(VI)



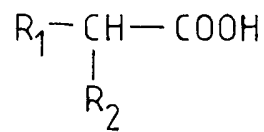
(VII)



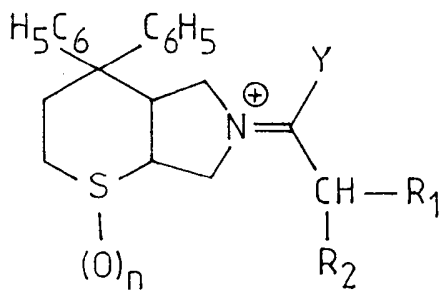
(VIII)



(IX)

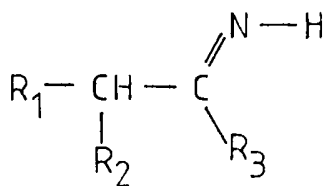


(X)



Z[⊖]

(XI)



(XII)