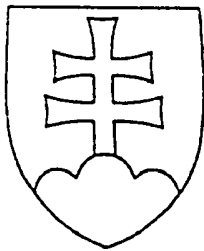


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(22) 15.11.93

(32) 17.05.91

(31) 91/06038

(33) FR

(40) 11.05.94

(21) 1266-93

(13) A3

5(51) C 07 D 495/04//
(C 07 D 495/04,
335/00, 209/00

(71) RHONE-POULENC RORER S. A. Antony, FR;

(72) ACHARD Daniel, Thiais, FR; MOUTONNIER Claude; Le Plessis-Robinson, FR; PEYRONEL Jean-Francois, Palaiseau, FR; TABART Michel, Paríž, FR; TRUCHON Alain, Lyor, FR;

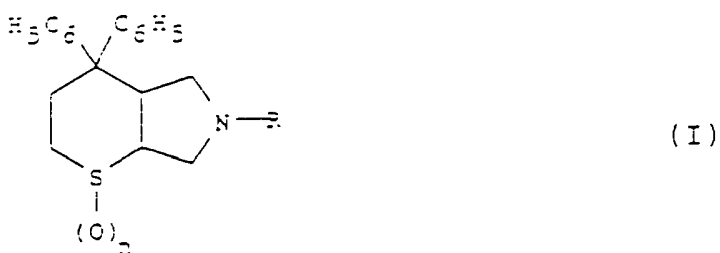
(54) Nové tiopyranopyrolové deriváty a spôsob ich prípravy

(57) Vynález sa týka nových tiopyranopyrolových derivátov všeobecného vzorca I, ktorom R znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo skupinu $-CR_A R_B R_C$, v ktorej R_A a R_B znamenajú atóm vodíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou, alkyloxy-skupinou alebo nitro-skupinou, a R_C má rovnaký význam ako R_A a R_B alebo znamená alkylovú skupinu alebo alkyloxyalkylovú skupinu, pričom aspoň jeden z R_A , R_B a R_C znamená nesubstituovanú alebo substituovanú fenylovú skupinu, a n znamená 0 až 2, vo forme stereozomérov a ich zmesí, prípadne ich solí, pokiaľ existujú. Vynález sa tiež týka spôsobov prípravy uvedených derivátov. Tieto deriváty sú veľmi zaujímavé ako syntézne medziprodukty

Nové tiopyranopyrolové deriváty a spôsob ich prípravy

Oblasť techniky

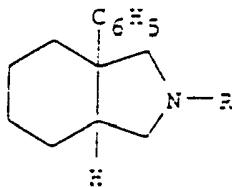
Vynález sa týka nových tiopyranopyrolových derivátov všeobecného vzorca I



ako aj ich solí, pokiaľ existujú, ktoré sú použiteľné ako medzi produkty na prípravu tiopyranopyrolových derivátov antagonistických účinky látky P.

Doterajší stav techniky

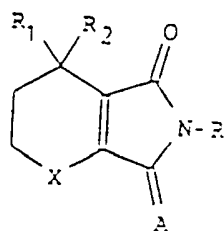
V patente US 4 042 707 boli popísané izoindolové deriváty všeobecného vzorca



ktoré majú ópiovú účinnosť.

Tieto zlúčeniny nevykazujú účinnosť voči látke P a tak tiež nie sú použiteľné na syntézu zlúčenín, ktoré majú takúto účinnosť.

V európskej patentovej prihláške 0068822 boli popísané herbicídy zodpovedajúce všeobecnému vzorcu



v ktorom X môže znamenať atóm síry, R_1 a R_2 znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu a R znamená substituovanú fenylovú skupinu.

Až dosiaľ, a to napriek uskutočnenému výskumu a vzbudenému záujmu (M.R. Hanley, TINS, (5) 139 (1982)), nebola nájdená zlúčenina, ktorá by špecificky pôsobila na látku P a mala nepeptidovú štruktúru. Vzhľadom na to sú tiopyranopyrrolové deriváty všeobecného vzorca I veľmi významné, lebo umožňujú získať látky s vyššie uvedeným účinkom.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo skupinu všeobecného vzorca Ia



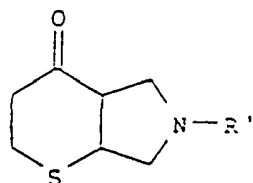
v ktorom R_a a R_b znamenajú atómy vodíka alebo fenylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované (atómom halogénu, alkylovou skupinou, alkoxy-skupinou alebo nitro-skupinou), a R_c má významy ako R_a a R_b alebo znamená alkylovú skupinu alebo alkoxyalkylovú skupinu, pričom aspoň jeden z R_a , R_b a R_c znamená nesubstituovanú alebo substituovanú fenylovú skupinu, a n znamená celé číslo od 0 do 2.

Vyššie uvedené alkylové skupiny majú priamy alebo rozvetvený uhlíkový reťazec a obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú rôzne stereoizomérne formy. Je teda samozrejmé, že tiopyranopyrolové deriváty s konfiguráciou (4aR,7aR) alebo s konfiguráciou (4aS,7aS) v čistom stave alebo vo forme zmesi konfigurácie cis (4aRs,7aRS) patria taktiež do rámca vynálezu.

Okrem toho vykazujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 1$, tiež axiálnu a ekvatoriálnu stereoizomériu na úrovni S-oxidu. Je teda samozrejmé, že deriváty R a S v polohe 1, ako aj ich zmesi, patria tiež do rozsahu vynálezu.

Tiopyranopyrolový derivát všeobecného vzorca I sa môže podľa vynálezu získať tak, že sa na derivát všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom R' má význam ako R s výnimkou spočívajúcou v tom, že neznamena atóm vodíka, postupne pôsobí fenylmagnéziumhalogenidom, potom benzénom v prítomnosti chloridu zirkoničitého, potom sa prípadne odstráni ochranná skupina R' v prípade, že sa má získať zlúčenina, v ktorej R znamená atóm vodíka, potom sa prípadne uskutoční oxidácia získanej zlúčeniny v prípade, že sa má získať tiopyranopyrol, v ktorom $n = 1$ alebo 2.

Reakcia tiopyranopyrolového derivátu všeobecného vzorca II sa uskutočňuje obvyklými postupmi. Reakcia s fenylmagnéziumhalogenidom sa výhodne uskutočňuje pri použití fenylmagnéziumbromidu v étere (napríklad v dietylétere) pri teplote od

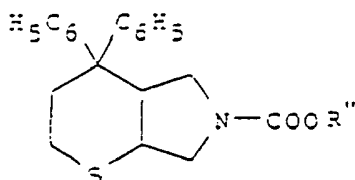
20 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi. Reakcia s benzénom v prítomnosti chloridu zirkoničitého sa uskutočňuje pri teplote od 20 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi.

V prípade, že sa má odstrániť ochranná skupina R', potom na to možno použiť ľubovoľnú známú metódu, ktorá nemá nepriaznivý vplyv na zvyšok molekuly.

Najmä v prípade, kedy R' má iný význam ako alylová skupina, môže sa skupina R' odstrániť katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti paládia. Obvykle sa táto reakcia uskutočňuje v kyslom prostredí v rozpúšťadle, ako je alkohol (metanol, etanol), vo vode alebo priamo v kyseline octovej alebo kyseline mravčej, pri teplote od 20 do 60 °C.

V prípade, že R' znamená benzhydrylovú skupinu alebo tritylovú skupinu, potom sa môže jej odstránenie uskutočniť v kyslom prostredí pri teplote od 0 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi, v alkohole, étere, vo vode alebo priamo v kyseline octovej alebo kyseline mravčej alebo v kyseline trifluórooctovej.

Ochranná skupina R' sa môže tiež odstrániť pôsobením vinylchlórformiátu, 1-chlóretylchlórformiátu alebo fenylochlóroformiátu pri vzniku medziproduktu všeobecného vzorca III



(III)

v ktorom R'' znamená vinylovú skupinu, 1-chlóretylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, a následným odstránením skupiny R'' v kyslom prostredí. Reakcia s chlórformiátom sa obvykle usku-

točňuje v organickom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (dichlórmetán, dichlórétán, chloroform), éter (napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán), alebo ketón (napríklad acetón) alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, pri teplote od 20 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi.

Odstránenie skupiny R" sa uskutočňuje v kyslom prostredí, ktoré tvorí napríklad kyselina trifluóroctová, kyselina mravčia, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, chlorovodíková alebo brómovodíková, v rozpúšťadle, ako je alkohol, éter, ester alebo nitril alebo zmes týchto rozpúšťadiel, alebo vo vode, pri teplote od 0 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi. Pri vyššie uvedených eliminačných podmienkach pre odstránenie skupiny R" sa tiopyranopyrolový derivát všeobecného vzorca I získa priamo vo forme soli použitej kyseliny.

