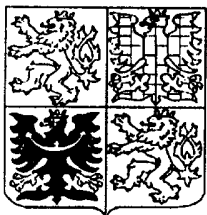


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 15.05.92
(32) 15.05.92, 17.05.91
(31) 92FR/9200432, 91/6038
(33) WO, FR
(40) 16.03.94

(21) 2450-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 495/04

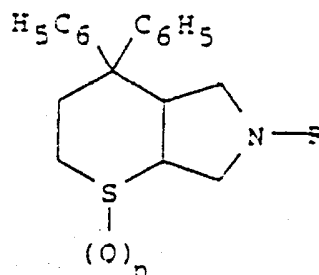
// (C 07 D 495/04,
C 07 D 335:00, C 07 D 209:00)

(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, Paris, FR;
Truchon Alain, Lyon, FR;

(54) **Nové thiopyranopyrrolové deriváty a způsob jejich přípravy**

(57) Thiopyranopyrrolové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, allylovou skupinu nebo skupinu $-CR_aR_bR_c$, ve které R_a a R_b znamenají atom vodíku nebo fenylovou skupinu, která je případně substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxy-skupinou nebo nitro-skupinou, a R_c má stejný význam jako R_a a R_b nebo znamená alkylovou skupinu nebo alkyloxyalkylovou skupinu, přičemž alespoň jeden z R_a , R_b a R_c znamená ne-substituovanou nebo substituovanou fenylovou skupinu, a n znamená 0 až 2, ve formě stereoisomerů a jejich směsi, případně jejich solí, pokud existují a způsoby přípravy uvedených derivátů. Tyto deriváty jsou obzvláště zajímavé jako syntézní meziprodukty.

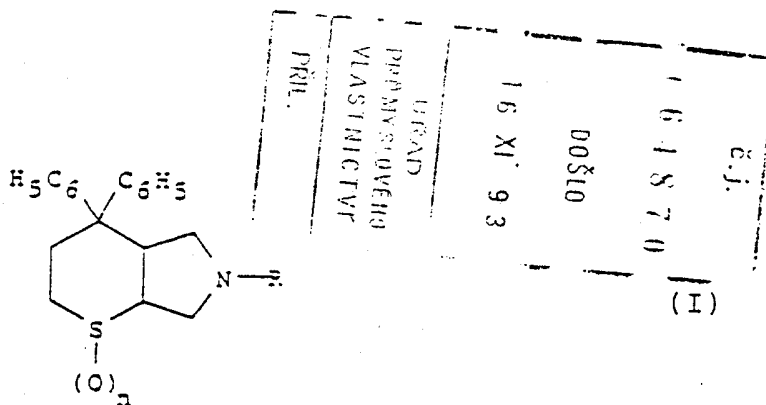


(I)

Nové thiopyranopyrrolové deriváty a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

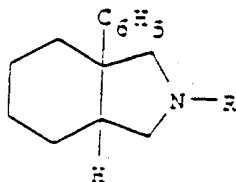
Vynález se týká nových thiopyranopyrrolových derivátů obecného vzorce I.



jakož i jejich soli, pokud existují, které jsou použitelné jako meziprodukty pro přípravu thiopyranopyrrolových derivátů antagonistických účinky látky P.

Dosavadní stav techniky

V patentu US 4 042 707 byly popsány isoindolové deriváty obecného vzorce

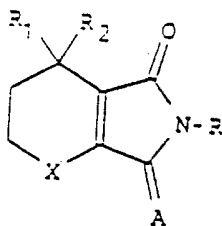


které mají opiovou účinnost.

Tyto sloučeniny nevykazují účinnost vůči látce P a nejsou

také použitelné pro syntézu sloučenin, které mají takovou účinnost.

V evropské patentové přihlášce 0068822 byly popsány herbicidy odpovídající obecnému vzorci

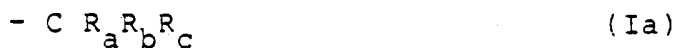


ve kterém X může znamenat atom síry, R_1 a R_2 znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu a R znamená substituovanou fenylovou skupinu.

Až dosud, a to přes provedený výzkum a vzdor vzbuzenému zájmu (M.R. Hanley, TINS, (5) 139 (1982)), nebyla nalezena sloučenina, která by specificky působila na látku P a měla nepeptidovou strukturu. Vzhledem k tomu jsou thiopyranopyrrolové deriváty obecného vzorce I velmi významné, neboť umožňují získat látky s výše uvedeným účinkem.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, allylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce Ia



ve kterém R_a a R_b znamenají atomy vodíku nebo fenylové skupiny,

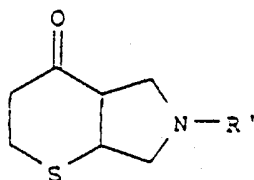
které jsou případně substituované (atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkyloxy-skupinou nebo nitro-skupinou), a R_c má významy jako R_a a R_b nebo znamená alkylovou skupinu nebo alkyloxyalkylovou skupinu, přičemž alespoň jeden z R_a , R_b a R_c znamená nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou skupinu, a n znamená celé číslo od 0 do 2.

Výše uvedené alkylové skupiny mají přímý nebo rozvětvený uhlíkatý řetězec a obsahují 1 až 4 uhlíkové atomy.

Sloučeniny obecného vzorce I mají různé stereoisomerní formy. Je tedy samozřejmé, že thiopyranopyrrolové deriváty s konfigurací (4aR,7aR) nebo s konfigurací (4aS,7aS) v čistém stavu nebo ve formě směsi konfigurací cis (4aRS,7aRS) spadají rovněž do rámce vynálezu.

Kromě toho vykazují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém $n = 1$, rovněž axiální a ekvatoriální stereoisomerii v úrovni S-oxidu. Je tedy samozřejmé, že deriváty R a S v poloze 1, jakož i jejich směsi, spadají také do rozsahu vynálezu.

Thiopyranopyrrolový derivát obecného vzorce I může být podle vynálezu získán tak, že se na derivát obecného vzorce II



(II)

ve kterém R' má význam jako R s výjimkou spočívající v tom, že

neznamená atom vodíku, postupně působí fenylmagnesiumhalogenidem, potom benzenem v přítomnosti chloridu zirkoničitého, načež se případně odstraní ochranná skupina R' v případě, že má být získána sloučenina, ve které R znamená atom vodíku, načež se případně provede oxidace získané sloučeniny v případě, že má být získán thiopyranopyrrol, ve kterém $n = 1$ nebo 2 .

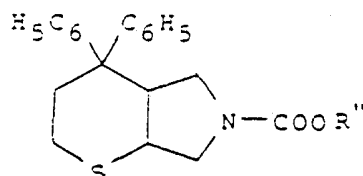
Reakce thiopyranopyrrolového derivátu obecného vzorce II se provádí obvyklými postupy. Reakce s fenylmagnesiumhalogenidem se výhodně provádí za použití fenylmagnesiumbromidu v etheru (například v diethyletheru) při teplotě od $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty zpětného toku reakční směsi. Reakce s benzenem v přítomnosti chloridu zirkoničitého se provádí při teplotě od $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty zpětného toku reakční směsi.

V případě, že má být odstraněna ochranná skupina R', potom k tomu lze použít libovolnou známou metodu, která nemá nepříjemný vliv na zbytek molekuly.

Zejména v případě, kdy R' má jiný význam než allylová skupina, může být skupina R' odstraněna katalytickou hydrogenací v přítomnosti paladia. Obvykle se tato reakce provádí v kyselém prostředí v rozpouštědle, jakým je alkohol (methanol, ethanol), ve vodě nebo přímo v kyselině octové nebo kyselině mravenčí, při teplotě mezi 20 a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

V případě, že R' znamená benzhydroylovou skupinu nebo tritylovou skupinu, potom může být její odstranění provedeno v kyselém prostředí při teplotě od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty zpětného toku reakční směsi, v alkoholu, etheru, ve vodě nebo přímo v kyselině octové nebo kyselině mravenčí nebo v kyselině trifluoroctové.

Ochranná skupina R' může být také odstraněna působením vinylchlorformiátu, 1-chlorethylchlorformiátu nebo fenylchlorformiátu za vzniku meziprojektu obecného vzorce III



ve kterém R" znamená vinylovou skupinu, 1-chlorethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, a následným odstraněním skupiny R" v kyselém prostředí. Reakce s chlorformiátem se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, jakým je chlorované rozpouštědlo (dichlormethan, dichlorethan, chloroform), ether (například tetrahydrofuran nebo dioxan), nebo keton (například aceton) nebo ve směsi těchto rozpouštědel, při teplotě od 20 °C do teploty zpětného toku reakční směsi.

