



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

259645
(11) (B1)

[22] Přihlášeno 13 04 87
[21] (PV 2621-87.Z)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 409/04
C 07 D 335/02

[40] Zveřejněno 15 02 88

[45] Vydáno 15 03 89

[75]

Autor vynálezu

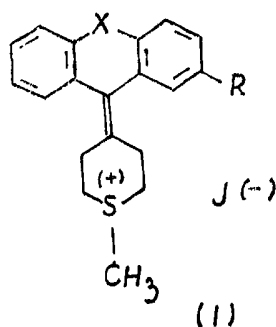
POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54) Tricyklické 4-substituované 1-methyltetrahydrothiopyraniumjodidy

1

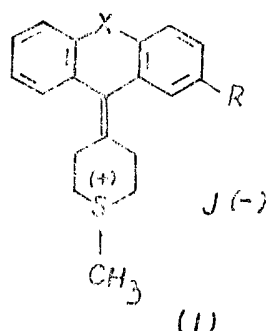
2

Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem jsou tricyklické 4-substituované 1-methyltetrahydrothiopyraniumjodidy obecného vzorce I



ve kterém —X— značí —S—, —CH₂CH₂— nebo —CH₂S— a R značí atom vodíku nebo methyl. Látky podle řešení jsou antihistaminika prostá centrálně tlumivého působení, použitelná v terapii alergických onemocnění. Jsou přístupné z příslušných tricyklických ketonů reakcemi s 4-tetrahydrothiopyranymagnesiumbromidem, následující kyselou katalyzovanou dehydratací a konečně adicí methyljodidu.

Vynález se týká tricyklických 4-substituovaných 1-methyltetrahydrothiopyraniumjodidů obecného vzorce I



ve kterém —X— značí —S—, —CH₂CH₂— nebo —CH₂S— a R značí atom vodíku nebo methyl.

Látky podle vynálezu představují nový typ antihistaminově účinných léčiv použitelných při alergických chorobách. Skutečnost, že jde o sulfoniové soli (spadající do širší skupiny tzv. oniových solí), podmiňuje jejich neschopnost pronikat hematoencefalickou bariérou do mozku, z čehož vyplývá znemožnění centrálně tlumivého působení, které je běžným a nejnepříjemnějším vedlejším účinkem naprosté většiny známých a v terapii používaných antihistaminových léčiv. Naproti tomu jejich periferní antihistaminové efekty, hodnocené na morčatech při orálním podání zejména testem chránění před bronchospasmem, vyvolávaný inhalací histaminového aerosolu (uváděná PD₅₀ je střední ochranná dávka), jsou plně vyvinuty. Méně typické je jejich působení vůči letálnímu efektu histaminu u morčat. Zčásti mají výraznou periferní anticholinergickou aktivitu projevující se prevencí letálního acetylcholinu (240 mg/kg s. c.) u morčat. Jejich akutní toxicita při orálním podání u myši je velmi nízká, protože dávky 500 mg/kg nepůsobily ani v jednom případě letálně; jediným toxickým projevem byl slabý útlum, který však během 1 až 2 hodin po podání vymizel. Nyní konkrétně k jednotlivým látkám podle vynálezu (vesměs orální podání):

1-Methyl-4-(9-thioxanthyliden)tetrahydrothiopyraniumjodid vykazuje v testu histaminového aerosolu PD₅₀ = 10 mg/kg. V téže dávce chrání 25 % zvířat před letálním efektem histaminu v tzv. detoxikačním testu. V prevenci letálního působení acetylcholinu chrání v orální dávce 10 mg/kg více než 50 % zvířat, což je hodnoceno jako výrazný protektivní účinek (anticholinergický).

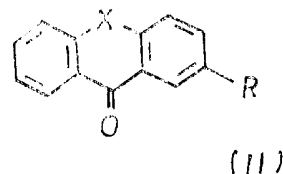
4-[10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden]-1-methyltetrahydrothiopyra-

niumjodid je v testu histaminového aerosolu účinnější než předešlá látka; PD₅₀ = 1,8 mg/kg. Podobně jako předešlá látka, v dávce 10 mg/kg chrání 25 % zvířat před letálním působením histaminu při standardním provedení. Má výrazný anticholinergický účinek v prevenci letálního působení acetylcholinu; orální dávka 10 mg/kg chrání více než 50 % zvířat.