V prípade, že sa má pripraviť tiopyranopyrolový derivát všeobecného vzorca I, v ktorom n znamená 1 alebo 2, potom sa oxidačná reakcia uskutoční ľubovoľnou známou metódou na oxidáciu sulfidov na sulfoxidy alebo sulfóny, ktorá nemá nepriaznivý vplyv na zvyšok molekuly, pričom sa vychádza z produktu, ktorého amínová funkcia je chránená. Tak sa napríklad pôsobí organickou peroxykyselinou (peroxykarboxylovou kyselinou alebo peroxyulfónovou kyselinou, najmä kyselinou peroxybenzoovou, kyselinou 3-chlórperoxybenzoovou, kyselinou 4-nitroperoxybenzoovou, kyselinou peroxyoctovou, kyselinou peroxytrifluóroctovou, kyselinou peroxymravčou, kyselinou peroxymaleínovou, kyselinou monoperoxyftalovou, kyselinou peroxygáľrovou alebo kyselinou peroxytoluénsulfónovou) alebo minerálnou peroxykyselinou (napríklad kyselinou peroxyjodičnou alebo kyselinou peroxysírovou). Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v chlórovanom rozpúšťadle (metylénchlorid) pri teplote od 0 do 25 °C. Môže sa použiť tiež terc.butylhydrogénperoxid v prítomnosti izopropoxidu titaničitého.

V prípade, že sa má získať zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorom n = 2, potom sa použijú dva ekvivalenty oxidačného

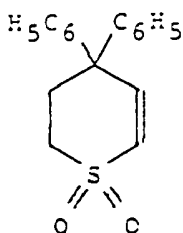
činidla.

Prípadná voľba, zavedenie a odstránenie ochrannej skupiny amínovej funkcie sa uskutočňuje obvyklými postupmi, ktoré nemajú neprijateľný vplyv na zvyšok molekuly. Možno použiť najmä postupy, ktoré popísal T.W Green, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981) alebo Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Výhodné je tiež vychádzať zo zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 0$, vo forme soli s minerálnou kyselinou (hydrochlorid, síran).

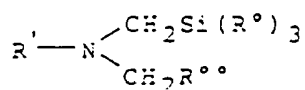
V praxi je samozrejme výhodné v prípade prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 1$ alebo 2 a R znamená atóm vodíka, uskutočniť oxidáciu ešte pred odstránením ochrannej skupiny R'.

Tiopyranopyrolový derivát všeobecného vzorca I, v ktorom $n = 2$, sa môže podľa vynálezu získať aj z 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-tiapyranu vzorca IV



(IV)

cykloadičnou reakciou so silylovaným derivátom všeobecného vzorca V

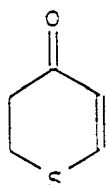


(V)

v ktorom R' má vyššie uvedený význam, (R^o)₂ znamená alkylové skupiny alebo alkylové a fenylové skupiny a R^{oo} znamená alkoxy-skupinu, kyano-skupinu alebo fenylytio-skupinu, a následným odstránením ochranej skupiny R' pri vyššie popísaných podmienkach v prípade, že sa má získať derivát všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená atóm vodíka.

Uvedená cykloadičná reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti katalytického množstva kyseliny zvolenej z množiny zahrňujúcej kyselinu trifluóroctovú, kyselinu octovú, kyselinu metánsulfónovú a kyseliny spomínané v ďalej citovaných odkazoch), v organickom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán), v aromatickom uhľovodíku, v nitrile (acetonitril) alebo v étere pri teplote od 0 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi.

Tiopyranopyrolový derivát všeobecného vzorca II sa môže získať cykloadičnou reakciou pôsobením silylovaného derivátu všeobecného vzorca V na dehydrotia-4-pyranón vzorca VI



(VI)

pri podmienkach, ktoré sú rovnaké ako podmienky, ktoré boli popísané vyššie pre cykloadičné reakcie tohoto produktu na sulfón vzorca IV.

Uvedený silylovaný derivát všeobecného vzorca V sa môže získať postupmi popísanými v:

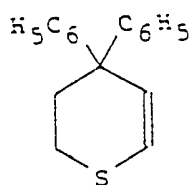
Y. Terao a kol., Chem., Pharm. Bull., 33, 2762 (1985),

A. Hosomi a kol., Chem. Lett., 1117 (1984),

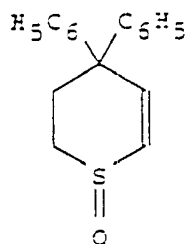
A. Padwa a kol., Chem. Ber., 119, 813 (1986) alebo

Tetrahedron, 41, 3529 (1985).

3,4-Dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-tiapyran vzorca IV sa môže získať postupnou oxidáciou 3,4-dihydro-4,4-difenyl-2H-tiapyranu a 3,4,4,4-difenyl-1-oxid-2H-tiapyranu vzorcov



(VII)



(VIII)

Táto oxidačná reakcia prebieha pri podmienkach, ktoré boli popísané vyššie pre prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I. Pred oxidáciou S-oxidu vzorca VIII na sulfón nie je nevyhnutné tento oxid izolovať z reakčnej zmesi.

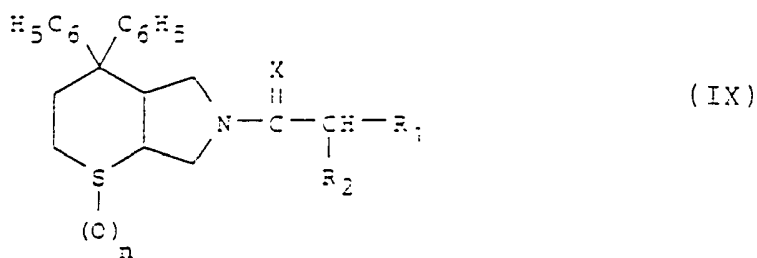
3,4-Dihydro-4,4-difenyl-2H-tiapyran vzorca VII sa môže pripraviť postupom, ktorý je analogický s postupom popísaným ďalej v príklade 5.

Je samozrejme, že tiopyranopyrolové deriváty všeobecných vzorcov I, II a III majú niekoľko stereoizomérnych foriem. Rozdelenie stereoizomérov (4aR,7aR) alebo (4aS,7aS) sa výhodne uskutočňuje na úrovni derivátov všeobecného vzorca I.

Rozdelenie stereoizomérov sa uskutočňuje ľubovoľnou metódou, ktorá je kompatibilná s molekulou zlúčeniny, ktorej stereoizoméry sa majú rozdeliť. Tak je napríklad možné toto rozdelenie uskutočniť prípravou opticky aktívnej soli pôsobením kyseliny L(+)- alebo D(-)-mandľovej alebo kyseliny dibenzoylvinnej a oddelením izomérov kryštalizáciou. Požadovaný izomér sa potom uvoľní z jeho soli v zásaditom prostredí.

Rozdelenie axiálnych a ekvatoriálnych izomérov sa môže uskutočniť chromatografiou alebo kryštalizáciou.

Nové tiopyranopyrolové deriváty všeobecného vzorca I sú podľa vynálezu použiteľné na prípravu derivátov, ktoré antagonizujú účinky látky P a ktoré majú všeobecný vzorec IX



v ktorom

n má vyššie uvedený význam,

X znamená atóm kyslíka alebo skupinu NH,

R₁ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, hydroxy-skupinu, alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná (atómami halogénov alebo aminosými, alkylaminovými alebo dialkylaminovými skupinami), alkyloxy- alebo alkyltio-skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná (hydroxy-skupinou, amino-skupinou, alkylamino-skupinou alebo dialkylamino-skupinou, ktoré môže byť prípadne substituované (fenylovou skupinou, hydroxy-skupinou alebo amino-skupinou) alebo dialkylamino-skupinou, ktorej alkylo zvyšky tvoria s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, 5- a- alebo 6-členný heterocyklus, ktorý môže obsahovať aj iný heteroatóm zvolený z množiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, hydroxy-skupinou alebo hydroxyalkylovou skupinou)/, alebo substituovaná amino-skupinou, alkylamino-skupinou alebo dialkylamino-skupinou,

ktorých alkylové zvyšky môžu tvoriť s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, heterocyklus, ako bol definovaný vyššie, alebo znamená cyklohexándienylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, mono- alebo polycyklickú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka a jeden alebo niekoľko heteroatómov zvolených z množiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm dusíka alebo atóm síry,

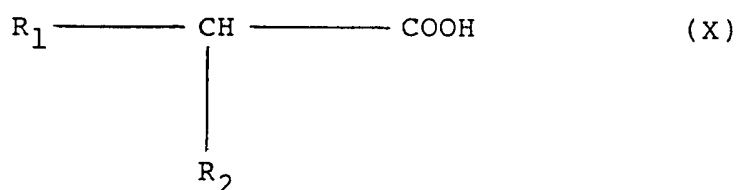
a
 R_2 znamená atóm vodíka alebo halogénu alebo hydroxy-skupinu, alkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkyloxy-skupinu, alkyltio-skupinu, acyloxy-skupinu, karboxylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu, dialkylaminoalkyloxykarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, amino-skupinu, acylamínovú skupinu alebo alkyloxykarbonylamínovú skupinu,

pričom vyššie uvedené alkylové alebo acylové skupiny majú priamy alebo rozvetvený uhlíkový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka.