Odstranění skupiny R" se provádí v kyselém prostředí, tvořeném například kyselinou trifluoroctovou, kyselinou mravenčí, kyselinou methansulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou, chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou, v rozpouštědle, jakým je alkohol, ether, ester nebo nitril nebo směs těchto rozpouštědel, nebo ve vodě, při teplotě mezi 0 °C a teplotou zpětného toku reakční směsi. Za výše uvedených eliminačních podmínek pro odstranění skupiny R" se thiopyranopyrrolový derivát obecného vzorce I získá přímo ve formě soli použité kyseliny.

V případě, že má být připraven thiopyranopyrrolový derivát obecného vzorce I, ve kterém n znamená 1 nebo 2, potom se oxidační reakce provede libovolnou známo metodou pro oxidaci sulfidů na sulfoxidy nebo sulfony, která nemá nepříjemný vliv na zbytek molekuly, přičemž se vychází z produktu, jehož amino-

vá funkce je chráněna. Tak se například působí organickou peroxykyselinou (peroxykarboxylovou kyselinou nebo peroxysulfonovou kyselinou, zejména kyselinou peroxybenzoovou, kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou, kyselinou 4-nitroperoxybenzoovou, kyselinou peroxyoctovou, kyselinou peroxytrifluoroctovou, kyselinou peroxy-mravenčí, kyselinou peroxymaleinovou, kyselinou monoperoxyftalovou, kyselinou peroxykafrovou nebo kyselinou peroxytoluensulfonovou) nebo minerální peroxykyselinou (například kyselinou peroxyjodičnou nebo kyselinou peroxysírovou) Tato reakce se výhodně provádí v chlorovaném rozpouštědle (methylenchlorid) při teplotě mezi 0 a 25 °C. Rovněž může být použit terc.butylhydrogenperoxid v přítomnosti isopropoxidu titaničitého.

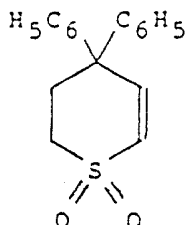
V případě, že má být získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $n = 2$, potom se použijí dva ekvivalenty oxidačního činidla.

Případná volba, zavedení a odstranění ochranné skupiny aminové funkce se provádějí obvyklými postupy, které nemají nepříjemný vliv na zbytek molekuly. Zejména lze použít postupy popsané T.W. Greene-m, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley - Interscience Publication (1981) nebo Mc Omie-m, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973).

Rovněž je výhodné vyjít ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém $n = 0$, ve formě soli s minerální kyselinou (hydrochlorid, síran).

V praxi je samozřejmě výhodné v případě přípravy sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém $n = 1$ nebo 2 a R znamená atom vodíku, provést oxidaci ještě před odstraněním ochranné skupiny R'.

Thiopyranopyrrolový derivát obecného vzorce I, ve kterém $n = 2$, může být podle vynálezu rovněž získán z 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-thiapyranu vzorce IV



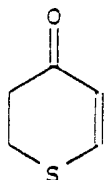
cykloadiční reakcí se silylovaným derivátem obecného vzorce V



ve kterém R' má výše uvedený význam, $(\text{R}^\circ)_3$ znamená alkylové skupiny nebo alkylové a fenylové skupiny a $\text{R}^{\circ\circ}$ znamená alkyloxy-skupinu, kyano-skupinu nebo fenylthio-skupinu, a následným odstraněním ochranné skupiny R' za výše popsaných podmínek v případě, že má být získán derivát obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku.

Uvedená cykloadiční reakce se provádí v přítomnosti katalytického množství kyseliny zvolené z množiny zahrnující kyselinu trifluorooctovou, kyselinu octovou, kyselinu methansulfonovou a kyseliny zmíněné v dále citovaných odkazech), v organickém rozpouštědle, jakým je chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan nebo dichlorethan), v aromatickém uhlovodíku, v nitrilu (acetonitril) nebo v etheru při teplotě od 0 °C do teploty zpětného toku reakční směsi.

Thiopyranopyrrolový derivát obecného vzorce II může být získán cykloadiční reakcí působením silylovaného derivátu obecného vzorce V na dehydrothia-4-pyranon vzorce VI



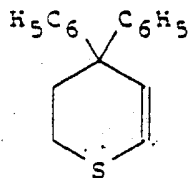
(VI)

za podmínek, které jsou stejné jako podmínky, které byly popsány výše pro cykloadiční reakci tohoto produktu na sulfon vzorce IV.

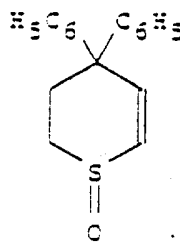
Uvedený silylovaný derivát obecného vzorce V může být získán postupy popsanými v:

- 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) nebo
- Tetrahedron, 41, 3529 (1985).

3,4-Dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-thiapyran vzorce IV může být získán postupnou oxidací 3,4-dihydro-4,4-difenyl-2H-thiapyranu a 3,4-4,4-difenyl-1-oxid-2H-thiapyranu vzorců



(VII)



(VIII)

Tato oxidační reakce probíhá za podmínek, které byly popsány výše pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Před oxidací S-oxidu vzorce VIII na sulfon není nezbytné tento S-oxid izolovat z reakční směsi.

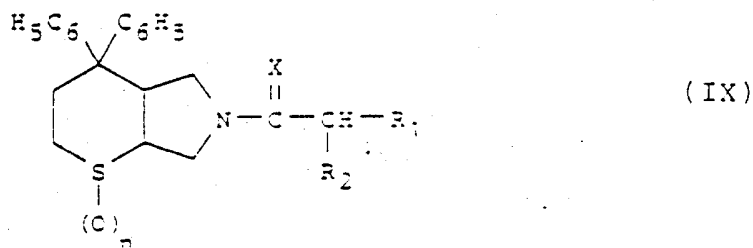
3,4-Dihydro-4,4-difenyl-2H-thiapyran vzorce VII může být připraven postupem, který je analogický s postupem, který je dále popsán v příkladu 5.

Je samozřejmé, že thiopyranopyrrolové deriváty obecných vzorců I, II a III mají několik stereoisomerních forem. Rozdělení stereoisomerů (4aR,7aR) nebo (4aS,7aS) se výhodně provádí v úrovni derivátu obecného vzorce I.

Rozdělení stereoizomerů se provádí libovolnou známou metodou, která je kompatibilní s molekulou sloučeniny, jejíž stereoisomery mají být rozděleny. Tak je například možné toto rozdělení provést přípravou opticky aktivní soli působením kyseliny L(+)- nebo D(-)-mandlové nebo kyseliny dibenzoylvinné a oddělením isomerů krystalizací. Požadovaný isomer se potom uvolní z jeho soli v bázičném prostředí.

Rozdělení axiálních a ekvatoriálních isomerů může být provedeno chromatografií nebo krystalizací.

Nové thiopyranopyrrolové deriváty obecného vzorce I jsou podle vynálezu použitelné pro přípravu derivátů, které antagonizují účinky látky P a které mají obecný vzorec IX



ve kterém

n má výše uvedený význam,

X znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R₁ znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, alkylovou skupinu, která může být případně substituována (atomy halogenů nebo aminovými, alkylaminovými nebo dialkylaminovými skupinami), alkyloxy- nebo alkylthio-skupinu, která může být případně substituována / hydroxy-skupinou, amino-skupinou, alkylamino-skupinou nebo dialkylamino-skupinou, které mohou být případně substituovány (fenylovou skupinou, hydroxy-skupinou nebo amino-skupinou) nebo dialkylamino-skupinou, jejíž alkylo zbytky tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-členný heterocykl, který může obsahovat ještě jiný heteroatom zvolený z množiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, a který je případně substituován alkylovou skupinou, hydroxy-skupinou nebo hydroxyalkylovou skupinou)/, nebo substituována amino-skupinou, alkylamino-skupinou nebo dialkylamino-skupinou, jejichž alkylové zbytky mohou tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykl, jaký byl definován výše, nebo znamená cyklohexandienylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou, mono- nebo polycyklickou skupinu obsahující 5 až 9 uhlíkových atomů a jeden nebo několik heteroatomů zvolených z množiny zahrnující atom kyslíku, atom dusíku nebo atom síry,

a

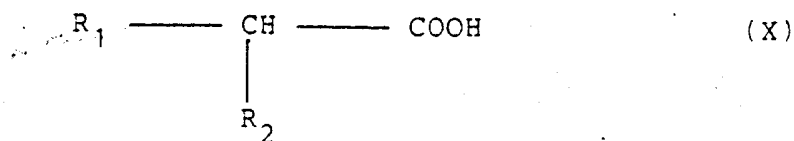
R₂ znamená atom vodíku nebo halogenu nebo hydroxy-skupinu, alkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, alkyloxy-skupinu, alkylthio-skupinu, acyloxy-skupinu, karboxylovou skupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, dialkylaminoalkyloxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, amino-skupinu, acylaminovou skupinu nebo alkyloxykarbonyl-

aminovou skupinu,

příčemž výše uvedené alkylové nebo acylové skupiny mají přímý nebo rozvětvený uhlíkatý řetězec a obsahují 1 až 4 uhlíkové atomy.

