



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239439

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 337/12
C 07 D 495/04

(22) Přihlášeno 27 06 84
(21) (PV 4937-84)

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 16 04 87

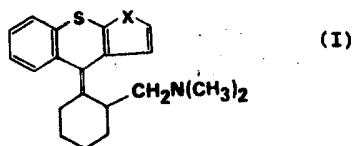
(75)

Autor vynálezu

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

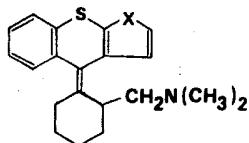
(54) Tricyklické dimethylaminomethylcyklohexylidenderiváty a jejich soli

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou tricyklické dimethylaminomethylcyklohexylidenderiváty obecného vzorce I,



ve kterém X značí -S- nebo -CH=CH-, a jejich soli. Zahrnuty jsou směsi racemických geometrických isomerů, jednotlivé individuální racemické geometrické isomery a také jednotlivé individuální enantiomery těchto racemátů korespondující. Látky vzorce I podle vynálezu a jejich soli se vyznačují antireserpinovou a antiserotoninovou účinností, které naznačují jejich použitelnost v terapii duševních depresí a migrény.

Vynález se týká tricyklických dimethylaminomethylcyklohexylidenderivátů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém X značí -S- nebo -CH=CH-, a jejich solí, Zahrnuje směsi racemických geometrických isomerů jakož i jednotlivé individuální racemické geometrické isomery a rovněž jednotlivé individuální enantiomery těchto racemátů korespondující.

3-aminoalkylidenderiváty 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu a 4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu s aminoskupinou v alifatickém řetězci nebo v heterocyklickém kruhu byly popsány jako látky vyznačující se centrálně tlumivou, antireserpinovou (antidepresivní), antiserotoninovou (antimigrenosní) a antihistaminovou (antialergickou) aktivitou (Protiva M. et al., *Experientia* **18**, 326, 1962; Rajšner M. et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **32**, 2 854, 1967; Rajšner M. et al.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **34**, 1 015, 1969; Rajšner M. et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **34**, 1 963, 1969; Rajšner M. et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **39**, 1 366, 1974; Polívka Z. et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **48**, 623, 1983).

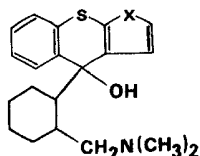
Zatím nebyly známy analogické látky, v jejichž molekulách by aminoskupina byla součástí substituentu alicyklického zbytku. Látky tohoto typu jsou předmětem tohoto vynálezu, přičemž alicyklický zbytek je zbytek cyklohexanu a celá základní část připojená k tricyklu je 2-(dimethylaminomethyl)cyklohexyliden. S překvapením bylo zjištěno, že také tyto látky vykazují v testech na zvířatech antireserpinové účinky a že jsou tedy rovněž potenciálně použitelné v terapii duševních depresí a migrény. Oproti citovaným látkám mají látky nyní popisované výhodu v tom, že jsou prakticky prosté centrálně tlumivého působení: není tedy u nich nebezpečí vedlejších účinků ve formě přílišné otlumy a pocitů únavy. Dalším rozdílem oproti citovaným látkám je absence antihistaminového působení.

Typickými látkami vzorce I podle tohoto vynálezu jsou:

- 1) 11-/2-(dimethylaminomethyl)cyklohexyliden-/6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin (I, X = -CH=CH-), který byl farmakologicky testován ve formě vodného roztoku methansulfonátu racemického E(trans)isomeru. Jeho akutní toxicita u myši je při orálním podání, $LD_{50} = 325$ mg/kg; při intravenosním podání, $LD_{50} = 41,4$ mg/kg. V orální dávce 10 mg/kg vyazuje látka zřetelný periferní antiserotoninový účinek v testu serotoninového edému krysích pacek. Látka vyazuje jen velmi slabé diskoordinační působení v testu rotující tyčky u myši: $ED_{50} = 30$ mg/kg i. v. V orální dávce 10 mg/kg neovlivňuje spontánní lokomotorickou aktivitu myši. Centrálně tlumivé působení látky je tedy zřejmě minimální.
- 2) 4-/2-(dimethylaminomethyl)cyklohexyliden-/4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin (I, X = S) byl farmakologicky testován jako vodný roztok methansulfonátu směsi geometrických isomerů. Jeho akutní toxicita u myši při orálním podání, $LD_{50} = 302$ mg/kg; při intravenosním podání, $LD_{50} = 42,7$ mg/kg. V orální dávce 50 mg/kg vyazuje látka statisticky významné antireserpinové působení v testu ulcerogenního účinku reserpinu u krys. V intraperitoneálních dávkách 2 a 4 mg/kg vyazuje látka statisticky významný antagonis-tický účinek v testu reserpinové hypotermie u myši. Podobně jako předešlá látka je jen velmi slabě účinná diskoordinačně v testu rotující tyčky u myši ($ED_{50} = 30$ mg/kg i. v.).

a v orální dávce 10 mg/kg neovlivňuje spontánní lokomotorickou aktivitu myši. Obě látky vykazují antimikrobiální účinnost vůči kokům v testech in vitro. Minimální inhibiční koncentrace vůči *Streptococcus β -haemolyticus* a *Streptococcus faecalis* jsou 25 μ g/ml a vůči *Staphylococcus pyogenes aureus* 12,5 μ g/ml.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v reakcích známých tricyklických ketonů - dibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu (Rajšner M., Protiva M., Čes. Farm. 11, 404, 1962) a thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu (Protiva M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 2 161, 1964) s Grignardovým činidlem, připravený z rovněž známého N,N-dimethyl-2-chlorocyklohexylmethylaminu (Frejka J. et al., Chem. Listy 46, 684, 1952). Těmito reakcemi resultují terciární aminoalkoholy obecného vzorce II,



(II)

ve kterém X je opět -S- nebo -CH=CH-. Tyto aminoalkoholy vznikají uvedeným způsobem jako směsi stereoisomerů, které jsou vhodné k dalšímu zpracování bez separace. Tato separace je však možná a vede potom ke krystalickým individuálním racemátům. Provede se v první řadě pečlivou chromatografií na silikagelu a krystalizací jednotlivých frakcí. Molekuly těchto aminoalkoholů v obou případech (X = -S- i -CH=CH-) obsahují tři centra chiralit, z čehož vyplývá možnost existence 4 racemátů tj. 4 párů enantiomerů. V případě, že X = -CH=CH-, podařilo se separovat všechny čtyři racemáty a v případě, že X = -S-, podařilo se izolovat 3 racemáty. Pokusy o stavbu molekulárních modelů (kalotových i Dreidingových) naznačují, že některé z předpokládaných stereoisomerů nejsou možné ze sterických důvodů. Plný počet izolovaných racemátů v případě, že X = -CH=CH-, by bylo potom nutno vysvětlovat tak, že jde o dva páry stabilních konformerů.

V druhém stupni se alkoholy vzorce II dehydratují kyselé katalyzovanými reakcemi na látky vzorce I. K dehydrataci lze použít surové směsi stereoisomerních aminoalkoholů vzorce II stejně dobře jako jednotlivé izolované stereoisomery. V prvním případě vznikají směsi dvou geometrických isomerů, z nichž každý je racemátem. Tyto geometrické isomery se daří zčásti dělit chromatograficky: lze je též rozdělit krystalizací solí (hydrochloridů). Podle IČ spekter lze s jistou pravděpodobností přiřadit isomerům trans(E) konfiguraci, resp. cis(Z)-konfiguraci.

První stupeň, tj. Grignardova reakce, se provádí s výhodou v tetrahydrofuranu. Ke kyselé katalyzované dehydrataci, tj. k druhému stupni, lze s výhodou použít zahřívání se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou.

Další podrobnosti provedení přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu jsou patrné z příkladů provedení, které však lze považovat jen za ilustraci možností vynálezu a ne za podrobný popis všech těchto možností.