Ak vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci IX R_1 obsahuje atóm halogénu, potom tento atóm halogénu môže byť zvolený z množiny zahrňujúcej atóm chlóru, atóm brómu, atóm fluóru a atóm jódu. Ak R_1 znamená nasýtený alebo nenasýtený, monocyklický alebo polycyklický heterocyklylový zvyšok, potom môže byť tento zvyšok napríklad zvolený z množiny zahrňujúcej tienylovú skupinu, furylovú skupinu, pyridylovú skupinu, ditiinylovú skupinu, indolylovú skupinu, izoindolylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, triazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu alebo naftyridinylovú skupinu. V prípade, že R_1 znamená fenylovú skupinu substituovanú reťazcom, na ktorom je heterocyklus, potom tento heterocyklus môže byť zvolený z množiny zahrňujúcej pyrolidinylovú skupinu, morfolínovú skupinu, piperidinylovú skupinu, tetrahydropyridinylovú skupinu, piperazinylovú skupinu alebo tio-morfolínovú skupinu. Ak je okrem

toho R_2 iný ako atóm vodíka, potom obsahuje reťazec substituovaný na tiopyranopyrole chirálne centrum a je samozrejme, že do rozsahu všeobecného vzorca IX patria aj takto existujúce stereoizomérne formy a ich zmesi.

Tiopyranopyrolové deriváty všeobecného vzorca IX sa môžu získať pôsobením kyseliny všeobecného vzorca X



alebo reaktívneho derivátu tejto kyseliny, pričom R_1 a R_2 majú vyššie uvedené významy, na tiopyranopyrolový derivát všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená atóm vodíka a n má vyššie uvedené významy, a prípadnou následnou transformáciou získaného amidu na amidín, pre ktorý platí, že X znamená skupinu NH.

Je samozrejmé, že amino-skupiny, alkylamino-skupiny alebo karboxylové skupiny, ktoré sú vo všeobecných substituentoch R_1 alebo/a R_2 sú výhodne pred vlastnou reakciou chránené ochrannými skupinami. Táto ochrana sa uskutočňuje pri použití ľubovoľnej kompatibilnej ochrannej skupiny, ktorej zavedenie a neskoršie odstránenie nepriaznivo neovplyvní zvyšok molekuly. Pritom sa použijú najmä metódy, ktoré už boli popísané vyššie.

Na ilustráciu možno uviesť, že

- amino-skupina alebo alkylamino-skupina môže byť chránená metoxykarbonylovou skupinou, etoxykarbonylovou skupinou, terc.-butoxykarbonylovou skupinou, alyloxykarbonylovou skupinou, vinyloxykarbonylovou skupinou, trichlóretoxykarbonylovou skupinou, trichlóracetylovou skupinou, trifluóracetylovou skupinou, chlóracetylovou skupinou, tritylovou skupinou, benzhydrilovou

skupinou, benzylovou skupinou, alylovou skupinou, formylovou skupinou, acetylovou skupinou, benzyloxykarbonylovou skupinou alebo ich substituovanými derivátmi, a

- karboxylová skupina môže byť chránená metylovou skupinou, etylovou skupinou, terc.butylovou skupinou, benzylovou skupinou, substituovanou benzylovou skupinou alebo benzhydrylovou skupinou.

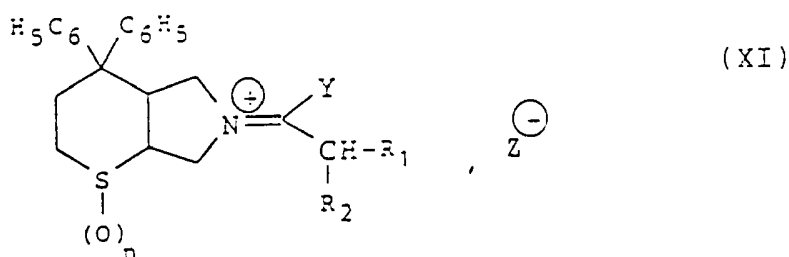
Ak navyše R_2 znamená hydroxy-skupinu, potom je výhodné predbežne chrániť ochrannou skupinou i túto skupinu. Táto ochrana sa uskutočňuje napríklad acetoxy-skupinou, trialkylsilylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo vo forme karbonátu skupinou $-COOR_a$, v ktorej R_a znamená alkylovú alebo benzylovú skupinu.

V prípade, že sa uskutočňuje kondenzácia reaktívneho derivátu kyseliny všeobecného vzorca X, potom sa výhodne použije chlorid kyseliny, anhydrid, zmiešaný anhydrid alebo reaktívny ester, v ktorom esterovom zvyškom je napríklad sukcinimido-skupina, benzotriazol-1-yllová skupina, 4-nitrofenylová skupina, 2,4-dinitrofenylová skupina, pentachlórfenylová skupina alebo ftalimido-skupina alebo niektorý z derivátov týchto skupín.

Uvedená reakcia sa obvykle uskutočňuje pri teplote -40 až 40 °C v organickom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán, dichlórretán a chloroform), éter (napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán), ester (napríklad etylacetát), amid (napríklad dimetylacetamid alebo dimetylformamid) alebo ketón (napríklad acetón), alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, v prítomnosti akceptora kyseliny, ako je napríklad dusíkatá organická zásada, napríklad pyridín, dimetylaminopyridín, N-metylmorfolín alebo trialkylamín (najmä trietylamin), alebo epoxid (napríklad prolylenoxid). Pracovať možno tiež v prítomnosti kondenzačného činidla, ako je karbodiimid (napríklad dicyklohexylkarbodiimid alebo 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid), N,N'-karbonyldiimi-

dazol alebo 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolín, alebo tiež v hydroorganickom prostredí v prítomnosti alkalického kondenzačného činidla na báze alkalického kovu, ako je napríklad hydrogénuhličitan sodný, a potom prípadne previesť získaný amid na amidín, ktorý už bol definovaný vyššie.

Prevedenie amidu všeobecného vzorca IX na amidín, v ktorom X znamená skupinu NH sa uskutočňuje tak, sa najprv pripraví derivát všeobecného vzorca XI



v ktorom R_1 , R_2 a n majú vyššie uvedený význam, Y znamená atóm chlóru, metoxy-skupinu alebo etoxy-skupinu a Z^- znamená chloridový, tetrafluórborátový, fluórsulfonátový, trifluórmetylsulfonátový, metylsulfátový alebo etylsulfátový ión, potom sa na takto získaný derivát všeobecného vzorca XI pôsobí amoniakom.

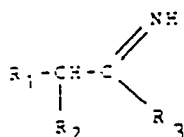
Príprava derivátu všeobecného vzorca XI, v ktorom Y znamená atóm chlóru, metoxy-skupinu alebo etoxy-skupinu, sa uskutočňuje pôsobením činidla, ako je fosgén, oxid-chlorid fosforečný, chlorid fosforečný, tionylchlorid, oxalylchlorid, trichlórmetylchlórformiát, trietyl- (alebo trimetyl-) oxóniumtetrafluórborát, metyl- (alebo etyl-) triflát, metyl- (alebo etyl-) fluórsulfonát alebo metyl- (alebo etyl-) sulfát. Táto reakcia sa uskutočňuje v chlórovanom rozpúšťadle (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán) alebo v aromatickom uhľovodíku (napríklad toluén) pri teplote od 0 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi. Pôsobenie amoniaku na derivát všeobecného

vzorca XI sa uskutočňuje v bezvodom organickom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán), v zmesi alkoholu a chlórovaného rozpúšťadla, v étere (napríklad tetrahydrofurán), v estere (napríklad etylacetát), v aromatickom rozpúšťadle (napríklad toluén) alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, pri teplote od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty spätného toku reakčnej zmesi.

Pre túto reakciu nie je nevyhnutné, aby derivát všeobecného vzorca XI bol predbežne izolovaný z reakčnej zmesi.

Kyseliny všeobecného vzorca X sa môžu pripraviť metódami, ktoré sú ďalej popísané v príkladoch uskutočnenia alebo postupmi, ktoré sú analogické s týmito metódami.

Tiopyranopyrolové deriváty všeobecného vzorca IX, v ktorých X znamená skupinu NH, sa môžu získať aj z tiopyranopyrolového derivátu všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená atóm vodíka, pôsobením zlúčeniny všeobecného vzorca XII



(XII)

prípadne vo forme soli, pričom v uvedenom všeobecnom vzorci R_1 a R_2 majú vyššie uvedené významy a R_3 znamená alkyloxy-skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci alebo metylio-skupinu, etylio-skupinu, benzyltio-skupinu alebo alkyloxykarbonylmetylio-skupinu.

Táto reakcia sa uskutočňuje pri použití derivátu všeobecného vzorca XII, pripraveného prípadne in situ, v organickom rozpúšťadle, akým je chlórované rozpúšťadlo (dichlórmetán ale-

bo dichlóretán), éter (napríklad tetrahydrofurán), aromatický uhľovodík (napríklad toluén) alebo nitril (napríklad acetónitril), pri teplote od 0 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi.

Je samozrejmé, že v prípade, kedy skupiny R₁ alebo/a R₂ zlúčeniny všeobecného vzorca XII viažu substituenty, ktoré by mohli interferovať s prebiehajúcou reakciou, treba tieto substituenty predbežne chrániť ochrannými skupinami.

Nové tioparanopyrolové deriváty všeobecného vzorca I, ako aj deriváty všeobecného vzorca IX, ku ktorým tieto deriváty vedú, sa môžu prípadne čistiť fyzikálnymi metódami, napríklad kryštalizáciou alebo chromatografiou.