Jestliže ve výše uvedeném obecném vzorci IX R_1 obsahuje atom halogenu, potom tento atom halogenu může být zvolen z množiny zahrnující atom chloru, atom bromu, atom fluoru a atom jodu. Jestliže R_1 znamená nasycený nebo nenasycený, monocyklický nebo polycyklický heterocyklylový zbytek, potom může být tento zbytek například zvolen z množiny zahrnující thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyridylovou skupinu, dithiinylovou skupinu, indolylovou skupinu, isoindolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, thiadiazolylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu nebo naftyridinylovou skupinu. V případě, že R_1 znamená fenylovou skupinu substituovanou řetězcem nesoucím heterocykl, potom tento heterocykl může být zvolen z množiny zahrnující pyrrolidinylovou skupinu, morfolinovou skupinu, piperidinylovou skupinu, tetrahydropyridinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu nebo thio-morfolinovou skupinu. Jestliže je kromě toho R_2 jiný než atom vodíku, potom obsahuje řetězec substituovaný na thiopyranopyrrolu chirální centrum a je samozřejmé, že do rozsahu obecného vzorce IX spadají i takto existující stereoisomerní formy a jejich směsi.

Thiopyranopyrrolové deriváty obecného vzorce IX mohou být získány působením kyseliny obecného vzorce X



nebo reaktivního derivátu této kyseliny, přičemž R_1 a R_2 mají

výše uvedené významy, na thiopyranopyrrolový derivát obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a n má výše uvedený význam, a případnou následnou transformací získaného amidu na amidin, pro který platí, že X znamená skupinu NH.

Je samozřejmé, že amino-skupiny, alkylamino-skupiny nebo karboxylové skupiny obsažené v obecných substituentech R_1 nebo/a R_2 jsou výhodně před vlastní reakcí chráněné ochrannými skupinami. Tato ochrana se provádí za použití libovolné vhodné kompatibilní ochranné skupiny, jejíž zavedení a pozdější odstranění nepříznivě neovlivní zbytek molekuly. Přitom se zejména použijí metody, které již byly popsány výše.

Pro ilustraci lze uvést, že

- amino-skupina nebo alkylamino-skupina může být chráněna methoxykarbonylovou skupinou, ethoxykarbonylovou skupinou, terc.butoxykarbonylovou skupinou, allyloxykarbonylovou skupinou, vinyloxykarbonylovou skupinou, trichlorethoxykarbonylovou skupinou, trichloracetylovou skupinou, trifluoracetylovou skupinou, chloracetylovou skupinou, tritylovou skupinou, benzhydrylovou skupinou, benzylovou skupinou, allylovou skupinou, formylovou skupinou, acetylovou skupinou, benzyloxykarbonylovou skupinou nebo jejich substituovanými deriváty, a

- karboxylová skupina může být chráněna methylovou skupinou, ethylovou skupinou, terc.butylovou skupinou, benzylovou skupinou, substituovanou benzylovou skupinou nebo benzhydrylovou skupinou.

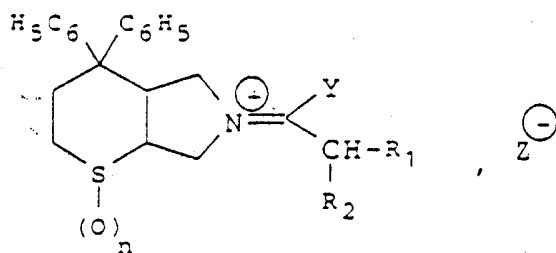
Jestliže navíc R_2 znamená hydroxy-skupinu, potom je výhodné předběžně chránit ochrannou skupinou i tuto skupinu. Tato ochrana se provádí například acetoxy-skupinou, trialkylsilylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo ve formě karbonátu skupinou $-COORa$, ve které Ra znamená alkylovou nebo benzylovou skupinu.

V případě, že se provádí kondenzace reaktivního derivátu kyseliny obecného vzorce X, potom se výhodně použije chlorid ky-

seliny, anhydrid, smíšená anhydrid nebo reaktivní ester, ve kterém esterovým zbytkem je například sukcinimido-skupina, benzotriazol-1-yllová skupina, 4-nitrofenylová skupina, 2,4-dinitrofenylová skupina, pentachlorofenylová skupina nebo ftalimido-skupina nebo nebo některý z derivátů těchto skupin.

Uvedená reakce se obvykle provádí při teplotě -40 až 40 °C v organickém rozpouštědle, jakým je chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan, dichlorethan a chloroform), ether (například tetrahydrofuran nebo dioxan), ester (například ethylacetát), amid (například dimethylacetamid nebo dimethylformamid) nebo keton (například aceton), nebo ve směsi těchto rozpouštědel, v přítomnosti akceptoru kyseliny, jakým je například dusíkatá organická báze, například pyridin, dimethylaminopyridin, N-methylmorfolin nebo trialkylamin (zejména triethylamin), nebo epoxid (například prolylenoxid). Rovněž je možné pracovat v přítomnosti kondenzačního činidla, jakým je karbodiimid (například dicyklohexylkarbodiimid nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid), N,N'-karbonyldiimidazol nebo 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin, nebo také v hydroorganickém prostředí v přítomnosti alkalického kondenzačního činidla na bázi alkalického kovu, jakým je například hydrogenuhličitan sodný, a potom případně převést získaný amid na amidin, který již byl definován výše.

Převedení amidu obecného vzorce IX na amidin, ve kterém X znamená skupinu NH, se provádí tak, že se nejdříve připraví derivát obecného vzorce XI



ve kterém R_1 , R_2 a n mají výše uvedený význam, Y znamená atom chloru, methoxy-skupinu nebo ethoxy-skupinu a Z^- znamená chloridový, tetrafluorborátový, fluorsulfonátový, trifluormethylsulfonátový, methylsulfátový nebo ethylsulfátový ion, načež se na takto získaný derivát obecného vzorce XI působí amoniakem.

Příprava derivátu obecného vzorce XI, ve kterém Y znamená atom chloru, methoxy-skupinu nebo ethoxy-skupinu, se provádí působením činidla, jakým je fosgen, oxid-chlorid fosforečný, chlorid fosforečný, thionylchlorid, oxalylchlorid, trichlormethylchlorformiát, triethyl- (nebo trimethyl-) oxoniumtetrafluorborát, methyl- (nebo ethyl-) triflát, methyl- (nebo ethyl-) fluorsulfonát nebo methyl- (nebo ethyl-) sulfát. Tato reakce se provádí v chlorovaném rozpouštědle (například dichlormethan nebo dichlorethan) nebo v aromatickém uhlovodíku (například toluen) při teplotě od 0°C do teploty zpětného toku reakční směsi. Působení amoniaku na derivát obecného vzorce XI se provádí v bezvodém organickém rozpouštědle, jakým je chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan nebo dichlorethan), ve směsi alkoholu a chlorovaného rozpouštědla, v etheru (například tetrahydrofuran), v esteru (například ethylacetát), v aromatickém rozpouštědle (například toluen) nebo ve směsi těchto rozpouštědel, při teplotě od -20°C do teploty zpětného toku reakční směsi.

Pro tuto reakci není nezbytné, aby derivát obecného vzorce XI byl předběžně izolován z reakční směsi.

Kyseliny obecného vzorce X mohou být připraveny metodami, které jsou dále popsány v příkladech provedení nebo postupy, které jsou analogické s těmito metodami.

Thiopyranopyrrolové deriváty obecného vzorce IX, ve kterých X znamená skupinu NH , mohou být rovněž získány z thiopyranopyrrolového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom, vodíku, působením sloučeniny obecného vzorce XII

ních solí s kyselinami mohou být uvedeny soli vytvořené s minerálními kyselinami (například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou nebo kyselinou fosforečnou) nebo s organickými kyselinami (například s kyselinou jantarovou, kyselinou fumarovou, kyselinou vinnou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou maleinovou, kyselinou citronovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou nebo kyselinou isethionovou nebo se substitučními deriváty těchto kyselin).

Látka P je známa tím, že se uplatňuje v některých patologických oblastech:

- 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).

Thiopyranopyrrolové deriváty obecného vzorce IX, které antagonizují účinky látky P, mohou najít použití v oblastech analgesie, astmatických zánětů, alergií, na úrovni centrální nervové soustavy, kardiovaskulárního systému, jako antispasmatika, nebo imunitního systému, nebo v oblasti stimulace lakrimální sekrece.