Příklad 1

11-/2-(dimethylaminomethyl)cyklohexyliden/-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

Podle literatury připravený N,N-2-chlorcyklohexylmethylamin (Frejka J. et al., citováno) nebyl homogenní a obsahoval značné N,N-dimethyl-1-cyklohexenylmethylaminu. Bylo nutné jej přečistit pečlivou frakcionací ve vakuu přes účinnou kolenu. Nakonec byly pro práci použity frakce vroucí při 105 až 108 °C/4 kPa (podle plynové chromatografie obsahuje 98,2 % žádané látky) a frakce vroucí při 108 až 109 °C/4 kPa (podle plynové chromatografie obsahuje 99,8 % žádané látky).

K práci použitý hořčík (4,7 g) se aktivuje 2-min povařením s čistým chloroformem, potom se chloroform odlije, hořčík se vysuší a zahřeje s několika krystalky jodu. Po ochlazení se převrství 10 ml tetrahydrofuranu a přidá se asi čtvrtina roztoku 28,5 g přečištěného N,N-dimethyl-2-chlorcyklohexylmethylaminu v 50 ml tetrahydrofuranu, přidá se několik krystalků jodu a 2 kapky 1,2-dibromethanu a směs se zahřeje lázní o teplotě 50 °C. Asi po 15 min se rozběhne prudká reakce, zahřívání se zastaví a za míchání se během 20 min přikape zbytek roztoku N,N-dimethyl-2-chlorcyklohexylmethylaminu. Směs se potom míchá a vaří pod zpětným chladičem 1 h a po ochlazení se vzniklý roztok Grignardova činidla přetlačí dusíkem do kapací nálevky. Za chlazení ledem a vodou se potom přikape do míchaného roztoku 20,3 g dibenz(b,e)-thiepin-11(6H)-onu v 75 ml tetrahydrofuranu. Teplota se udržuje chlazením při 10 až 15 °C. Při této teplotě se směs míchá ještě 1,5 h, pak se rozloží přidáním roztoku 67,5 g kyseliny vinné ve 325 ml vody stále za vnějšího chlazení. Neutrální látky se ze směsi odstraní extrakcí benzenem. Vodný roztok se potom zalkalizuje vodným amoniakem a uvolněné base se extrahují dichlormethanem. Extrakt se promyje 50 ml vody, vysuší se uhlíčitánek draselným a odpaří za sníženého tlaku. Za zbývajících 25,2 g basí se těkavé base oddestilují ve vakuu.

Získá se 10,1 g frakce vroucí při 40 až 65 °C/0,13 kPa. Podle charakterizace této frakce plynovou chromatografií a srovnáním s autentickými standardy, sestává těkavá frakce z 44 % N,N-dimethyl-1-cyklohexenylmethylaminu, 42 % N,N-dimethylcyklohexylmethylaminu (produkt hydrolýsy Grignardova činidla), 10 % 2-(dimethylaminomethyl)cyklohexanolu a stop výchozího N,N-dimethyl-2-chlorcyklohexylmethylaminu. Zbýlých 14,7 g (42 %) netěkavých basí tvoří viskózní olej, který stáním a chlazením tuhne na sklovitou hmotu. Představuje směs žádaných produktů vzorce II (X = -CH=CH-), tj. 11-/2-(dimethylaminomethyl)-cyklohexyl/-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olů. Tato směs může být použita do druhého stupně bez separace.

Za účelem separace se 10,7 g této směsi chromatografuje na sloupci 170 g silikagelu při eluci chloroformem. Jednotlivé získané téměř homogenní a krystalické frakce se ještě čistí krystalizací do konstantních teplot tání. Podle přibývajících polarit se získají tyto substance:

- KB₁, 0,4 g, t. t. 197 až 200 °C (ethanol)
- KB₂, 1,6 g, t. t. 208 až 210 °C (ethanol)
- KB₃, 4,3 g, t. t. 161 až 163 °C (ethanol)
- KB₄, 1,1 g, t. t. 139 až 141 °C (ethanol-hexan)

Všechny čtyři base jsou nesolvatované a analyticky odpovídají předpokládanému složení $C_{23}H_{29}NOS$. Všechny byly charakterizovány UF, IČ a 1H NMR spektry.