Nové deriváty všeobecného vzorca I alebo deriváty všeobecného vzorca IX, v ktorých R₁ alebo/a R₂ obsahujú amino- alebo alkylamino-substituenty alebo/a X znamená skupinu NH, môžu byť prevedené na adičné soli s kyselinami. Ako príklady takýchto adičných solí s kyselinami môžu byť uvedené soli vytvorené s minerálnymi kyselinami (napríklad s kyselinou chlórovodíkovou, kyselinou brómvodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou alebo kyselinou fosforečnou) alebo s organickými kyselinami (napríklad s kyselinou jantárovou, kyselinou fumarovou, kyselinou vinnou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou maleínovou, kyselinou citrónovou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou p-toluénsulfónovou alebo kyselinou izetionovou alebo so substitučnými derivátmi týchto kyselín).

Látka P je známa tým, že sa uplatňuje v niektorých patologických oblastiach:

- Agonist and antagonist of substance P, A.S. Dutta Drugs of the futur, 12 (8), 782 (1987),
- Substance P and pain: an updating, J.L. Henry, TINS, 3(4), 97 (1980),

- Substance P in inflammatory reactions and pain, S. Rosell, Actual. Chim. Ther., 12.ser., 249 (1985),
- Effects of Neuropeptides on Production of Inflammatory Cytokines by Human Monocytes, M.Lotz et coll., Science, 241, 1218, (1988).
- Neuropeptides and the pathogenesis of allergy, 42, 1 až 11 (1987),
- Substance P in Human Essential Hypertension, J.Cardiovascular Pharmacology, 10 (suppl.12), 5172 (1987).

Tiopyranopyrolové deriváty všeobecného vzorca IX, ktoré antagonizujú účinky látky P, môžu nájsť použitie v oblastiach analgezie, astmatických zápalov, alergií, na úrovni centrálnej nervovej sústavy, kardiovaskulárneho systému, ako antispazmatiká, alebo imunitného systému, alebo v oblasti stimulácie lakrimálnej sekrécie.

V skutočnosti tieto produkty vykazujú afinitu k receptorom látky P v dávkach od 10 do 2000 nM podľa techniky popísanej C.M. Lee a kol., Mol.Pharmacol., 23, 563-69 (1983).

Naviac sa preukázalo, že ide o antagonizujúci účinok látky P, a to prostredníctvom rôznych produktov. Pri teste uskutočnenom technikou, ktorú popísal S.Rosell a kol., Substance P, nakl. US Von Euler and B.Pernow, Raven Press, New York (1977), str. 83-88 sa študované produkty ukázali ako aktívne pri dávkach od 20 do 2000 nM.

Možno konštatovať, že tiopyranopyrolové deriváty podľa vynálezu nevykazujú toxicitu a ukázali sa ako netoxické v prípade, že boli podané myšiam subkutánne v dávke 40 mg/kg alebo perorálne v dávke 100 mg/kg.

Mimoriadne zaujímavé sú nasledujúce zlúčeniny:

4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol,
 4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol,
 4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxid,
 4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol a
 4,4-difenyl-1-oxid-6-terc.butyloxykarbonylperhydrotiopyrano-
 /2,3-c/pyrol,

ako aj ich soli, ich stereoizomézne formy a ich zmesi.

V nasledujúcej časti popisu bude vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, ktoré však majú iba ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov. V týchto príkladoch, pokiaľ nie je uvedené inak, boli protónové nukleárne magnetickorezonančné spektrá stanovené pri 250 MHz v dimetylsulfoxide. Chemické posuny sú vyjadrené v ppm.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

K 4,35 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu sa pridá 30 cm³ 5,7N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v bezvodom dioxáne a získaná zmes sa udržuje 30 minút pri teplote 20 °C. Roztok sa potom zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa), zvyšok sa vyberie 150 cm³ etanolu, potom sa získaný roztok zohrieva 30 minút na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa zahustí do sucha. Získaný pevná podiel sa premyje 50 cm³ dietyléteru, odstredí a vysuší. Získa sa 3,64 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-hydrochloridu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3060, 3030, 3000, 2250, 1600, 1495, 1580, 1450, 755, 710, 700.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 , hlavné signály)

2,2-2,9(mt,4H, CH_2 v pol. 2 a CH_2 v pol.3),
 2,4 a 3,3 (2mt,2H, CH_2 v pol.5),
 3,08(d,J=12,5, 1H,1H v pol. 7),
 3,7(mt, 1H,H v pol.4a),
 4,16(t,J=5,1H,H v pol.7a),
 7,1-7,5(mt,10H,aromat.).

(4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol bol pripravený nasledujúcim spôsobom.

K 6,2 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolo v 50 cm^3 1,2-dichlóretánu sa pridá 1,72 cm^3 vinylchlórformiátu. Táto zmes sa potom zohrieva 15 minút na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (0,04 mm-o,06 mm, priemer 25 cm) pri použití elúčnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 90:10 a aplikované pod tlakom 60 kPa dusíka. Zachytávajú sa frakcie s objemom 60 cm^3 . Frakcie 5 až 16 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) a získaný zvyšok sa rozotrie v 70 cm^3 diizopropyloxiidu. Získaná suspenzia sa prefiltruje a pevný podiel sa odstredí a vysuší. Získa sa 4,35 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolo vo forme pevného bieleho podielu s teplotou topenia 160 $^\circ\text{C}$.

(4aRS,7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 12,2 g (4aRS,4aSR, 7aRS)-4-hydroxy-4-fenyl-6-benzylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolo v 180 cm^3 benzénu sa pridá 43,7 g chloridu zirkoničitého. Reakčná zmes sa potom zohrieva jednu hodinu na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa ochladí na teplotu 20 $^\circ\text{C}$ a zriedi 200 cm^3 dichlórometánu. K získanému chladnému roztoku sa pridá 150 cm^3 4N vodného roztoku hydroxidu sodného. Získaná suspenzia sa prefiltruje, filtrát sa dekantuje, organická fáza sa premyje 200 cm^3 nasý-

teného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný olej sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (0,04 mm-0,06 mm, priemer 5,2 cm, výška 39 cm) pri použití elúčnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 90:10. Elúcia sa uskutočňuje pod tlakom dusíka 60 kPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 125 cm³. Frakcie 19 až 32 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný olej sa ponechá vykryštalizovať z 200 cm³ diizopropyl-oxidu a kryštály sa odstredia a vysušia. Získa sa 6,2 g (4aRS, -7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme oranžových kryštálov s teplotou topenia 130 °C.

(4aRS,4aSR,7aRS)-4-hydroxy-4-fenyl-6-benzylperhydrotiopyrano- /2,3-c/pyrol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku fenylmagnéziumbromidu, pripraveného z 19,8 cm³ brómbenzénu a 4,52 g suchého horčička, v 120 cm³ bezvodého dietyléteru sa v priebehu 30 minút pridá roztok 21,15 g (4aRS, -7aRS)-6-benzyl-4-oxoperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu v 150 cm³ bezvodého dietyléteru. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote varu pod spätným chladičom a potom ešte 20 hodín pri izbovej teplote. Zmes, ku ktorej sa pridalo 200 cm³ dietyléteru, sa mieša s 600 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Vodná fáza sa extrahuje 200 cm³ dietyléteru, oba zlúčené éterové extrakty sa dvakrát premyjú 300 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysušia nad síranom horečnatým a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (5,4 kPa) pri teplote 35 °C. Týmto spôsobom sa získa 12,2 g (4aRS,4aSR,7aRS)-4-hydroxy-4-fenyl-6-benzylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 137 °C.

(4aRS,7aRS)-6-benzyl-4-oxoperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 20 g dehydro-4-tiapyranónu a 54 cm³ N-butoxymetyl-N-trimetylsilylmetylbenzylamínu v 100 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá 5 kvapiek kyseliny trifluóroctovej a zmes

sa mieša 4 hodiny, pričom sa udržiava teplota 20 °C. Reakčná zmes sa mieša s 5 g uhličitanu draselného, prefiltruje a potom zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Olejovitý zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (0,04 mm-0,06 mm, priemer 9,2 cm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 90:10 a potom zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 75:25. E-lúcia sa uskutočňuje pod tlakom dusíka 60 kPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 250 cm³. Frakcie 35 až 56 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 24 g (4aRS,7aSR)-6-benzyl-4-oxoperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme žltého oleja.

Infračervené spektrum:

(roztok CCl₄, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3090, 3070, 3025, 2925, 2850, 2800, 2730, 1600, 1585, 1495, 1475, 1450, 700.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hlavné signály)

2,42(dd, J=10 a 7, 1H, 1H v 7),
 2,66(mt, 2H, CH₂ v 5),
 3,05(mt, 1H, H v 4a),
 3,1(dd, J=10 a 7, 5, 1H pre CH₂ v 7)
 3,61(s, 2H, N-CH₂-Ar),
 3,8(dt, J=7,5 a 7, 1H, H v 7a),
 7,15-7,35(mt, 5H aromat.).