Ve skutečnosti tyto produkty vykazují afinitu k receptorům látky P v dávkách od 10 do 2000 nM podle techniky popsané C.M. Lee a kol., Mol.Pharmacol., 23, 563-69 (1983).

Navíc bylo prokázáno, že se jedná o antagonistující účinek látky P a to prostřednictvím různých produktů. Při testu provedeném technikou popsanou S.Rosell-em a kol., Substance P, nakl. US Von Euler and B.Pernow, Raven Press, New-York (1977), str.83-88 se studované produkty ukázaly jako aktivní při dávkách mezi 20 a 2000 nM.

Jinak lze konstatovat, že thiopyranopyrrolové deriváty podle vynálezu nevykazují toxicitu a ukázaly se být netoxické v případě, že byly podány myším subkutánně v dávce 40 mg/kg nebo perorálně v dávce 100 mg/kg.

Obzvláště zajímavé jsou následující sloučeniny:

4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol,
4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol,
4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxid,
4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol a
4,4-difenyl-1-oxid-6-terc.butyloxykarbonylperhydrothiopyrano-
/2,3-c/pyrrol,

jakož i jejich soli, jejich stereoisomerní formy a jejich směsi.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které však mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků. V těchto příkladech, pokud není uvedeno jinak, byla protonová nukleární magnetickorézonanční spektra stanovena při 250 MHz v dimethylsulfoxidu. Chemické posuny jsou vyjádřeny v ppm.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ke 4,35 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu se přidá 30 cm³ 5,7N roztoku kyseliny chlorovodíkové v bezvodém dioxanu a získaná směs se udržuje při teplotě 20 °C po dobu 30 minut. Roztok se potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa), zbytek se vyjme 150 cm³ ethanolu, načež se získaný roztok zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut a potom se zahustí k suchu. Získaný pevný podíl se promyje 50 cm³ diethyletheru, odstředí a vysuší. Získá se 3,64 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-hydrochloridu ve formě bílého pevného produktu.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm⁻¹)

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

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(DMSO-d₆, hlavní signály)

2,2-2,9(mt,4H, CH₂ v pol.2 a CH₂ v pol.3),

2,4 a 3,3 (2mt,2H,CH₂ 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-vinyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol byl připraven následujícím způsobem.

K 6,2 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c-pyrrolu v 50 cm³ 1,2-dichlorethanu se přidá 1,72 cm³ vinylchlorformiátu. Tato směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 15 minut, načež se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (0,04 mm-0,06 mm, průměr 25 cm) za použití eluční

soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10 a aplikované pod tlakem 60 kPa dusíku. Jímají se frakce o objemu 60 cm³. Frakce 5 až 16 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) a získaný zbytek se rozetře v 70 cm³ diisopropyloxiidu. Získaná suspenze se zfiltruje a pevný podíl se odstředí a vysuší. Získá se 4,35 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílého pevného podílu tajícího při teplotě 160 °C.

(4aRS,7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 12,2 g (4RS,4aSR,7aRS)-4-hydroxy-4-fenyl-6-benzylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve 180 cm³ benzenu se přidá 43,7 g chloridu zirkoničitého. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se ochladí na teplotu 20 °C a zředí 200 cm³ dichlormethanu. K získanému chladnému roztoku se přidá 150 cm³ 4N vodného roztoku hydroxiidu sodného. Získaná suspenze se zfiltruje, filtrát se dekantuje, organická fáze se promyje 200 cm³ nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný olej se chromatografuje na sloupci silikagelu (0,04 mm-0,06 mm, průměr 5,2 cm, výška 39 cm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10. Eluce se provádí pod tlakem dusíku 60 kPa a jímají se frakce o objemu 125 cm³. Frakce 19 až 32 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný olej se ponechá vykristalizovat z 200 cm³ diisopropyloxiidu a krystaly se odstředí a vysuší. Získá se 6,2 g (4aRS,7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě oranžových krystalů tajících při teplotě 130 °C.

(4RS,4aSR,7aRS)-4-hydroxy-4-fenyl-6-benzylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku fenylmagnesiumbromidu, připraveného z 19,8 cm³ brombenzenu a 4,52 g suchého hořčíku, ve 120 cm³ bezvodého diethyletheru se v průběhu 30 minut přidá roztok 21,15 g (4aRS,7aSR)-6-benzyl-4-oxoperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve 150 cm³ bezvodého diethyletheru. Reakční směs se míchá při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin a potom ještě po dobu 20 hodin při okolní teplotě. Směs, ke které bylo přidáno 200 cm³ diethyletheru, se míchá s 600 cm³ nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Vodná fáze se extrahuje 200 cm³ diethyletheru, oba sloučené etherové extrakty se dvakrát promyjí 300 cm³ nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (5,4 kPa) při teplotě 35 °C. Tímto způsobem se získá 12,2 g (4RS,4aSR,7aRS)-4-hydroxy-4-fenyl-6-benzylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě pevného bílého produktu tajícího při teplotě 137 °C.

(4aRS,7aSR)-6-benzyl-4-oxoperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 20 g dehydro-4-thiapyranonu a 54 cm³ N-butoxymethyl-N-trimethylsilylmethylbenzylaminu ve 100 cm³ bezvodého dichlormethanu se přidá 5 kapek kyseliny trifluoroctové a směs se míchá po dobu 4 hodin, přičemž se udržuje teplota 20 °C. Reakční směs se míchá s 5 g uhličitanu draselného, zfiltruje a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Olejovitý zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (0,04 mm-0,06 mm, průměr 9,2 cm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10 a potom směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 75:25. Eluce se provádí pod tlakem dusíku 60 kPa a jímají se frakce o objemu 250 cm³. Frakce 35 až 56 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 24 g (4aRS,7aSR)-6-benzyl-4-oxoperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě žlutého oleje.

Infračervené spektrum:

(roztok CCl₄, charakteristické pásy, cm⁻¹)

3090, 3070, 3025, 2925, 2850, 2800, 2730, 1710, 1600, 1585,
1495, 1475, 1450, 700.

^1H -Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl_3 , hlavní signály)

2,42(dd, $J=10$ a 7 , 1H, 1H v 7),
2,66(mt, 2H, CH_2 v 5),
3,05(mt, 1H, H v 4a),
3,1(dd, $J=10$ a $7,5$, 1H pro CH_2 v 7)
3,61(s, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$),
3,8(dt, $J=7,5$ a 7 , 1H, H v 7a),
7,15-7,35(mt, 5H aromat.).

Příklad 2

Ke 3,98 g 4,4-difenyl-1-oxid-6-terc.butyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu (směs isomerů 1RS,4aSR,7aSR a 1RS,4aRS,7aRS) se přidá 40 cm^3 směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové (37% kyselina chlorovodíková) a dioxanu (1/2 obj.) a směs se udržuje po dobu 48 hodin na teplotě 20 $^\circ\text{C}$. Roztok se zahustí k suchu při teplotě 40 $^\circ\text{C}$ za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný olej se vyjme 30 cm^3 dichlormethanu, roztok se promyje 60 cm^3 2N vodného roztoku hydroxidu sodného, vodná fáze se extrahuje 20 cm^3 dichlormethanu. Organické extrakty se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zahustí k suchu při teplotě 40 $^\circ\text{C}$ za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se vyjme diisopropyloxidem a potom zahustí k suchu při teplotě 40 $^\circ\text{C}$ za sníženého tlaku (2,7 a potom 0,13 kPa). Získají se 3,0 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílé pevné pěny.

Infračervené spektrum:

(KBr, charakteristické pásy, cm^{-1})

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

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(DMSO-d₆ + CF₃CCOD, hlavní signály)

2,26(šir.t, J=14, 1H, 1H v 3),
2,42(dd, J=10 a 9, 1H, CH₂ v 5),
2,55(šir.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.butyloxykarbonylperhydrothiopyrano-
/2,3-c/pyrrol (směs isomerů 1RS,4aSR,7aSR a 1RS,4aRS,7aRS) může
být připraven následujícím způsobem.

K roztoku (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-terc.butyloxykarbonyl-
perhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve 30 cm³ bezvodého dichlorme-
thanu, ochlazenému na teplotu 0 °C, se přidá roztok 2,3 g kysel-
liny 3-chlorperoxybenzoové (85%) ve 20 cm³ dichlormethanu. Po 1,5
hodinovém míchání při teplotě 3 °C a 1,5 hodinovém míchání při
teplotě 20 °C se reakční směs dvakrát promyje 100 cm³ nasyceného
vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom ještě 100 cm³
destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k
suchu při teplotě 35 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se
krystalizuje z ethylacetátu, načež se krystaly promyjí ethylace-
tátem a diisopropyloxidem, odstředí a vysuší za sníženého tla-
ku (2,7 kPa). Získá se 3,98 g 4,4-difenyl-1-oxid-6-terc.butyl-
oxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu (směs isomerů
1RS,4aSR,7aSR a 1RS,4aRS,7aRS) ve formě bílých krystalů, které
se použijí jako takové při následující reakci.

