



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260087

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 409/04
C 07 D 495/04

(22) Přihlášeno 12 05 87

(21) PV 3395-87.V

(40) Zveřejněno 15 03 88

(45) Vydáno 15 05 89

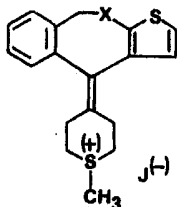
(75)

Autor vynálezu

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

(54) Thienotricyklické 4-substituované 1-methyltetrahydrothiopyraniumjodidy

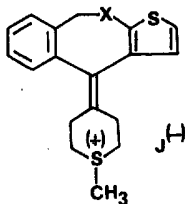
Řešení spadá do oboru syntézy léčiv.
Jeho předmětem jsou thienotricyklické
4-substituované 1-methyltetrahydrothiopyra-
niumjodidy obecného vzorce I



(I),

ve kterém X značí -S-, -CH₂- nebo -CO-.
Látky podle řešení jsou antihistaminika
prostá tlumivého působení, použitelná
v terapii alergických onemocnění. Jsou
přístupné z příslušných thienotricyklic-
kých ketonů reakcemi s 4-tetrahydrothio-
pyranilmagnesiumbromidem, následující
kysele katalysovanou dehydratací (a případ-
ně hydrolýzou enoetheru) a konečně adicí
methyljodidu.

Vynález se týká thienotricyklických 4-substituovaných 1-metyltetrahydrothiopyraniumjodidů obecného vzorce I



(I),

ve kterém X značí -S-, -CH₂- nebo -CO-.

Látky podle vynálezu představují nový typ antihistaminové účinných léčiv použitelných při alergických chorobách. Skutečnost, že jde o sulfonové 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 nejnepríjemnějším 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, vyvolávaným inhalací histaminového aerosolu (uváděná PD₅₀ je střední ochranná dávka), jsou plně vyvinuty. Zčásti je prokazatelné též jejich působení vůči letálnímu efektu histaminu u morčat a jejich periferní antiserotoninové působení. Zčásti mají výraznou periferní anticholinergickou aktivitu projevující se prevencí letálního působení acetylcholinu (240 mg/kg s.c.) u morčat.

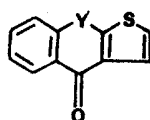
Jejich akutní toxicita při orálním podání u myší je velmi nízká; dávky 500 mg/kg ještě nepůsobí letálně. Jediným toxickým příznakem je slabý útlum, který většinou mizí během 1 až 2 h po podání. U látek podle vynálezu byl prokázán též antimikrobiální účinek v testech in vitro, který by mohl být podkladem jejich použitelnosti v chemoterapii infekčních onemocnění. Nyní konkrétně k jednotlivým látkám podle vynálezu (vesměs orální podání):

4-(4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4-yliden)-1-metyltetrahydrothiopyraniumjodid (I, X = S) vede po podání dávek 100 a 500 mg/kg k mírnému útlumu myší, který ustupuje během 1 až 2 h po podání. Látka vykazuje antihistaminový účinek v testu histaminového aerosolu, přičemž PD₅₀ je 5,3 mg/kg. Látka vykazuje též protektivní působení v testu detoxikace histaminu u morčat: dávka 10 mg/kg chrání 37,5 % zvířat v pokuse. V dávce 10 mg/kg má látka ochranný účinek vůči jedovatosti acetylcholinu u morčat (chrání 40 % zvířat). V koncentraci 50 µg/ml vykazuje inhibiční účinek vůči růstu mikroorganismu *Trichophyton mentagrophytes* v testu in vitro.

4-(9,10-dihydro-4H-benzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-yliden)-1-metyltetrahydrothiopyraniumjodid (I, X = CH₂) má v pokuse akutní toxicity u myší v dávkách 100 až 500 mg/kg podobné vlastnosti jako předešlá látka. LD₅₀ je přibližně 2 500 mg/kg (po této dávce dochází k úhynu 50 % zvířat v rozmezí 72 až 96 h po aplikaci). Látka vykazuje antihistaminový účinek v testu histaminového aerosolu u morčat, přičemž LD₅₀ je poněkud vyšší než 10 mg/kg. V koncentracích 25 až 50 µg/ml vykazuje látka inhibiční účinek vůči růstu mikroorganismů *Staphylococcus pyogenes aureus* a *Trichophyton mentagrophytes* v testech in vitro.