Príklad 2

K 3,98 g 4,4-difenyl-1-oxid-6-terc.butylkarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu (zmes izomérov 1RS,4aSR,7aSR a 1RS,4aRS,7aRS) sa pridá 40 cm³ zmesi koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (37 % kyselina chlorovodíková) a dioxánu (1/2 obj.) a zmes sa udržiava 48 hodín pri teplote 20 °C. Roztok sa zahustí do sucha pri teplote 40 °C a zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný olej sa vyberie 30 cm³ dichlórmetánu, roztok sa premyje 60 cm³ 2N vodného roztoku hydroxidu sodného, vodná fáza sa

extrahuje 20 cm³ dichlórmetánu. Organické extrakty sa zlučia, vysušia nad síranom horečnatým, zahustia do sucha pri teplote 40 °C a zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa vyberie diizopropoxydom a potom zahustí do sucha pri teplote 40 °C a zníženom tlaku (2,7 a potom 0,13 kPa). Získajú sa 3,0 g (1RS,4aRS,-7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme pevnej bielej peny.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3080, 3055, 3025, 2950, 2920, 2880, 2860, 1595, 1580, 1490, 1440, 1020, 760, 740, 700.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆ + CF₃CCOD, hlavné signály)

2,26(šír.t, J=14, 1H, 1H v 3)
 2,42(dd, J=10 a 9, 1H, CH₂ v 5),
 2,55(šír.dd, J=14 a 4, 1H, 1H v 3),
 3,68(t, J=6, 1H, H v 7a),
 3,82(d, J=14, 1H, H v 7),
 3,8-4(mt, 1H, CH v 4a),
 4,15(dd, J=14 a 6, 1H, H v 7),
 7,1-7,5(mt, 10H aromat.).

4,4-Difenyl-1-oxid-6-terc.butyloxykarbonylperhydrotiopyrano-/2,3-c/pyrol (zmes izomérov 1RS,4aSR,7aSR a 1RS,4aRS,7aRS) sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-terc.butyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu v 30 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladenému na teplotu 0 °C, sa pridá roztok 2,3 g kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej (85 %) v 20 cm³ dichlórmetánu. Po 1,5-hodinovom miešaní pri teplote 3 °C a 1,5-hodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa reakčná zmes dvakrát premyje 100 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a potom ešte 100 cm³ destilovanej vody, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri teplote 35 °C a zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa kryštalizuje s etylacetátom, potom sa kryštály

premyjú etylacetátom a diizopropoxydom, odstredia a vysušia pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 3,98 g 4,4-difenyl-1-oxid-6-terc.butyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu (zmes izomérov 1RS,4aSR,7aSR a 1RS,4aRS,7aRS) vo forme bielych kryštálov, ktoré sa použijú pri nasledujúcej reakcii.

(4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-terc.butyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K suspenzii 4,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-hydrochloridu a 1,70 cm³ trietylamínu v 60 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa po 0,5 g dávkach pridá 2,89 g di-terc.butyldikarbonátu a potom ešte 0,15 g 4-dimetylamínopyridínu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20 °C, potom sa reakčný roztok dvakrát premyje 100 cm³ vodného roztoku kyseliny citrónovej s pH 4 a 100 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri teplote 35 °C a zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z dietyléteru, kryštály sa odstredia a vysušia. Získa sa 4,27 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-terc.butyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme ružových kryštálov s teplotou topenia 162 °C.

(1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 25 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu v 500 cm³ dichlórmetánu a 100 cm³ metanolu, ochladenému na teplotu -3 °C sa v priebehu 40 minút pridá roztok 15,4 g kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej (85 %) v 400 cm³ dichlórmetánu. Po 1-hodinovom miešaní pri teplote -3 °C sa reakčná zmes premyje 200 cm³ 10 % vodného roztoku hydrogénuhlíčitánu draselného a potom 100 cm³ toho istého roztoku, potom sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri teplote 40 °C a pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 50 cm³ etylacetátu, kryštály sa vyberú 200 cm³ dichlórmetánu a získaný roztok sa premyje 75 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 30 cm³ etyl-

acetátu, kryštály sa premyjú etylacetátom, odstredia a vysušia. Získa sa 13,6 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 174 °C.

Príklad 3

K 7,14 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrolu sa pridá 3,5 g kyseliny (S)-mandľovej a 90 cm³ acetonitrilu a vody v objemovom pomere 99:1. Po premiešaní sa zvyšný roztok nechá 48 hodín stáť pri izbovej teplote. Získané kryštály sa odstredia, premyjú zmesou acetonitrilu a vody, potom sa vysušia. Tieto kryštály sa vyberú 200 cm³ zmesi vriaceho acetonitrilu a vody, získaný vriaci roztok sa za tepla prefiltruje a filtrát sa nechá 5 hodín stáť pri izbovej teplote. Kryštály sa odstredia, dvakrát premyjú 10 cm³ acetonitrilu a vysušia. Získa sa 1,5 g (S)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-1-oxid-perhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu.

$[\alpha]_D^{20} = -228^\circ$ (c = 0,44, kyselina octová).

Filtrát sa nechá 20 hodín pri izbovej teplote, získané kryštály sa odstredia, dvakrát premyjú 5 cm³ acetonitrilu a potom vysušia. Získa sa 0,62 g (S)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu.

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

K 2,06 g (S)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu sa pridá 40 cm³ dichlórmetánu a 7,0 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa mieša ešte niekoľko minút po rozpustení východiskového produktu, potom sa organická fáza vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa rozmieša v zmesi etylacetátu a dietyléteru a pevný podiel sa premyje diizopropyloxidom a vysuší. Získa sa 1,14 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 192 °C.

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

Príklad 4

K 32,3 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano-/2,3-c/pyrolu sa pridá 15,8 g kyseliny (S)-(+)-mandľovej, 750 cm³ zmesi acetonitrilu a vody v objemovom pomere 99:1 a nakoniec 5,0 cm³ vody. Po vychladnutí sa získaný roztok nechá stáť 48 hodín pri izbovej teplote. Kryštalická suspenzia sa prefiltruje, filtrát sa zahustí do sucha, pričom sa ako zvyšok získa pevný spenený produkt, ktorý sa vyberie 200 cm³ vriacej zmesi acetonitrilu a vody. Získaný roztok sa nechá asi 20 hodín stáť pri izbovej teplote. Vylúčené kryštály sa odstredia, premyjú acetonitrilom, vysušia a potom sa opäť vyberú 200 cm³ zmesi acetonitrilu a vody v objemovom pomere 98:2. Získaný roztok sa nechá stáť asi 20 hodín pri izbovej teplote. Kryštály sa odstredia a vysušia. Získa sa 9,4 g (S)-(+)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu.

$[\alpha]_D^{20} = +337^\circ$ (c = 0,45, kyselina octová).

K 9,2 g (S)-(+)-mandelátu (1R*,4aRS*,7aRS*)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu sa pridá 100 cm³ dichlórmetánu a 30 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa mieša 10 minút, organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa rozotrie v zmesi etylacetátu a diizopropyloxiidu a pevný podiel sa premyje diizopropyloxiidom a vysuší. Získa sa 5,6 g (1R*,-4aRS*,7aRS*)-(+)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 198 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +434^\circ$ (c = 0,45, kyselina octová).

Príklad 5

K 0,56 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylper-

hydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxidu sa pridá 25 cm³ 5,7N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v bezvodom dioxáne, potom sa zmes nechá 30 minút mierne zohrievať. Reakčný roztok sa zahusťí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) a teplote 50 °C. Zvyšok sa vyberie 15 cm³ etanolu, získaný roztok sa zohrieva 30 minút na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa zahusťí do sucha. Získaný podiel sa premyje etylacetátom, odstredí a vysuší. Získa sa 0,46 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxid-hydrochloridu vo forme pevného bieleho produktu.

Infračervené spektrum:

(charakteristické pásy, cm⁻¹)

3055, 3030, 2970, 2935, 2825, 2300, 1600, 1495, 1462, 1335, 1315, 1300, 1140, 1120, 770, 760, 710, 595, 505.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆ + CF₃COOD, hlavné signály)

3,84(ab, 2H, CH₂ v 7),

4,0(mt, 1H, H v 4a),

4,27(mt, 1H, H v 7a)

7,1 až 7,6(mt, 10H, aromat.).

(4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 0,7 (4aRS,7aRS)-6-benzyl-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxidu v 10 cm³ 1,2-dichlóretánu sa pridá 0,16 cm³ vinylchlórformiátu. Táto zmes sa potom zohrieva 2 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa zahusťí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) a teplote 50 °C. Pevný kryštalický podiel sa premyje dietyléterom, odstredí a potom vysuší. Získa sa 0,58 g (4aRS, -7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/-pyrol-1,1-dioxidu vo forme bielych kryštálov.

Infračervené spektrum:

(charakteristické pásy, cm^{-1})

3080, 3055, 3025, 2990, 2925, 2885, 1715, 1645, 1595, 1580, 1495, 1415, 1330, 1300, 1150, 1140, 1125, 945, 865, 755, 700, 510.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

$\text{DMSO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, hlavné signály)

2,5 až 3,45 (mt, 6H, CH_2 v 5, 2 a 3),

3,8 až 4,2 (mt, 4H, CH_2 v 7, H a 4a)
aH v 7a),

4,46 a 4,72 (2d šír., $J=6$ a $J=14$,
 $2 \times 1\text{H}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$),

7,0 (dd, $J=14$ a 6 , 1H, $\text{OCH}=\text{}$),

7,1 až 7,6 (mt, 10H, aromat.).