(4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-terc.butyloxykarbonylperhydrothio-
parano/2,3-c/pyrrol může být připraven následujícím způsobem.

K suspenzi 4,0 h (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopy-

rano/2,3-c/pyrrol-hydrochloridu a 1,70 cm³ triethylaminu v 60 cm³ bezvodého dichlormethanu se po 0,5 g porcích přidá 2,89 g di-terc.butyldikarbonátu a potom ještě 0,15 g 4-dimethylamino-pyridinu. Směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě 20 °C, načež se reakční roztok dvakrát promyje 100 cm³ vodného roztoku kyseliny citronové s pH 4 a 100 cm³ vody, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu při teplotě 35 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se ponechá vykrytalizovat z diethyletheru, krystaly se odstředí a vysuší. Získá se 4,27 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-terc.butyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě růžových krystalů tajících při teplotě 162 °C.

(1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 25 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu v 500 cm³ dichlormethanu a 100 cm³ methanolu, ochlazenému na teplotu -3 °C se v průběhu 40 minut přidá roztok 15,4 g kyseliny 3-chlorperoxybenzoové (85%) ve 400 cm³ dichlormethanu. Po 1 hodinovém míchání při teplotě -3 °C se reakční směs promyje 200 cm³ 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu draselného a potom 100 cm³ téhož roztoku, načež se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu při teplotě 40 °C a za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se ponechá vykrytalizovat z 50 cm³ ethylacetátu, krystaly se vyjmou 200 cm³ dichlormethanu a získaný roztok se promyje 75 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu. Zbytek se ponechá vykrytalizovat z 30 cm³ ethylacetátu, krystaly se promyjí ethylacetátem, odstředí a vysuší. Získá se 13,6 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 174 °C.

Příklad 3

K 7,14 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothio-

pyrano/2,3-c/pyrrolu se přidá 3,5 g kyseliny (S)-mandlové a 90 cm³ směsi acetonitrilu a vody v objemovém poměru 99:1. Po promíchání se zbylý roztok ponechá po dobu 48 hodin při okolní teplotě. Získané krystaly se odstředí, promyjí směsí acetonitrilu a vody, načež se vysuší. Tyto krystaly se vyjmou 200 cm³ směsi vroucího acetonitrilu a vody, získaný vroucí roztok se za horka zfiltruje a filtrát se ponechá po dobu 5 hodin při okolní teplotě. Krystaly se odstředí, dvakrát promyjí 10 cm³ acetonitrilu a vysuší. Získá se 1,5 g (S)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-1-oxid-perhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu.

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

Filtrát se ponechá 20 hodin při okolní teplotě, získané krystaly se odstředí, dvakrát promyjí 5 cm³ acetonitrilu a potom vysuší. Získá se 0,62 g (S)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu.

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

K 2,06 g (S)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu se přidá 40 cm³ dichlormethanu a 7,0 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá po dobu několika minut ještě po rozpuštění výchozích produktu, načež se organická fáze vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se rozmíchá ve směsi ethylacetátu a diethyletheru a pevný podíl se promyje diisopropyloxidem a vysuší. Získá se 1,14 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 192 °C.

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

Příklad 4

K 32,3 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu se přidá 15,8 g kyseliny (S)-(+)-mandlové, 750 cm³ směsi acetonitrilu a vody v objemovém poměru 99:1 a nakonec 5,0 cm³ vody. Po vychladnutí se získaný roztok ponechá

po dobu 48 hodin při okolní teplotě. Krystalická suspenze se zfiltruje, filtrát se zahustí k suchu, přičemž se jako zbytek získá pevný napěněný produkt, který se vyjme 200 cm³ vroucí směsi acetonitrilu a vody. Získaný roztok se ponechá asi 20 hodin při okolní teplotě. Vyloučené krystaly se odstředí, promyjí acetonitrilem, vysuší a potom opětovně vyjmou 200 cm³ směsi acetonitrilu a vody v objemovém poměru 98:2. Získaný roztok se ponechá po dobu asi 20 hodin při okolní teplotě. Krystaly se odstředí a vysuší. Získá se 9,4 g (S)-(+)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu.

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

K 9,2 g (S)-(+)-mandelátu (1R*,4aR*,7aR*)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu se přidá 100 cm³ dichlormethanu a 30 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá po dobu 10 minut, organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se rozetře ve směsi ethylacetátu a diisopropyloxiidu a pevný podíl se promyje diisopropyloxiidem a vysuší. Získá se 5,6 g (1R*,4aR*,7aR*)-(+)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 198 °C.

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

Příklad 5

K 0,58 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxidu se přidá 25 cm³ 5,7N roztoku kyseliny chlorovodíkové v bezvodém dioxanu, načež se směs ponechá za mírného zahřívání po dobu 30 minut. Reakční roztok se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 50 °C. Zbytek se vyjme 15 cm³ ethanolu, získaný roztok se zahřívá po dobu 30 na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se zahustí k suchu. Získaný pevný podíl se promyje ethylacetátem,

odstředí a vysuší. Získá se 0,46 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxid-hydrochloridu ve formě bílého pevného produktu.

Infračervené spektrum:

(charakteristické pásy, cm^{-1})

30,55, 3030, 2970, 2935, 2825, 2300, 1600, 1495, 1462, 1335, 1315, 1300, 1140, 1120, 770, 760, 710, 595, 505.

^1H -Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(DMSO-d_6 + CF_3CCOD , hlavní signály)

3,84(ab, 2H, CH_2 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-vinyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxid může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 0,7 (4aRS,7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxidu v 10 cm^3 1,2-dichlorethanu se přidá $0,16 \text{ cm}^3$ vinylchloroformiátu. Tato směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, načež se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 50°C . Pevný krystalický podíl se promyje diethyletherem, odstředí a potom vysuší. Získá se 0,58 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxidu ve formě bílých krystalů.

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-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

DMSO-d₆ + CF₃COOD, hlavní signály)

2,5 až 3,45 (mt, 6H, CH₂ v 5, 2 a 3),
3,8 až 4,2 (mt, 4H, CH₂ v 7, H v 4a
aH v 7a),
4,46 a 4,72 (2d šir., J=6 a J=14,
2x1H, CH=CH₂),
7,0 (dd, J=14 a 6, 1H, OCH=),
7,1 až 7,6 (mt, 10H, aromat.).

(4aRS, 7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/-
pyrrol-1,1-dioxid může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 1,3 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-thiapyranu a 1,75 cm³ N-butoxymethyl-N-trimethylsilylmethylbenzylaminu ve 12 cm³ bezvodého dichlormethanu se přidají 2 kapky kyseliny trifluoroctové a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 30 °C. Potom se znovu přidá 1,75 cm³ N-butoxymethyl-N-trimethylsilylmethylbenzylaminu a 2 kapky kyseliny trifluoroctové a získaná směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 35 °C. Tato poslední operace se opakuje ještě jednou, načež se po 1 hodinovém míchání přidá 1 g uhličitanu draselného. Suspenze se zfiltruje, filtrát se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (granulometrie 0,04-0,06 mm, průměr 3,2 cm, výška 35 cm) za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 80:20, přičemž eluce byla provedena pod tlakem dusíku 0,05 MPa a byly jímány frakce o objemu 30 cm³. Frakce 20 až 28 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 0,7 g (4aRS, 7aRS)-6-benzyl-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxidu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 186 °C.

3,4-Dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-thiapyran může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 1,47 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1-oxid-2H-thia-

pyranu v 15 cm³ bezvodého dichlormethanu se přidá roztok 1,12 g kyseliny 3-chlorperoxybenzoové (85%) v 25 cm³ bezvodého dichlormethanu. Po 20 hodinovém míchání při teplotě 20 °C se reakční směs promyje 50 cm³ 10% vodného roztoku sirnatanu sodného a potom 50 cm³ nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Krystalický zbytek se promyje diethyletherem, odstředí a vysuší za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 1,3 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-thiapyranu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 166 °C.

3,4-dihydro-4,4-difenyl-1-oxid-2H-thiapyran může být připraven následujícím způsobem.

Za použití výše uvedeného postupu se z 2,05 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-2H-thiapyranu a 1,67 g kyseliny 3-chlorperoxybenzoové (85%) získá 1,9 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1-oxid-2H-thiapyranu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 130 °C.

3,4-Dihydro-4,4-difenyl-2H-thiapyran může být připraven následujícím způsobem.