1-metyl-4-(10-oxo-9,10-dihydro-4H-benzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-yliden)tetrahydrothiopyraniumjodid I, X = Co). U myší vede podání dávek 100 a 500 mg/kg jen ojediněle k hynutí; v oblasti dávek 400 až 500 mg/kg se projevuje krátkodobý tlumivý účinek. Vykazuje antihistaminový účinek v testu histaminového aerosolu u morčat, PD₅₀ = 10 mg/kg. Táž dávka chrání 1/8 zvířat před letálním působením histaminu v testu detoxikace histaminu u morčat. V dávce 10 mg/kg mírně tlumí edém krysí packy vyvolaný serotoninem.

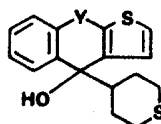
Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou přístupné např. syntetickým postupem, který je popsán v příkladech. Vychází se při něm ze známých ketonů obecného vzorce II



(II)

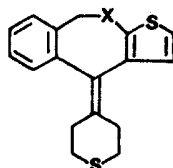
ve kterém Y značí $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{C}-$, tj. thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu

Obecný vzorec (II) je zobrazen s substituentem OCH_3 na pozici 4. (Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 2 854, 1967), 9,10-dihydrobenzo(4,5)-cyklohepta(1,2-)thiofen-4-onu (Bastian J. M. Ebnöther A., Helv. Chim. Acta **49**, 214 (1966)) a 10-methoxybenzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-onu (Waldvogel E. et al., Helv. Chim. Acta **59**, 866 (1976)). Z druhé strany je nutné připravit z 4-bromtetrahydrothiopyranu (Fehnel E. A., Lackey P. A., J. Am. Chem. Soc. **73**, 2 473, 1951) reakcí s hořčíkem ve směsi tetrahydrofuranu a etheru Grignardovo činidlo. Prvním stupněm syntézy je potom reakce ketonů obecného vzorce II s připraveným 4-tetrahydrothiopyranilmagnesiumbromidem. Produkty jsou sekundární alkoholy obecného vzorce III



(III),

ve kterém Y značí totéž jako ve vzorci II. Dalším stupněm je kysele katalyzovaná dehydratace těchto alkoholů, provedená např. působením thionylchloridu v dichlormetanu za přítomnosti pyridinu nebo působením kyseliny chlorovodíkové ve vroucím dioxanu. V případě látky vzorce III, ve které $\text{Y} = -\text{CH}=\text{C}-$, dochází přitom současně s dehydratací terc. alkoholu k štěpení enoletheru, takže ve všech případech jsou produkty tohoto druhého stupně nenasyčené sulfidy obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém X značí totéž jako ve vzorci I. Poslední stupeň je reakce látek obecného vzorce IV s metyljodidem, provedená např. ve směsi benzenu a nitrometanu při teplotě místnosti za použití velkého přebytku metyljodidu. Touto reakcí resultují krystalické sulfoniumjodidy obecného vzorce I.

Všechny látky obecných vzorců I až IV jsou krystalické. K jejich izolaci a získání v čistém stavu je obvykle účelné použít chromatografie 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 rozsahu vynálezu limitovat na popisované možnosti.

Příklad 1

4-(4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4-yliden(-1-metyltetrahydrothiopyraniumjodid (I, X = S)

Reakcí 34,7 g 4-bromtetrahydrothiopyranu s 14,1 g hořčíku ve směsi 60 ml etheru a 25 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 h.

Směs se míchá bez zahřívání ještě 20 min a potom se vaří 1 h pod zpětným chladičem pro dokončení tvorby činidla. Zředí se potom 100 ml tetrahydrofuranu, ochladí se na 5 °C a za míchání se během 20 min (teplota 5 až 10 °C) přikape roztok 22,5 g thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu v 85 ml tetrahydrofuranu. Směs se udržuje ještě 2 h při 5 až 10 °C, ponechá se přes noc při teplotě místnosti a nakonec se vaří 15 min pod zpětným chladičem.