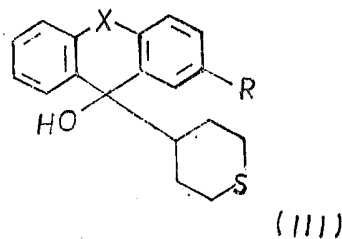
4-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)-1-methyltetrahydrothiopyraniumjodid je v testu histaminového aerosolu nejúčinnější látkou celé řady; PD₅₀ = 1,1 mg/kg.

1-Methyl-4-(2-methyl-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)tetrahydrothiopyraniumjodid prokázal rovněž antihistaminovou účinnost v testu histaminového aerosolu u morčat; PD₅₀ = 4,9 mg/kg.

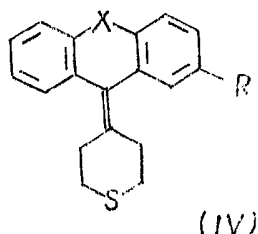
Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou přístupné například syntetickým postupem, který je popsán v příkladech. Vychází se při něm ze známých ketonů obecného vzorce II



ve kterém X a R značí totéž jako ve vzorci I. Odkazy na literaturu, popisující přípravu těchto ketonů, jsou uvedeny v příkladech. Z druhé strany je nutné připravit z 4-bromtetrahydrothiopyranu (Fehnel E. A., Lackey P. A.: J. Am. Chem. Soc. **73**, 2473, 1951) reakcí s hořčíkem ve směsi tetrahydrofuranu a etheru Grignardovo činidlo. Prvním stupněm syntézy je potom reakce ketonů obecného vzorce II s připraveným 4-tetrahydrothiopyranylmagnesiumbromidem. Produkty jsou sekundární alkoholy obecného vzorce III



ve kterém X a R značí opět totéž jako ve vzorci I. Dalším stupněm je kysele katalyzovaná dehydratace těchto alkoholů, provedená například působením thionylchloridu v dichlormethanu za přítomnosti pyridinu nebo působením acetylchloridu ve vroucím chloroformu. Produkty tohoto druhého stupně jsou nenasycené sulfidy obecného vzorce IV.



ve kterém X a R značí opět totéž jako ve vzorci I. Poslední stupeň je reakce látek obecného vzorce IV s methyljodidem, provedená obvykle ve směsi benzenu a nitromethanu při teplotě místnosti za použití velkého přebytku methyljodidu. Touto reakcí resultují krystalické sulfoniumjodidy obecného vzorce I.

Všechny látky obecných vzorců I a IV jsou krystalické. K jejich izolaci a získání v čistém stavu je často nutné použít chromatografii na silikagelu. Všechny látky ve vynálezu popsané jsou nové; jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami. Další podrobnosti provedení jejich přípravy jsou uvedeny v příkladech, které jsou pouze ilustrací možností vynálezu a není jejich účelem rozsah vynálezu limitovat na uvedené možnosti.

Příklad 1

1-Methyl-4-(9-thioxanthyliden)-tetrahydrothiopyraniumjodid

Reakcí 46,8 g 4-bromtetrahydrothiopyranu s 19,1 g hořčíku ve směsi 90 ml etheru a 35 ml tetrahydrofuranu se připraví Grignardovo činidlo. Hořčík se aktivuje promytím chloroformem a potom zrnkem jodu. Reakce se počíná s přibližně 10 % bromderivátu za iniciace několika kapkami 1,2-dibromethanu. Reakce potom probíhá bez zahřívání (var pod zpětným chladičem) a hlavní část bromderivátu se přidává po kapkách během 1 hodiny. Směs se míchá bez zahřívání ještě 20 minut a potom se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem pro dokončení tvorby činidla. Zředí se potom 250 ml tetrahydrofuranu, ochladí se na 8° Celsia a za míchání se během 20 minut (teplota 5 až 10 °C) po dávkách přidá celkem 27,7 g thioxanthonu [Ziegler J. H.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. **23**, 2469, 1890]. Směs se