K suspenzi 2,7 g 4,4-difenyl-1-oxidtetrahydrothiapyranu ve 30 cm³ bezvodého toluenu se přidá 3,95 cm³ anhydridu kyseliny octové. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin, načež se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa a potom 0,13 kPa) při teplotě 60 °C. Olejovitý zbytek se ponechá vykrytalizovat z diisopropyloxiidu a vyloučené krystaly se odstředí a vysuší. Získá se 2,1 g 3,4-dihydro-4,4-difenyl-2H-thiapyranu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 78 °C.

4,4-Difenyl-1-oxidtetrahydrothiapyran může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 25,4 g 4,4-difenyltetrahydrothiapyranu ve 130 cm³

dichlormethanu, ochlazenému na teplotu 0 °C, se přidá v průběhu 40 minut roztok 20,3 g kyseliny 3-chlorperoxybenzoové (85%) ve 300 cm³ dichlormethanu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě 0 °C se ke směsi přidá 250 cm³ 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu draselného a směs se míchá po dobu 15 minut. Organická fáze se promyje znovu 250 cm³ roztoku hydrogenuhličitanu draselného, načež se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu (potom, co již nebyla zjištěna přítomnost peroxidů) za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 26,9 g 4,4-difenyl-1-oxidtetrahydrothiapyranu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 122 °C.

4,4-Difenyltetrahydrothiapyran může být připraven následujícím způsobem.

L suspenzi 140,8 g 3,3-difenyl-bis-1,5-methansulfonyloxypentanu ve 1400 cm³ 1-butanolu se přidá 100 g nonahydrátu sulfidu sodného. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, načež se ochladí na teplotu asi 20 °C. Ke směsi se 1000 cm³ vody, 500 cm³ ethylacetátu, 500 cm³ dichlormethanu. Po rozmíchání se organická fáze oddělí, postupně promyje 1000 cm³ vody, 500 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkové, 500 cm³ nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 1000 cm³ vody, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 60 °C. Zbytek se ponechá vykrytalizovat z ethylacetátu, krystaly se promyjí diisopropoxydem, odstředí a vysuší. Získá se 76 g 4,4-difenyltetrahydrothiapyranu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 134 °C.

3,3-Difenyl-bis-1,5-methansulfonyloxypentan může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 95 g 3,3-difenylpentan-1,5-diolu (připraveného postupem popsáným P.Eilbracht-em a kol., v Chem.Ber.118,825-839 (1985)) v 950 cm³ dichlormethanu a 113 cm³ triethylaminu, ochlazenému na teplotu -20 °C, se v průběhu 10 minut přidá roztok

62 cm³ methansulfonylchloridu ve 100 cm³ dichlormethanu. Po 2 hodinovém míchání při teplotě 20 °C se reakční směs promyje dvakrát 500 cm³ vody, načež se organická fáze vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Olejovitý zbytek se ponechá vykristalizovat z diethyletheru a krystaly se promyjí diethyletherem, odstředí a vysuší. Získá se 140 g 3,3-difenyl-bis-1,5-methansulfonyloxypentanu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 99 °C.

Jestliže se postupuje podle způsobem podle následujících příkladů, potom mohou sloučeniny podle vynálezu vést k derivátům thiopyranopyrrolu obecného vzorce IX.

Aplikační příklad 1

K roztoku 1,16 g kyseliny 2-dimethylaminofenylacetové ve 20 cm³ bezvodého dichlormethanu se přidá 1,18 g N,N'-karbonyldiimidazolu. Směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 5 °C, načež se k ní přidají 2,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-hydrochloridu a 1,83 cm³ triethylaminu ve 20 cm³ dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 20 °C, načež se dvakrát promyje 50 cm³ vody a vysuší nad síranem hořečnatým. Roztok se zfiltruje a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný olej se chromatografuje na sloupci silikagelu (0,04 mm-0,06 mm, průměr 2,8 cm, výška 26 cm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 60:40, přičemž se eluce provádí pod tlakem dusíku 0,06 MPa a jímají se frakce o objemu 60 cm³. Frakce 6 až 20 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) a zbytek se ponechá vykristalizovat ze směsi acetonitrilu a diisopropyloxydu. Krystaly se odstředí a vysuší. Získá se 2,16 g (4aRS,7aRS)-6-/(2-dimethylaminofenyl)acetyl/-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 163 °C.

Aplikační příklad 2

Postupuje se stejně jako v aplikačním příkladu 1, přičemž se z 1,85 g hydrochloridu kyseliny /2-(pyrrolidin-1)fenyl/octové a 2,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolhydrochloridu získá 0,90 g (4aRS,7aRS)-6-//2-(pyrrolidin-1)fenyl/acetyl/-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 166 °C.

Aplikační příklad 3

K roztoku 2,63 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolhydrochloridu a 2,42 cm³ triethylaminu ve 25 cm³ dichlormethanu, ochlazenému na teplotu 0 °C, se v průběhu 5 minut přidá roztok 1,15 cm³ fenylacetylchloridu ve 25 cm³ dichlormethanu. Po jednodinovém míchání při teplotě 0 °C a dalším jednodinovým míchání při teplotě 20 °C se přidá 20 cm³ dichlormethanu. Reakční směs se dvakrát promyje 100 cm³ destilované vody a vysuší nad síranem hořečnatým, načež se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný olej se chromatografuje na sloupci silikagelu (0,04-0,06 mm, průměr 3,5 cm, výška 26 cm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 80:20, přičemž se eluce provádí pod tlakem dusíku 0,04 MPa a jímají se frakce o objemu 125 cm³. Frakce 19 až 26 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 0,87 g (4aRS,7aRS)-6-fenylacetyl-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 210 °C.

Aplikační příklad 4

K roztoku 0,92 g kyseliny 2-hydroxyfenyloctové ve 30 cm³ bezvodého dichlormethanu se přidá 0,58 cm³ ethylchlorformiátu. Po 15 minutovém míchání při teplotě 20 °C se směs ochladí na teplotu -15 °C a k takto ochlazené směsi se přidá 0,85 cm³ triethylaminu. Po 2 hodinách míchání při teplotě -15 °C se v prů-

běhu 20 minut přidá suspenze 2 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-hydrochloridu a 1,70 cm³ triethylaminu ve 30 cm³ dichlormethanu. Po 20 hodinovém míchání při teplotě 20 °C se reakční směs promyje 50 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkové, 50 cm³ nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se ponechá vykrytalizovat z 20 cm³ dichlormethanu, krystaly se promyjí diisopropyloxidem, odstředí a vysuší za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 1,02 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-/(2-hydroxyfenyl)acetyl/perhydrothiopyrano/2,3-c/-pyrrolu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 248 °C.

Aplikační příklad 5

K roztoku 1,16 g kyseliny 2-methoxyfenyloctové ve 20 cm³ bezvodého dichlormethanu, ochlazenému na teplotu 0 °C, se přidá 1,13 g N,N'-karbonyldiimidazolu. Směs se míchá po dobu 40 minut při teplotě 0 °C, načež se přidá roztok 2,15 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-hydrochloridu a 0,9 cm³ triethylaminu ve 20 cm³ dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C, načež se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný pevný podíl se promyje 30 cm³ diethyletheru, 30 cm³ diisopropyloxidu, načež se vysuší za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 2,66 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-/(2-methoxyfenyl)acetyl/perhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě pevného bílého produktu tajícího při teplotě 172 °C.

Aplikační příklad 6

Směs forem (4aR,7aR) a (4aS,7aS) 6-/2-(2-methoxyfenyl)-(S)-propionyl/-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu může být připravena za použití postupu popsaného v příkladu 5, přičemž se vychází z 0,89 g kyseliny 2-(2-methoxyfenyl)-(S)-propionové

a (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-hydrochloridu. Získá se 1,46 g směsi forem (4aR,7aR) a (4aS,7aS) 6-/2-(2-methoxyfenyl)-(S)-propionyl/-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílého pevného napěněného produktu.

První forma:

Infračervené spektrum:

(charakteristické pásy, cm^{-1})

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

^1H -Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(DMSO- d_6 + CF_3COOD , při okolní teplotě, pozoruje se směs obou rotamerů, charakteristické signály)

1,15 a 1,20 (2d, $J=7,5$, 3H, 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 -Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(DMSO- d_6 + CF_3COOD , při okolní teplotě, pozoruje se směs obou rotamerů, charakteristické signály)

1,1 a 1,18 (2d, $J=7,5$, 3H, CH_3),
2,1-2,35 (mt, 2H, CH_2 v 3),
2,35-3,10 (mt, 3H, CH_2 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-methoxyfenyl)propionová může být získána následujícím způsobem.