(4aRS, 7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/-pyrol-1,1-dioxid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 1,3 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-tiapyranu a 1,75 cm^3 N-butoxymetyl-N-trimetylsilylmetylbenzylamínu v 12 cm^3 nezvodého dichlórmétánu sa pridajú 2 kvapky kyseliny trifluóroctovej a zmes sa mieša 30 minút pri teplote 30 $^\circ\text{C}$. Potom sa znovu pridá 1,75 cm^3 N-butoxymetyl-N-trimetylsilylmetylbenzylamínu a 2 kvapky kyseliny trifluóroctovej a získaná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote 35 $^\circ\text{C}$. Táto posledná operácia sa opakuje ešte raz, potom sa po 1-hodinovom miešaní pridá 1 g uhličitanu draselného. Suspenzia sa prefiltruje, filtrát sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 3,2 cm, výška 35 cm) pri použití cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 80:20, pričom elúcia sa uskutočnila pod tlakom dusíka 0,05 MPa a zachytávali sa frakcie s objemom 30 cm^3 . Frakcie 20 až 28 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,7 g (4aRS, 7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxidu vo forme biely kryštálov s teplotou topenia 186 $^\circ\text{C}$.

3,4-Dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-tiapyran sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 1,47 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1-oxid-2H-tiapyranu v 15 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá roztok 1,12 g kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej (85 %) v 25 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Po 20-hodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa reakčná zmes premyje 50 cm³ 10 % vodného roztoku sírnatanu sodného a potom 50 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Kryštálický zvyšok sa premyje dietyléterom, odstredí a vysuší pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,3 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-tiapyranu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 166 °C.

3,4-dihydro-4,4-difenyl-1-oxid-2H-tiapyran sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

Použitím vyššie uvedeného postupu sa z 2,05 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-2H-tiapyranu a 1,67 g kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej (85 %) získa 1,9 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1-oxid-2H-tiapyranu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 130 °C.

3,4-Dihydro-4,4-difenyl-2H-tiapyran sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K suspenzii 2,7 g 4,4-difenyl-1-oxidtetrahydrotiapyranu v 30 cm³ bezvodého toluénu sa pridá 3,95 cm³ anhydridu kyseliny octovej. Zmes sa zohrieva 20 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa a potom 0,13 kPa) a teplote 60 °C. Olejovitý zvyšok sa nechá vykryštalizovať z diizopropyloxidu a vylúčené kryštály sa odstredia a vysušia. Získa sa 2,1 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-2H-tiapyranu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 78 °C.

4,4-Difenyl-1-oxidtetrahydrotiapyran sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 25,4 g 4,4-difenylnetrahydrotiapyranu v 130 cm³ dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 0 °C, sa pridá v priebehu 40 minút roztok 20,3 g kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej (85 %) v 300 cm³ dichlórmetánu. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote 0 °C sa k zmesi pridá 250 cm³ 5 % vodného roztoku hydrogénuhličitanu draselného a zmes sa mieša 15 minút. Organická fáza sa znovu premyje 250 cm³ roztoku hydrogénuhličitanu draselného, potom sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha (vtedy, ak nebola zistená prítomnosť peroxidov) pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 26,9 g 4,4-difenyl-1-oxidtetrahydrotiapyranu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 122 °C.

4,4,-Difenylnetrahydrotiapyran sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K suspenzii 140,8 g 3,3-difenyl-bis-1,5-metánsulfonyloxy-pentánu v 1400 cm³ 1-butanolu sa pridá 100 g nonahydrátu sulfidu sodného. Zmes sa zahrieva 2 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa ochladí na teplotu asi 20 °C. K zmesi sa pridá 1000 cm³ vody, 500 cm³ etylacetátu, 500 cm³ dichlórmetánu. Po rozmiešaní sa organická fáza oddelí, postupne premyje 1000 cm³ vody, 500 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkovej, 500 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, 1000 cm³ vody, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku a teplote 60 °C. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z etylacetátu, kryštály sa premyjú diizopropyloxidom, odstredí a vysuší. Získa sa 76 g 4,4-difenylnetrahydrotiapyranu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 134 °C.

3,3-Difenyl-bis-1,5-metánsulfonyloxy-pentán sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 95 g 3,3-difenylnpentán-1,5-diolu (pripraveného

podľa postupu P.Eilbrachta a kol., v Chem.Ber. 118, 825-839 (1985)) v 950 cm³ dichlórmetánu a 113 cm³ trietylamínu, ochladenému na teplotu -20 °C, sa v priebehu 10 minút pridá roztok 62 cm³ metánsulfonylchloridu v 100 cm³ dichlórmetánu. Po 2-ho- dinovom miešaní pri teplote 20 °C sa reakčná zmes premyje dva- krát 500 cm³ vody, potom sa organická fáza vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). O- lejevový zvyšok sa nechá vykryštalizovať z dietyléteru a kryš- tály sa premyjú dietyléterom, odstredia a vysušia. Získa sa 140 g 3,3-difenyl-bis-1,5-metánsulfonyloxypentánu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 99 °C.

Ak sa postupuje spôsobom podľa nasledujúcich príkladov, potom môžu zlúčeniny podľa vynálezu viesť k derivátom tiopyranelu všeobecného vzorca IX.

Aplikačný príklad 1

K roztoku 1,16 g kyseliny 2-dimetylamino-fenylacetovej v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá 1,18 g N,N'-karbo-nyldiimidazolu. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote 5 °C, potom sa k nej pridajú 2,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-hydrochloridu a 1,83 cm³ trietylamínu v 20 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote 20 °C, potom sa dvakrát premyje 50 cm³ vody a vysuší nad síranom horečnatým. Roztok sa prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný olej sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (0,04 mm-0,06 mm, priemer 2,8 cm, výška 26 cm) pri použití elúčnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 60:40, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,06 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 60 cm³. Frakcie 6 až 20 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) a zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo zmesi acetonitrilu a diizopropoxyidu. Kryštály sa odstredia a vysušia. Získa sa 2,16 g (4aRS,7aRS)-6-/(2-dimetylamino-fenyl)acetyl/-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyro-

lu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 163 °C.

Aplikačný príklad 2

Postupuje sa rovnako ako v aplikačnom príklade 1, pričom sa z 1,85 g hydrochloridu kyselina /2-(pyrolidín-1)fenyl/octovej a 2,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/-pyrol-hydrochloridu získa 0,90 g (4aRS,7aRS)-6//2-(pyrolidín-1)fenyl/acetyl/-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 166 °C.

Aplikačný príklad 3

K roztoku 2,63 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-hydrochloridu a 2,42 cm³ trietylaminu v 25 cm³ dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 0 °C, sa v priebehu 5 minút pridá roztok 1,15 cm³ fenyacetylchloridu v 25 cm³ dichlórmetánu. Po jednohodinovom miešaní pri teplote 0 °C a ďalšom jednohodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa pridá 20 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa dvakrát premyje 100 cm³ destilovanej vody a vysuší nad síranom horečnatým, potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný olej sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (0,04-0,06 mm, priemer 3,5 cm, výška 26 cm) pri použití elúčnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 80:20, pričom sa uľúčia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,04 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 125 cm³. Frakcie 19 až 26 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,87 g (4aRS,7aRS)-6-fenylacetyl-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/-pyrolu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 210 °C.

Aplikačný príklad 4

K roztoku 0,92 g kyseliny 2-hydroxyfenyloctovej v 30 cm³

bezvodého dichlórmetánu sa pridá 0,58 cm³ etylchlórformiátu. Po 15-minútovom miešaní pri teplote 20 °C sa zmes ochladí na teplotu -15 °C a k takto ochladenej zmesi sa pridá 0,85 cm³ trietylamínu. Po 2 hodinách miešania pri teplote -15 °C sa v priebehu 20 minút pridá suspenzia 2 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylderhydropyran-2,3-c-pyrol-hydrochloridu a 1,70 cm³ trietylamínu v 30 cm³ dichlórmetánu. Po 20 hodinách miešania pri teplote 20 °C sa reakčná zmes premyje 50 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkovej, 50 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 20 cm³ dichlórmetánu, kryštály sa premyjú diizopropoxydom, odstredia a vysušia pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,02

g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylderhydropyran-6-/(2-hydroxyfenyl)acetylperhydropyran-2,3-c-pyrolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 248 °C.

Aplikačný príklad 5

K roztoku 1,16 g kyseliny 2-metoxifenylacetovej v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 0 °C, sa pridá 1,13 g N,N'-karbonyldimidazolu. Zmes sa mieša 40 minút pri teplote 0 °C, potom sa pridá roztok 2,1 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylderhydropyran-2,3-c-pyrol-hydrochloridu a 0,9 cm³ trietylamínu v 20 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 0 °C, potom sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný pevný podiel sa premyje 30 cm³ dietyléteru, 30 cm³ diizopropoxydom, potom sa vysuší pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 2,66 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylderhydropyran-6-/(2-metoxifenyl)acetylperhydropyran-2,3-c-pyrolu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 172 °C.

Aplikačný príklad 6

Zmes foriem (4aR,7aR) a (4aS,7aS) 6-/(2-metoxifenyl)-

(S)-propionyl/-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu môže byť pripravená použitím postupu popísaného v príklade 5, pričom sa vychádza z 0,89 g kyseliny 2-(2-metoxyfenyly)-(S)-propionovej a (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-hydrochloridu. Získa sa 1,46 g zmesi foriem (4aR,7aR) a (4aS,7aS) 6-/2-(2-metoxyfenyly)-(S)-propionyl/-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme pevného bieleho speneného produktu.