udržuje ještě 2 hodiny při 5 až 10 °C, ponechá se přes noc při teplotě místnosti a nakonec se vaří 15 minut pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vlije do směsi 100 g chloridu amonného, 250 ml vody, 400 g ledu a 250 ml benzenu. Nezaagovaný hořčík se odfiltruje a filtrát se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zahřeje se 40 ml vroucího benzenu a směs se ponechá krystalovat dvoudenním stáním. Odsátím se získá 24 g nehomogenního produktu, který se rozpustí v 300 mililitrech vroucího benzenu. Filtrací se odstraní malý podíl nerozpustné látky, filtrát se odpaří na objem 150 ml a ponechá krystalovat stáním přes noc. Filtrací se získá prvních 7,5 g prakticky čistého 9-(4-tetrahydrothiopyran-yl)thioxanthen-9-olu, t. t. 157 až 161 °C. Spojené matečné louhy se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci 250 g silikagelu. Elucí směsí benzenu a petroletheru se odstraní méně polární znečištění a regeneruje se 7,8 g výchozího thioxanthonu. Elucí samotným benzenem se potom získá dalších 14,0 g žádaného terciárního alkoholu; celkový výtěžek je tedy 21,5 gramu (73 % na konverzi). Krystalizace surového produktu z benzenu vede k čisté látce tající při 185 až 187 °C. Krystalizace z benzenu může vést též k 3:1 solvátu s benzenem, který taje při 166 až 168 °C.

Směs 13,6 g předešlé látky, 85 ml chloroformu a 10,2 g acetylchloridu se míchá a vaří 2,5 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozloží 10 ml vody, zalkalizuje se 50 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Zpracováním extraktu se získá 13,2 g surového 4-(9-thioxanthyliden)tetrahydrothiopyranu, který se rozpustí ve 100 ml benzenu a roztok se zfiltruje přes kolonu 60 g silikagelu. Kolona se promyje 200 ml benzenu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku; 8,6 g (66 %) 6:1 solvátu jmenované látky s benzenem, t. t. 170 až 171 °C (benzen).

Směs 4,7 g předešlé látky, 3 ml benzenu, 56 ml nitromethanu a 22,5 g methyljodidu se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 3 dnů. Vyloučený krystalický 1-methyl-4-(9-thioxanthyliden)tetrahydrothiopyraniumjodid se odsaje, promyje se benzenem a vysuší se ve vakuu; 5,7 g (82 %), t. t. 175 až 178 °C.

Příklad 2

4-(10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-methyltetrahydrothiopyraniumjodid

Grignardovo činidlo se připraví z 10,9 g hořčíku a 26,7 g bromtetrahydrothiopyranu v 50 ml etheru a 30 ml tetrahydrofuranu a

zředí se 100 ml tetrahydrofuranu. Za míchání se potom během 45 minut přikape při teplotě 3 až 5 °C roztok 17,3 g 10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyklohepten-5-onu [Mychajlyszyn V., Protiva M.: Collect. Czech. Chem. Commun. **24**, 3955, **1959**] v 80 ml tetrahydrofuranu. Směs se zpracuje podobně jako v 1. příkladu. Surový produkt (29,8 g) se chromatografuje na 400 g silikagelu. Směsí benzenu a petroletheru se vymyjí méně polární komponenty a benzenem se eluuje 17,6 g (68 %) 5-(4-tetrahydrothiopyranyl)-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyklohepten-5-olu. Analyticky čistá látka se získá rechromatografií vzorku na neutrálním kyslíčnicku hlinitém (aktivita II) a potom krystalizací ze směsi benzenu a hexanu, t. t. 169 až 170 °C.

Roztok 8,5 g předešlé látky a 14,6 g pyridinu ve 130 ml dichlormethanu se přikape během 80 minut k míchanému roztoku 7,3 g thionylchloridu ve 40 ml dichlormethanu při 0 °C až -5 °C. Směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a za míchání a chlazení se rozloží roztokem 30 g kyseliny vinné ve 150 ml vody, který se přidá během 10 minut. Směs se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje 2% roztokem hydroxidu draselného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek (9,4 g) se chromatografuje na sloupci 130 g silikagelu. Elucí směsí 20 % benzenu a 80 % petroletheru se v prvních frakcích získá 4,2 g (53 %) žádaného 4-(10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)tetrahydrothiopyranu, t. t. 129 až 131 °C (hexan).

Reakcí předešlé látky s přebytným methyljodidem ve směsi benzenu a nitromethanu, provedenou podobně jako v příkladu 1, se získá v 90% výtěžku žádaný 4-(10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-methyltetrahydrothiopyraniumjodid, t. t. 158 až 161 °C (benzen-nitromethan).