Kyselina (S)-2-(2-methoxyfenyl)propionová může být připravena postupem, který je analogický s metodou popsanou D.A. Evans-em a kol. v Tetrahedron,44,5525 (1988) a který je dále popsán.

K roztoku 4,1 g (4S,5S)-4-methyl-5-fenyl-3-/2-(2-methoxyfenyl)-S)-propionyl/-2-oxazolidinonu v 60 cm³ tetrahydrofuranu a 30 cm³ vody, ochlazenému na teplotu 5 °C, se přidá 1,52 g hydroxidu lithného. Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin při uvedené teplotě, načež se k ní po ohřátí na okolní teplotu přidá ethylacetát, směs se dekantuje a vodná fáze se okyselí vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (1N), extrahuje ethylacetátem, načež se organická fáze vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný pevný podíl se rekrystalizuje z hexanu a krystaly se odstředí a vysuší. Získá se 0,4 g kyseliny (S)-2-(2-methoxyfenyl)propionové ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 102 °C.

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

(4S,5S)-4-methyl-5-fenyl-3-/2-(2-methoxyfenyl)-S)-propionyl/-2-oxazolidinon může být získán následujícím způsobem.

K roztoku 10 g (4S,5S)-4-methyl-5-fenyl-3-/2-(2-methoxyfenyl)acetyl/-2-oxazolidinonu ve 150 cm³ tetrahydrofuranu se přidá 19,1 g 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu sodného. Uvedený roztok byl před tímto přídatkem ochlazen na teplotu -50 °C. Směs se míchá při uvedené teplotě po dobu 45 minut, načež se k ní přidá 7,72 cm³ methyljodidu. Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě, načež se zředí ethylacetátem, promyje 50 cm³

vody a potom 50 cm³ nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zbytek se ponechá vykristalizovat z isopropyloxydu, odstředí a vysuší. Získá se 4,2 g (4S,5S)-4-methyl-5-fenyl-3-(2-methoxyfenyl)-(S)-propionyl-2-oxazolidinonu ve formě pevného bílého produktu.

(4S,5S)-4-methyl-5-fenyl-3-(2-methoxyfenylacetyl)-2-oxazolidinon může být získán následujícím způsobem.

K suspenzi 1,89 g hydridu sodného (80% disperze ve vazelině) ve 200 cm³ bezvodého tetrahydrofuranu se při okolní teplotě přidá 9,38 g kyseliny 2-methoxyfenyloctové. Tato suspenze se ochladí na teplotu -30 °C, načež se k ní přidá 7,77 cm³ pivallylchloridu a potom konečně roztok získaný přidáním roztoku 35,27 cm³ 1,6 M butyllithia v hexanu k roztoku (ochlazenému na teplotu -78 °C) 10 g (4S,5S)-4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinonu ve 200 cm³ bezvodého tetrahydrofuranu a ochlazený na teplotu -78 °C. Reakční směs se míchá po dobu 45 minut při teplotě -30 °C, načež se k ní po ohřátí na okolní teplotu přidá 200 cm³ nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a potom ještě 500 cm³ ethylacetátu. Po dekantaci se organická fáze promyje dvakrát 100 cm³ vody a potom ještě dvakrát 100 cm³ nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (granulometrie 0,04-0,06 mm, průměr 4,8 cm, výška 36 cm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru nejdříve 85:15 a potom 80:20, přičemž se eluce provádí pod tlakem dusíku a jímají se frakce o objemu 50 cm³. Frakce 14 až 31 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 13,6 g (4S,5S)-4-methyl-5-fenyl-3-(2-methoxyfenylacetyl)-2-oxazolidinonu ve formě žlutého oleje.

Aplikační příklad 7

Postupuje se stejně jako v následujícím příkladu 8, přičemž se z 1,82 g (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu a 1,39 g kyseliny /((3-dimethylamino-2-propoxy)fenyl/octové získá 0,3 g (1RS,4aRS,7aRS)-6-//((3-dimethylamino-2-propoxy)fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 150 °C.

Aplikační příklad 8

K roztoku 1,06 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu a 0,81 g kyseliny 2-/(3-dimethylamino-2-propoxy)fenyl/octové v 60 cm³ bezvodého dichlormethanu, ochlazenému na teplotu 0 °C, se přidá 0,03 g hydrátu hydroxybenzotriazolu a potom 0,77 g 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodimidu. Po dvou hodinách míchání při teplotě 0 °C a potom ještě po 20 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs promyje 20 cm³ vody, načež se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (granulometrie 0,04-0,06 mm, průměr 2,4 cm, výška 35 cm) za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu, kyseliny octové a vody v objemovém poměru 60:10:10, přičemž se eluce provádí pod tlakem dusíku 0,06 MPa a jímají se frakce o objemu 50 cm³. Frakce 8 až 19 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se vyjme 60 cm³ dichlormethanu, roztok se promyje 20 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu. Získaný pevný podíl se rekrystalizuje ze směsi ethylacetátu a diethyletheru a získané krystaly se promyjí diisopropyloxidem, odstředí a vysuší. Získá se 0,99 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-6-/2-/(3-dimethylamino-2-propoxy)fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 120 °C.

Aplikační příklad 9

K roztoku (1RS,4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu a 0,68 g kyseliny //3-(pyrrolidinyl-1)-2-propoxy/fenyl/octové v 25 cm³ bezvodého dichlormethanu, ochlazenému na teplotu 5 °C, se přidá 0,03 g hydrátu hydroxybenzotriazolu a potom roztok 0,5 g 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu ve 20 cm³ bezvodého dichlormethanu. Po 2 hodinovém míchání při teplotě 5 °C a po 20 hodinách při teplotě 20 °C, se reakční směs dvakrát promyje 50 cm³ destilované vody a vysuší nad síranem sodným, načež se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (granulometrie 0,04-0,06 mm, průměr 2,4 cm, výška 32 cm) za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu, kyseliny octové a vody v objemovém poměru 80:20:20, přičemž se eluce provádí za tlaku dusíku 0,08 MPa a jímají se frakce o objemu 25 cm³. Frakce 21 až 50 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se ponechá vykristalizovat z 8 cm³ ethylacetátu, načež se získané krystaly promyjí ethylacetátem a diisopropyloxidem a vysuší. Získá se 0,45 g (1RS,4aRS,7aRS)-6///3-(pyrrolidinyl-1)-2-propoxy/fenyl/acetyl/-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě béžových krystalů tajících při teplotě 126 °C.

Aplikační příklad 10

K roztoku 1,43 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu a 0,83 g kyseliny (S)-2-(2-methoxyfenyl)propionové ve 100 cm³ bezvodého dichlormethanu se přidá 0,06 g hydrátu hydroxybenzotriazolu a 0,01 g 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu a to po předběžném ochlazení výše uvedeného roztoku na teplotu 0 °C. Po 2 hodinovém míchání při teplotě 0 °C a 2 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs promyje 50 cm³ vody a potom vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se ponechá vykristalizovat z acetonitrilu a vyloučené krystaly se

několikrát promyje diethyletherem a vysuší. Získá se 1,56 g (1R*,4aR*,7aR*)-(-)-6-/2-(2-methoxyfenyl-(S)-propionyl/-4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 170 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -316$ °C (c = 0,50, kyselina octová).

Aplikační příklad 11

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se z 0,49 g kyseliny 2-dimethylaminofenyloctové, 0,50 g N,N'-karbonyldiimidazolu, 0,70 cm³ triethylaminu a 1,0 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxid-hydrochloridu získá 0,55 g (4aRS,7aRS)-6-/(2-dimethylaminofenyl)/-4,4-perhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxidu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 226 °C.

Aplikační příklad 12

K suspenzi 0,46 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxid-hydrochloridu v 10 cm³ dichlormethanu, ochlazené na teplotu 0 °C, se přidá 0,35 cm³ triethylaminu a roztok 0,17 cm³ fenylacetylchloridu v 5 cm³ dichlormethanu. Po 1 hodinovém míchání při teplotě 0 °C a potom ještě po jedné hodině při teplotě 20 °C se reakční směs zředí 10 cm³ dichlormethanu, dvakrát promyje 30 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku. Získaný olej se ponechá vykristalizovat ve 30 cm³ diethyletheru, krystaly se odstředí a vysuší. Získá se 0,50 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenyl-6-fenylacetylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxidu ve formě bílých krystalů.

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-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(DMSO-d₆ + CF₃CCOD, hlavní signály, při okolní teplotě se pozoruje směr obou rotamerů)

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.).