Prvá forma:

Infračervené spektrum:

(charakteristické pásy, cm^{-1})

3095, 3055, 3025, 2950, 2930, 2875, 2835, 1630, 1595, 1490, 1565, 1425, 1240, 1030, 750, 700.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 + CF_3COOD , pri izbovej teplote, pozoruje sa zmes oboch rotamérov, charakteristické signály)

1,15 a 1,20(2d, $J=7,5,3\text{H}, \text{CH}_3$),

2,1-2,9(mt, 5H, 2 CH_3 v 5 a 3 +
H v 4a),

3,36 a 3,8(2s, 3H, OCH_3),

6,7 až 7,4(mt, 14H, aromat.).

Druhá forma:

Infračervené spektrum:

(charakteristické pásy, cm^{-1})

3095, 3060, 3025, 2960, 2930, 2870, 2835, 1640, 1600, 1494, 1465, 1425, 1240, 1035, 755, 700.

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 + CF_3COOD , pri izbovej teplote, pozoruje sa zmes oboch rotamérov, charakteristické signály)

1,1 a 1,18(2d, $J=7,5, 3\text{H}, \text{CH}_3$),

2,1-2,35(mt, 2H, CH_2 v 3),

2,35-3,10(mt,3H,CH₂ v 5 + H v 4a),
 3,6 a 3,8(2s,3H,OCH₃),
 3,95 a 4,02(mt,1H,H v 7a),
 6,7 až 7,4(mt,14H, aromat.).

Kyselina (S)-2-(2-metoxyfenyl)propionová sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

Kyselina (S)-2-(2-metoxyfenyl)propionová sa môže pripraviť podľa postupu, ktorý je analogický s metódou, ktorú popísal Evans a kol. v Tetrahedron, 44, 5525 (1988) a ktorý je ďalej popísaný.

K roztoku 4,1 g (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-/2-(2-metoxyfenyl)-S)-propionyl/-2-oxazolidinónu v 60 cm³ tetrahydrofuránu a 30 cm³ vody, ochladenému na teplotu 5 °C, sa pridá 1,52 g hydroxidu litného. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny pri uvedenej teplote, potom sa k nej po ohriati na izbovú teplotu pridá etylacetát, zmes sa dekantuje a vodná fáza sa okyslí vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (1N), extrahuje etylacetátom, potom sa organická fáza vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný pevný podiel sa rekryštalizuje z hexánu a kryštály sa odstredia a vysušia. Získa sa 0,4 g kyseliny (S)-2-(2-metoxyfenyl)propionovej vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 102 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +84,6^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

(4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-/2-(2-metoxyfenyl)-S)-propionyl/-2-oxazolidinón sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 10 g (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-/2-(2-metoxyfenyl)acetyl/-2-oxazolidinónu v 150 cm³ tetrahydrofuránu sa pridá 19,1 g 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazanu sodného. Uvedený roztok sa pred týmto prídavkom ochladil na teplotu -50 °C. Zmes sa mieša pri uvedenej teplote 45 minút, potom sa k nej pridá 7,72 cm³ metyljodidu. Reakčná zmes sa potom mieša pri izbovej teplote, potom sa zriedi etylacetátom, premyje 50 cm³

vody a potom 50 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa nechá vykryštalizovať z izopropyloxiidu, odstredí a vysuší. Získa sa 4,2 g (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-/2-(2-metoxifyenyl)-S)-propionyl/-2-oxazolidinónu vo forme pevného bieleho produktu.

(4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-(2-metoxifyenylacetyl)-2-oxazolidinón sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K suspenzii 1,89 g hydridu sodného (80 % disperzie vo vazeline) v 200 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu sa pri izbovej teplote pridá 9,38 g kyseliny 2-metoxifyenylacetovej. Táto suspenzia sa ochladí na teplotu -30 °C, potom sa k nej pridá 7,77 cm³ pivaloylchloridu a nakoniec roztok získaný pridaním roztoku 35,27 cm³ 1,6 M butyllítia v hexáne k roztoku (ochladeného na teplotu -78 °C) 10 g (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-2-oxazolidinónu v 200 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu a ochladený na teplotu -78 °C. Reakčná zmes sa mieša 45 minút pri teplote -30 °C, potom sa k nej po ohriatí na izbovú teplotu pridá 200 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a potom ešte 500 cm³ etylacetátu. Po dekantácii sa organická fáza premyje dvakrát 100 cm³ vody a potom ešte dvakrát 100 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 4,8 cm, výška 36 cm) pri použití elúčnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere najprv 85:1 a potom 80:20, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka a zachytávajú sa frakcie s objemom 50 cm³. Frakcie 14 až 31 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získa sa 13,6 g (4S,5S)-4-metyl-5-fenyl-3-(2-metoxifyenylacetyl)-2-oxazolidinónu vo forme žltého oleja.

Aplikačný príklad 7

Postupuje sa rovnako ako v nasledujúcom príklade 8, pri-

čom sa z 1,82 g (1R,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu a 1,39 g kyseliny /((3-dimetylamino-2-propoxy)fenyl/octovej získa 0,3 g (1R,4aRS,7aRS)-6-//((3-dimetylamino-2-propoxy)fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 150 °C.

Aplikačný príklad 8

K roztoku 1,06 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu a 0,81 kyseliny 2-//((3-dimetylamino-2-propoxy)fenyl/octovej v 60 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 0 °C, sa pridá 0,03 g hydrátu hydroxybenzotriazolu a potom 0,77 g 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimidu. Po dvoch hodinách miešania pri teplote 0 °C a potom ešte po 20 hodinách pri teplote 20 °C sa reakčná zmes premyje 20 cm³ vody, potom sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2,4 cm, výška 35 cm) pri použití elúčnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu, kyseliny octovej a vody v objemovom pomere 60:10:10, pričom sa elúcia uskutočňuje pod tlakom dusíka 0,06 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 50 cm³. Frakcie 8 až 19 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa vyberie 60 cm³ dichlórmetánu, roztok sa premyje 20 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha. Získaný pevný podiel sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a dietyléteru a získané kryštály sa premyjú diizopropoxydom, odstredí a vysuší. Získa sa 0,99 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-6-/2-//((3-dimetylamino-2-propoxy)fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme pevného bieleho produktu s teplotou topenia 120 °C.

Aplikačný príklad 9

K roztoku (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu

pyrano/2,3-c/pyrolu a 0,68 g kyseliny //3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/fenyl/octovej v 25 cm³ bezvodého dichlórmetánu, ochladeného na teplotu 5 °C, sa pridá 0,03 g hydrátu hydroxybenzotriazolu a potom roztok 0,5 g 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-etylkarbodiimid-hydrochloridu v 20 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Po 2-hodinovom miešaní pri teplote 5 °C a po 20 hodinách pri teplote 20 °C, sa reakčná zmes dvakrát premyje 50 cm³ destilovanej vody a vysuší nad síranom sodným, potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (granulometria 0,04-0,06 mm, priemer 2,4 cm, výška 32 cm) pri použití elúčnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu, kyseliny octovej a vody v objemovom pomere 80:20:20, pričom sa elúcia uskutočňuje pri tlaku dusíka 0,08 MPa a zachytávajú sa frakcie s objemom 25 cm³. Frakcie 21 až 50 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 8 cm³ etylacetátu, potom sa získané kryštály premyjú etylacetátom a diizopropyloxidom a vysušia. Získa sa 0,45 g (1RS,4aRS,7aRS)-6///3-(pyrolidiny1-1)-2-propoxy/fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme béžových kryštálov s teplotou topenia 126 °C.

Aplikačný príklad 10

K roztoku 1,43 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu a 0,83 g kyseliny (S)-2-(2-metoxifyenyl)propionovej v 100 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá 0,06 g hydrátu hydroxybenzotriazolu a 0,01 g 1-(3-dimetylaminopropyl)3-etylkarbodiimid-hydrochloridu, a to po predbežnom ochladení vyššie uvedeného roztoku na teplotu 0 °C. Po 2-hodinovom miešaní pri teplote 0 °C a 2 hodinách pri teplote 20 °C sa reakčná zmes premyje 50 cm³ vody a potom vysuší nad síranom horečnatým a zahustí pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z acetonitrilu a vylúčené kryštály sa niekoľkokrát premyjú dietyléterom a vysušia. Získa sa 1,56 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-6-(2-(2-metoxifyenyl-(S)-propionyl/-4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolu vo forme

bielych kryštálov s teplotou topenia 170 °C.

$\alpha = -316$ °C ($c = 0,50$, kyselina octová).

Aplikačný príklad 11

Použitím postupu popísaného v príklade 1 sa z 0,49 g kyseliny 2-dimetylaminofenylacetovej, 0,50 g N,N'-karbonyldiimidazolu, 0,70 cm³ trietylamínu a 1,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxid-hydrochloridu získa 0,55 g (4aRS,7aRS)-6-((2-dimetylaminofenyl)-4,4-perhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxidu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 226 °C.