Příklad 3

4-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)-1-methyltetrahydrothiopyraniumjodid

Grignardovo činidlo se připraví z 3,65 g hořčíku a 9,0 g 4-bromtetrahydrothiopyranu ve směsi 25 ml etheru a 25 ml tetrahydrofuranu; přivede se k reakci s roztokem 5,65 g dibenzo[b,e]thiepin-11(6H)-onu [Rajšner R., Protiva M.: Česk. Farm. **11**, 404, **1962**] ve 25 ml tetrahydrofuranu a zpracuje se podobně jako v předchozích příkladech. Chromatografií surového produktu (11 g) na 200 g silikagelu při eluci benzenem se v prvních frakcích odstraní méně polární podíly a potom se získá 5,0 g (61 %) surového 11-(4-tetrahydrothiopyranyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-olu, který je v tomto stavu použitelný

do další reakce. Vzorek lze vyčistit opakovanou krystalizací ze směsi benzenu a hexanu, t. t. 150 až 155 °C.

Roztok 5,3 g surové předešlé látky a 8,7 g pyridinu v 70 ml dichlormethanu se během 30 min. přikape k míchanému roztoku 4,3 g thionylchloridu ve 25 ml dichlormethanu při -5 až 0 °C. Směs se potom při této teplotě míchá ještě 2 hodiny, za chlazení se rozloží pomalým přidáním 75 ml 3% kyseliny chlorovodíkové, vodná vrstva se oddělí, organická fáze se promyje 2% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek (6,5 g) se chromatografuje na koloně 80 g silikagelu. Směsí 75 % benzenu a 25 % petroletheru se v prvních frakcích eluuje 4,2 g (84 %) 4-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)tetrahydrothiopyranu, který v čistém stavu taje při 194 až 196 °C (cyklohexan).

Jako v předešlých příkladech se reakcí právě uvedeného sulfidu s přebytným methyljodidem ve směsi benzenu a nitromethanu získá v 93% výtěžku žádaný 4-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)-1-methyltetrahydrothiopyraniumjodid, t. t. 194 až 196 °C za rozkladu.

Příklad 4

1-Methyl-4-(2-methyl-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)tetrahydrothiopyraniumjodid

Podobně jako v předešlých příkladech se připraví Grignardovo činidlo z 15,5 g hořčíku a 38,0 g 4-bromtetrahydrothiopyranu ve směsi 70 ml etheru a 30 ml tetrahydrofuranu, zředí se 160 ml tetrahydrofuranu a podrobí se působení roztoku 25,5 g 2-methyldibenzo[b,e]thiepin-11(6H)-onu [Rajšner M. et al.: Česk. Farm. **11**, 451, **1962**] ve 100 ml tetrahydrofuranu. Zpracování poskytuje 50 g směsi, která se chromatografuje na 500 g silikagelu. Směsí benzenu a petroletheru se odstraní méně polární příměsi a samotným benzenem se eluuje 13,8 g (38 procent) žádaného 11-(4-tetrahydrothiopyranyl)-2-methyl-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-olu, který se bez dalšího čištění použije do další reakce. Vzorek lze vyčistit opakovanou krystalizací z benzenu, t. t. 182 až 183 °C.

Předešlý surový produkt (11,1 g) se dehydratuje podobně jako v předešlých případech působením 8,7 g thionylchloridu ve 200 ml dichlormethanu za přítomnosti 17,3 gramu pyridinu. Podobným zpracováním se získá 12,2 g surového produktu, který se chromatografuje na koloně 110 g silikagelu. Benzenem se eluuje v prvních frakcích 8,4 gramu (80 %) žádaného 4-(2-methyl-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)tetrahydrothiopyranu, který po krystalizaci ze směsi benzenu a hexanu taje při 128 až 131 °C.

Analogicky jako v předešlých případech

se získá reakcí předešlého sulfidu s přebytkem methyljodidem ve směsi benzenu a nitromethanu v 97 % výtěžku 1-methyl-4-[2-methyl-6,11-dihydrodibenzo[b,e]-

thiepin-11-yliden)tetrahydrothiopyranium-jodid, který krystaluje ze směsi vodného ethanolu a etheru jako monohydrát tající při 140 až 142 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Tricyklické 4-substituované 1-methyltetrahydrothiopyraniumjodidy obecného vzorce I

ve kterém —X— značí —S—, —CH₂CH₂— nebo —CH₂S— a R značí atom vodíku nebo methyl.