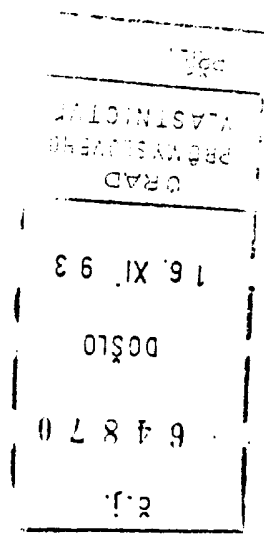
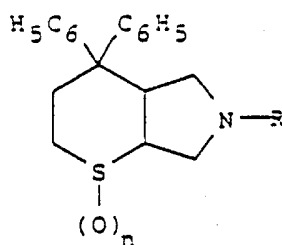
Aplikační příklad 13

K suspenzi 1,5 g (4aRS,7aRS)-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxid-hydrochloridu a 0,95 g 1-ethoxy-1-imino-2-(2-methoxyfenyl)ethyl-hydrochloridu v 15 cm³ 1,2-dichlor-ethanu se po kapkách přidá 1,16 cm³ triethylaminu. Po 20 hodinovém míchání při teplotě 20 °C se ke směsi přidá 30 cm³ dichlor-methanu, načež se směs postupně promyje 100 cm³ vody a 100 cm³ 5% vodného roztoku uhličitanu draselného. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbytek se ponechá vykrytalizovat ze směsi acetonitrilu a diisopropyloxydu. Krystaly se promyjí acetonitrilem a potom diisopropyloxydem, odstředí a vysuší. Získá se 0,83 g (4aRS,7aRS)-1-imino-2-(2-methoxyfenyl)-6-ethyl-4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxidu ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 240 °C.

J. P. Kuleš

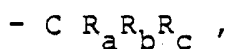
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nový thiopyranopyrrolový derivát obecného vzorce



ve kterém

R znamená atom vodíku, allylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_a a R_b znamenají atom vodíku nebo fenylovou skupinu, která je případně substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkyloxy-skupinou nebo nitro-skupinou, a

R_c má stejné významy jako R_a a R_b nebo znamená alkylovou skupinu nebo alkyloxyalkylovou skupinu, přičemž alespoň jeden z R_a, R_b a R_c znamená substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu, a

n znamená celé číslo od 0 do 2,

přičemž výše uvedené alkylové skupiny obsahují 1 až 4 uhlíkové atomy v přímém nebo rozvětveném uhlíkovém řetězci,

jakož i jeho stereoisomerní formy a jeho soli, pokud existují.

2. Thiopyranopyrrolový derivát podle nároku 1 tvořený 4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolem a jeho solemi ve formě stereoisomerů nebo jejich směsí.

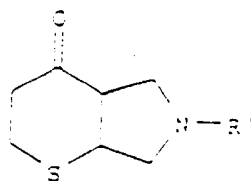
3. Thiopyranopyrrolový derivát podle nároku 1 tvořený 4,4-difenyl-1-oxidperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolem a jeho solemi ve formě stereoisomerů nebo jejich směsí.

4. Thiopyranopyrrolový derivát podle nároku 1 tvořený 4,4-difenylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrol-1,1-dioxidem a jeho solemi ve formě stereoisomerů a jejich směsí.

5. Thiopyranopyrrolový derivát podle nároku 1 tvořený 4,4-difenyl-6-vinyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/pyrrolem ve formě stereoisomerů a jejich směsí.

6. Thiopyranopyrrolový derivát podle nároku 1 tvořený 4,4-difenyl-1-oxid-6-terc.butyloxykarbonylperhydrothiopyrano/2,3-c/-pyrrolem ve formě stereoisomerů nebo jejich směsí.

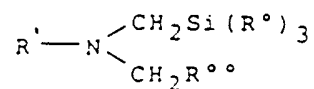
7. Způsob přípravy nového derivátu thiopyranopyrrolu podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se na derivát obecného vzorce



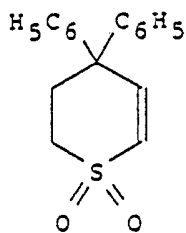
ve kterém R' má stejný význam jako R v nároku 1 s výjimkou atomu vodíku, postupně působí fenylmagnesiumhalogenidem a potom benzenem v přítomnosti chloridu zirkoničitého, načež se případně odstraní ochranná skupina R' v případě, že má být získán derivát, ve kterém R znamená atom vodíku, nebo/a se se případně získaný derivát oxiduje za vzniku thiopyranopyrrolového derivátu, ve kterém n znamená 1 nebo 2, načež se případně rozdělí stereoisomery a získaný derivát se případně převede na sůl, pokud takové stereoisomery a soli existují.

8. Způsob přípravy thiopyranopyrrolového derivátu podle nároku 1, ve kterém n znamená 1 nebo 2, v y z n a č e n ý t í m, že se oxiduje thiopyranopyrrolový derivát podle nároku 1, ve kterém n znamená 0 a jehož aminová funkce je případně předběžně chráněna ochrannou skupinou, za použití některé z metod, které jsou známé pro oxidaci sulfidů na sulfoxidy nebo sulfony a které nežádoucím způsobem nepůsobí na zbytek molekuly, načež se případně v případě, že má být připraven derivát, ve kterém R znamená atom vodíku, odstraní ochranná skupina, případně se rozdělí stereoisomery a získaný derivát se případně převede na sůl, pokud takové stereoisomery a soli existují.

9. Způsob přípravy thiopyranopyrrolového derivátu podle nároku 1, ve kterém n znamená 2, v y z n a č e n ý t í m, že se provede cykloadiční reakce silylovaného derivátu obecného vzorce

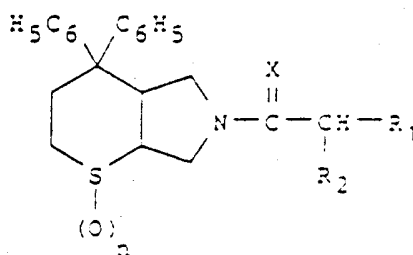


ve kterém R' má výše uvedený význam, (R^o)₃ znamená alkylové skupiny nebo alkylové a fenylové skupiny a R^{oo} znamená alkyloxy-skupinu, kyano-skupinu nebo fenylothio-skupinu, s 3,4-dihydro-4,4-difenyl-1,1-dioxid-2H-thiapyranem obecného vzorce



načež se případně odstraní ochranná skupina R' v případě, že má být připraven thiopyranopyrrolový derivát podle nároku 1, ve kterém R znamená atom vodíku, načež se případně rozdělí stereoisomery a získaný derivát se případně převede na sůl, pokud takové stereoisomery a soli existují.

10. Použití derivátu podle nároku 1 pro přípravu thiopyranopyrrolového derivátu obecného vzorce



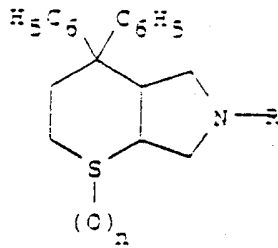
ve kterém

- n znamená celé číslo od 0 do 2,
- X znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,
- R₁ znamená fenylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, alkylovou skupinu, která může být případně substituována atomy halogenů nebo amino-skupinami, alkylamino-skupinami nebo dialkylaminoskupinami, alkyloxy- nebo alkylthio-skupinu, která může být případně substituována hydroxy-skupinami, amino-, alkyl-amino- nebo dialkylamino-skupinami, které mohou být zase případně substituované fenylovou skupinou, hydroxy-skupinou nebo amino-skupinou, nebo dialkylamino-skupinami, jejichž alkylové zbytky tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-členný heterocykl, který může obsahovat další heteroatom zvolený z množiny zahrnující atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku a který je případně substituován alkylovou skupinou, hydroxy-skupinou nebo hydroxyalkylovou skupinou, nebo substituovanou amino-, alkylamino- nebo dialkylamino-skupinami, jejichž alkylové zbytky mohou tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, výše definovaný heterocykl, nebo znamená cyklohexandienylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou, mono- nebo polycyklickou heterocyklylovou skupinu obsahující 5 až 9 uhlíkových atomů a jeden nebo několik heteroatomů zvolených z množiny zahrnující atom kyslíku, atom dusíku a atom síry, a
- R₂ znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo hydroxy-skupinu, alkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkyl-aminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, alkyloxy-skupinu, alkylthio-skupinu, acyloxy-skupinu, karboxylovou skupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, dialkylaminoalkyloxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, amino-skupinu, acylamino-skupinu nebo alkyloxykarbonylamino-skupinu,

příčemž výše uvedené alkylové a acylové skupiny jsou přímými nebo rozvětvenými skupinami, které obsahují 1 až 4 uhlíkové atomy, ve formě stereoisomerů nebo jejich směsí, jakož i solí, pokud existují.

Zastupuje:
J. S. Čelák

Vzorec pro anotaci (I)



(I)

PRIL.
VLASTNOSTI
PRŮMYŠLOVÉHO
URAD
16. XI. 92
00310
6 4 2 0
8.1.

Handwritten signature or initials.