Po ochlazení se vlije do směsi 75 g chloridu amonného, 200 ml vody, 300 g ledu a 200 ml benzenu. Nezreagovaný hořčík se odfiltruje a vodná fáze filtrátu se extrahuje benzenem. Benzenové fáze se spojí, promyje 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (46,3 g směsi) se chromatografuje na sloupci 550 g silikagelu. Elucí směsí benzenu a petroletheru a prvními frakcemi samotného benzenu se odstraní méně polární vedlejší produkty.

Při pokračování eluce benzenem se potom získá 9,6 g (30 %) žádaného 4-(4-tetrahydrothiopyranyl)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4-olu, který krystaluje z toluenu a v čistém stavu taje při 201 až 202 °C.

Roztok 3,7 g předešlé látky a 5,9 g pyridinu v 90 ml dichlormethanu se přikape během 80 min k míchanému roztoku 2,9 g thionylchloridu ve 20 ml dichlormetanu při -10 až -5 °C. Směs se míchá 1 h při 0 °C a za míchání a chlazení se rozloží roztokem 15 g kyseliny vinné v 75 ml vody, který se přidá během 10 min. Směs se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje 2% roztokem hydroxidu draselného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří.

Zbytek (4,2 g) se chromatografuje na sloupci 50 g silikagelu. Elucí směsí 25 % benzenu a 75 % petroletheru se odstraní malé množství vedlejšího produktu a samotným benzenem se potom vymyje 2,9 g (83 %) žádaného 4-(4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4-yliden)-tetrahydrothiopyranu, který krystaluje z benzenu a v čistém stavu taje při 175 až 177 °C.

Směs 2,1 g této látky, 20 ml benzenu, 15 ml acetonu a 10 g metyljodidu se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 4 dnů. Vyloučený krystalický konečný produkt (I, X = S) se odsaje, promyje benzenem a vysuší se ve vakuu. Získá se jako 6:1 solvát s benzenem ve výtěžku 2,8 g (87 %), t.t. 173 až 174,5 °C (aceton-benzen).

P ř í k l a d 2

4-(9,10-dihydro-4H-benzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-yliden)-1-metyltetrahydrothiopyraniumjodid (I, X = CH₂).

Roztok Grignardova činidla se připraví jako v příkladu 1 reakcí 35,8 g 4-bromtetrahydrothiopyranu s 14,6 g hořčíku ve směsi 70 ml etheru a 30 ml tetrahydrofuranu, zředí se 200 ml tetrahydrofuranu a po ochlazení na 3 °C se během 60 min přikape za míchání roztok 21,4 g 9,10-dihydrobenzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-onu v 65 ml tetrahydrofuranu. Teplota se udržuje při 3 až 5 °C. Směs se potom míchá 30 min při teplotě místnosti a ponechá se přes noc v chladničce. Druhý den se rozloží nalitím do míchané směsi 75 g chloridu amonného, 200 ml vody, 300 g ledu a 200 ml benzenu. Nezreagovaný hořčík se odsaje a vodná vrstva filtrátu se extrahuje benzenem. Spojené benzenové fáze se promyje 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se směsí síranu sodného a síranu hořečnatého a odpaří se za sníženého tlaku.

Zbytek (38,4 g směsi) se chromatografuje na sloupci 500 g silikagelu. Směsí benzenu a petroletheru se stoupajícím obsahem benzenu se eluují méně polární vedlejší produkty a samotným benzenem se potom vymyje 11,9 g (38 %) žádaného 4-(4-tetrahydrothiopyranyl)-9,10-dihydro-4H-benzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-olu, který krystaluje z benzenu a v čistém stavu taje při 189 až 191 °C.

K roztoku 7,3 g thionylchloridu ve 40 ml dichlormethanu se při teplotě -10 až -3 °C přikape za míchání během 50 min roztok 8,6 g předešlé látky a 14,6 g pyridinu ve 130 ml dichlormethanu.

Směs se míchá ještě 2 h při 0 až 5 °C a za míchání se přidá roztok 30 g kyseliny vinné ve 150 ml vody. Organická vrstva se oddělí, vodná se extrahuje dichlormethanem, spojené dichlormethanové fáze se promyjí vodou, 2% roztokem hydroxidu sodného a vysuší se směsí síranu sodného a síranu hořečnatého. Odpařením za sníženého tlaku získaný zbytek (9,9 g) se chromatografuje na sloupci 150 g silikagelu. Již prvními frakcemi benzenem se vymyje 6,3 g (78 %) žádaného 4-(10,11-dihydrobenzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-yliden)tetrahydrothiopyranu, který krystaluje ze směsi benzenem a hexanem a v čistém stavu taje při 139 až 141 °C.