Aplikačný príklad 12

K suspenzii 0,46 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxid-hydrochloridu v 10 cm³ dichlórmetánu, ochladenej na teplotu 0 °C, sa pridá 0,35 cm³ trietylamínu a roztok 0,17 cm³ fenylacetylchloridu v 5 cm³ dichlórmetánu. Po 1-hodinovom miešaní pri teplote 0 °C a potom ešte po jednej hodine pri teplote 20 °C sa reakčná zmes zriedi 10 cm³ dichlórmetánu, dvakrát premyje 30 cm³ destilovanej vody, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získaný olej sa nechá vykryštalizovať v 30 cm³ dietyléteru, kryštály sa odstredia a vysušia. Získa sa 0,50 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-fenylacetylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxidu vo forme bielych kryštálov.

Infračervené spektrum:

(charakteristické pásy, cm⁻¹)

3050, 3025, 2970, 2930, 1880, 1630, 1595, 1495, 1455, 1425, 1330, 1305, 1140, 1120, 765, 755, 700, 510.

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆ + CF₃CCOD, hlavné signály, pri izbovej teplote sa po-

zoruje zmes oboch rotamérov)

2,48(mt,1H,CH₂ v 3),

2,8(mt,1H,1H v 5),

3,39 a 3,65(s a ab,J=14,2H,N-CO-CH₂),

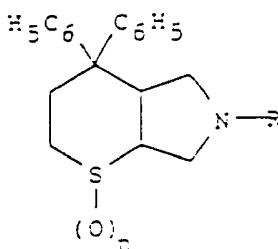
6,9 až 7,6(mt,15H,aromat.).

Aplikačný príklad 13

K suspenzii 1,5 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylderhydropyran-2,3-c/pyrol-1,1-dioxid-hydrochloridu a 0,95 g 1-etoxy-1-imido-2-(2-metoxifenyl)etyl-hydrochloridu v 15 cm³ 1,2-dichlór-etánu sa po kvapkách pridá 1,16 cm³ trietylaminu. Po 20-hodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa k zmesi pridá 30 cm³ dichlórmetánu, potom sa zmes postupne premyje 100 cm³ vody a 100 cm³ 5 % vodného roztoku uhličitanu draselného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo zmesi acetonitrilu a diizopropoxyoxidu. Kryštály sa premyjú acetonitrilom a potom diizopropoxyoxidom, odstredia a vysušia. Získa sa 0,83 g (4aRS,7aRS)-1-amino-2-(2-metoxifenyl)-6-etyl-4,4-difenylderhydropyran-2,3-c/pyrol-1,1-dioxidu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 240 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nový tiopyranopyrolový derivát všeobecného vzorca



v ktorom

R znamená atóm vodíka, alylovú skupinu alebo skupinu všeobecného vzorca



v ktorom

R_a a R_b znamenajú atóm vodíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou, alkyloxy-skupinou alebo nitro-skupinou, a

R_c má rovnaké významy ako R_a a R_b alebo znamená alkoxyalkylovú skupinu,

pričom aspoň jeden z R_a , R_b , R_c znamená substituovanú alebo nesubstituovanú fenylovú skupinu, a

n znamená celé číslo od 0 do 2,

pričom vyššie uvedené alkylové skupiny obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka v priamom alebo rozvetvenom uhlikovom reťazci,

ako aj jeho stereoizomérmé formy a jeho soli, pokiaľ existujú.

2. Tiopyranopyrolový derivát podľa nároku 1 tvorený 4,4-difenylperhydrotiopyrano(2,3-c/pyrolom a jeho soľami vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí.

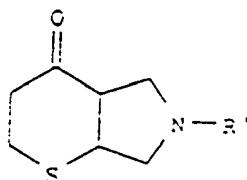
3. Tiopyranopyrolový derivát podľa nároku 1 tvorený 4,4-difenyl-1-oxidperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolom a jeho soľami vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí.

4. Tiopyranopyrolový derivát podľa nároku 1 tvorený 4,4-difenylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrol-1,1-dioxidom a jeho soľami vo forme stereoizomérov a ich zmesí.

5. Tiopyranopyrolový derivát podľa nároku 1 tvorený 4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolom vo forme stereoizomérov a ich zmesí.

6. Tiopyranopyrolový derivát podľa nároku 1 tvorený 4,4-difenyl-1-oxid-6-terc.butyloxykarbonylperhydrotiopyrano/2,3-c/pyrolom vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí.

7. Spôsob prípravy nového derivátu tiopyranopyrolu podľa nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m , že sa na derivát všeobecného vzorca

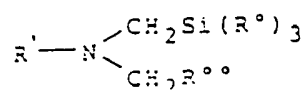


v ktorom R' má rovnaký význam ako R v nároku 1 s výnimkou atómu vodíka, postupne pôsobí fenylmagnéziumhalogenidom a potom

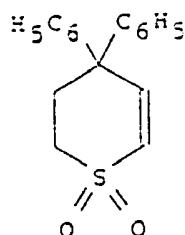
benzénom v prítomnosti chloridu zirkoničitého, potom sa prípadne odstráni ochranná skupina R' v prípade, že sa má získať derivát, v ktorom R znamená atóm vodíka, alebo/a sa prípadne získaný derivát oxiduje pri vzniku tiopyranopyrolového derivátu, v ktorom n znamená 1 alebo 2, potom sa prípadne rozdelia stereoizoméry a získaný derivát sa prípadne prevedie na soľ, pokiaľ takéto stereoizoméry a soli existujú.

8. Spôsob prípravy tiopyranopyrolového derivátu podľa nároku 1, v ktorom n znamená 1 alebo 2, v y z n a č e n ý t ý m, že sa oxiduje tiopyranopyrolový derivát podľa nároku 1, v ktorom n znamená 0 a jeho amínová funkcia je prípadne predbežne chránená ochrannou skupinou, pri použití niektorej z metód, ktoré sú známe pre oxidáciu sulfidov na sulfoxidy alebo sulfóny a ktoré nežiadúcim spôsobom nepôsobia na zvyšok molekuly, potom sa prípadne v prípade, že sa má pripraviť derivát, v ktorom R znamená atóm vodíka, odstráni ochranná skupina, prípadne sa rozdelia stereoizoméry a získaný derivát sa prípadne prevedie na soľ, pokiaľ takéto stereoizoméry a soli existujú.

9. Spôsob prípravy tiopyranopyrolového derivátu podľa nároku 1, v ktorom n znamená 2, v y z n a č e n ý t ý m, že sa uskutoční cykloadičná reakcia silylovaného derivátu všeobecného vzorca

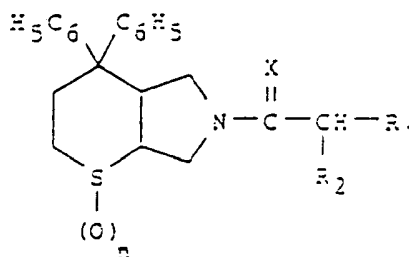


v ktorom R' má vyššie uvedený význam, (R[°])₃ znamená alkylové skupiny alebo alkylové a fenylové skupiny a R^{°°} znamená alkyl-oxy-skupinu, kyano-skupinu alebo fenylio-skupinu, s 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-tiapyranom všeobecného vzorca



a následne sa prípadne odstráni ochranná skupina R' v prípade, že sa má pripraviť tiopyranopyrolový derivát podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm vodíka, potom sa prípadne rozdelia stereoizoméry a získaný derivát sa prípadne prevedie na soľ, pokiaľ takéto stereoizoméry a soli existujú.

10. Použitie derivátu podľa nároku 1 pre prípravu tiopyranopyrolového derivátu všeobecného vzorca



v ktorom

- n má vyššie uvedený význam,
- X znamená atóm kyslíka alebo skupinu NH,
- R₁ znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentmi z množiny zahŕňajúcej atóm halogénu, hydroxy-skupinu, alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná atómami halogénov alebo amino-skupinami, alkylamino-skupinami alebo dialkylamino-skupinami, alkyloxy- alebo alkyltio-skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná hydroxy-skupinami, amino-, alkylamino- alebo dialkylamino-sku-

pinami, ktoré môžu byť zasa prípadne substituované fenylovou skupinou, hydroxy-skupinou alebo amino-skupinou, alebo dialkylamino-skupinami, ktorých alkylové zvyšky tvoria s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, 5- alebo 6-členný heterocyklus, ktorý môže obsahovať aj ďalší heteroatóm zvolený z množiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry alebo atóm dusíka a ktorý je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, hydroxy-skupinou alebo hydroxyalkylovou skupinou, alebo substituovaná aminoalkylamino- alebo dialkylamino-skupinami, ktorých alkylové zvyšky môžu tvoriť s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, vyššie definovaný heterocyklus, alebo znamená cyklohexándienylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, mono- alebo polycyklickú heterocyklylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka a jeden alebo niekoľko heteroatómov zvolených z množiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm dusíka alebo atóm síry, a

R₂ znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo hydroxy-skupinu, alkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkyloxy-skupinu, alkyltio-skupinu, acyloxy-skupinu, karboxylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu, dialkylaminoalkyloxykarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, amino-skupinu, acylamino-skupinu alebo alkyloxykarbonylamino-skupinu,

pričom vyššie uvedené alkylové a acylové skupiny sú priame alebo rozvetvené skupiny, ktoré majú s 1 až 4 atómy uhlíka,

vo forme stereoizomérov alebo ich zmesí, ako aj solí, pokiaľ existujú.