K roztoku 3,6 g této látky ve směsi 18 ml benzenem a 50 ml nitromethanu se přidá 17 g metyljodidu a směs se ponechá při teplotě místnosti 5 dnů v klidu. Potom se vyloučený krystalický produkt odsaje, promyje benzenem a vysuší ve vakuu. Získá se 4,8 g (90 %) žádaného konečného produktu vzorce (I, X = CH₂), který taje při 167,5 až 170 °C.

Příklad 3

1-metyl-4-(10-oxo-9,10-dihydro-4H-benzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-yliden)tetrahydrothiopyraniumjodid (I, X = CO).

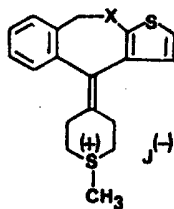
Jako v předešlých příkladech se připraví Grignardovo činidlo reakcí 41,9 g 4-bromtetrahydrothiopyranu se 17,1 g hořčíku ve směsi 85 ml etheru a 110 ml tetrahydrofuranu, zředí se 200 ml tetrahydrofuranem a po ochlazení na 5 °C se za míchání během 30 min po částech přidá 24,2 g 10-methoxybenzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-onu; teplota se udržuje mezi 5 a 10 °C. Reakční směs se potom ponechá 1 h v klidu bez chlazení a přes noc se ponechá v chladničce. Rozloží se nalitím do směsi 80 g chloridu amonného, 200 ml vody a 300 g ledu. Za míchání se přidá 300 ml benzenem. Nezreagovaný hořčík se odstraní odsátím, z filtrátu se oddělí benzenová vrstva, vodná se extrahuje benzenem, benzenové fáze se spojí, promyjí 100 ml vody, vysuší se směsí síranu sodného a síranu hořečnatého a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek (44,1 g směsi) se chromatografuje na sloupci 500 g silikagelu. Elucí směsí benzenem a petroletherem se odstraní méně polární vedlejší produkty a samotným benzenem se vymyje 28,4 g surového produktu, který se překrystaluje ze 70 ml benzenem. Získá se 21,8 g (27 %) čistého žádaného 4-(4-tetrahydrothiopyranyl)-10-methoxy-4H-benzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)-thiofen-4-olu, který taje při 208 až 210 °C.

Směs 80 ml kyseliny chlorovodíkové, 200 ml dioxanu a 21,8 g předešlé látky se za míchání vaří 1,5 h pod zpětným chladičem a potom se nalije do 800 ml vody. Produkt se extrahuje chloroformem, extrakt se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se směsí síranu sodného a síranu hořečnatého a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 150 ml benzenem, přidá se 40 g silikagelu a směs se odpaří ve vakuu do sucha. Pevná látka, která představuje zakotvenou směs na silikagelu, se nanese na sloupec 280 g silikagelu. Sloupec se vymývá nejprve směsí benzenem a petroletherem, což vede k odstranění malého množství méně polárních příměsí a samotným benzenem se eluuje 10,1 g (51 %) téměř čistého 4-(10-oxo-9,10-dihydro-4H-benzo(4,5)cyklohepta(1,2-b)thiofen-4-yliden)tetrahydrothiopyranu, který po rekrystalisaci ze směsi benzenem a hexanem taje při 196 až 199 °C.

Předešlý produkt (5,5 g) se rozpustí za tepla v 55 ml benzenem, po ochlazení se přidá 40 ml methanolu a 12,5 g metyljodidu. Směs se ponechá v klidu 4 dny při laboratorní teplotě. Odsátím, promytím benzenem a vysušením ve vakuu se získá 5,1 g žádaného konečného produktu vzorce (I, X = Co), t.t. 195 až 199 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Thienotricyklické 4-substituované 1-methyltetrahydrothiopyraniumjodidy obecného vzorce I



(I),

ve kterém X značí -S-, -CH₂- nebo -CO-.