Směs aminoalkoholů vzorce II ($X = -CH=CH-$) (4,6 g) se vaří za míchání 6,5 h se 100 ml 1:1 zředěné kyseliny chlorovodíkové. Po ochlazení se zalkalizuje koncentrovaným vodným amoniakem a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje 50 ml vody, vysuší se uhlíčitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek 4,2 g (96 %) představuje směs dvou geometrických isomerů látky I ($X = -CH=CH-$), tj. 11-/2-(dimethylaminomethyl)-cyklohexyliden-/6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinů. Tato směs se chromatografuje na sloupci 280 g silikagelu při eluci směsí 50 % benzenu, 45 % chloroformu a 5 % chloroformu nasyceného amoniakem. Chromatografií se nedosáhne přímého rozdělení směsi. V předních dílech je však nahromaděna přímého rozdělení směsi. V předních dílech je však nahromaděna méně polární base OB_1 , a v zadních podílech polárnější base OB_2 , čehož se využije k izolaci čistých látek. Podíl 1,7 g z předních chromatografických frakcí krystaluje z ethanolu a po dvou krystalizacích dosahuje konstantní teploty tání 145 až 147 °C. Je to méně polární base OB_1 , pro kterou analýsa potvrzuje složení $C_{23}H_{27}NS$. Rozbor průběhu IČ spektra v oblasti mimorovinných vibrací aromatických C-H vazeb vede k závěru, že base OB_1 má trans(E)-konfiguraci. Látka poskytuje hydrochlorid, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru jako solvát 2:1 s ethanolem, t. t. 256 až 259 °C za rozkladu.

Podíl 2,9 g ze zadních chromatografických frakcí se převede působením přebytečného etherického roztoku chlorovodíku v ethanolu na surový hydrochlorid, který se krystaluje do konstantní t. t. za směsi 98 % ethanolu a etheru. Získá se čistý hydrochlorid polárnější base OB_2 tající při 258 až 261 °C. Jeho rozkladem vodným amoniakem a extrakcí dichlormethanu se získá čistá base OB_2 , která krystaluje z ethanolu a taje při 103 až 106 °C. Z jejího IČ spektra (oblast mimorovinných vibrací aromatických C-H vazeb) lze odvodit cis(Z)-konfigurace.

Příklad 2

4-/2-(dimethylaminomethyl)cyklohexyliden-/4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepiny (I, $X = -S-$)

Podobně jako je to popsáno v příkladu 1 se připraví Grignardovo činidlo reakcí 35,1 g přečištěného N,N-dimethyl-2-chlorocyklohexylmethylaminu s 5,85 g hořčíku v 75 ml absolutního tetrahydrofuranu. Za intenzivního míchání a ochlazení na 0 až 5 °C se připravené činidlo přikape během 30 min do roztoku 23,2 g thienoe(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu (citováno) v 90 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá ještě 2 h bez chlazení a potom se ponechá přes noc v klidu. Za chlazení na 5 až 10 °C se rozloží za míchání pomalým přidáním roztoku 73,5 g kyseliny vinné ve 400 ml vody. Neutrální látky se odstraní extrakcí benzenem a vodná vrstva (ze které se počínají vylučovat vinany produktů) se za míchání zalkalizuje koncentrovaným amoniakem a uvolněné base se extrahuje na třikrát dichlormethanem (celkem 250 ml).

Spojené extrakty se promyjí 50 ml vody, vysuší se bezvodým uhlíčitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Ze zbytku se těkavé base oddestilují ve vakuu (16,0 g, t. v. 35 až 60 °C/70 Pa). Zbytek (23,5 g 63 %) je viskózní olejovitá směs stereoisomerních 4-/2-(dimethylaminomethyl)cyklohexyl-/4,9-dihydrothiene(2,3-c)-2-benzothiepin-4-olů (II, $X = -S-$). Tato směs je přímo použitelná do dalšího stupně bez separace. V případě snahy o separaci směsi těchto stereoisomerních aminoalkoholů (KT) se celé množství chromatografuje na sloupci 500 g silikagelu. Dechází přitom k separaci tak, že některé frakce představují prakticky čistá individua, další jsou potom směsí dvou látek, které je třeba dále čistit rechromatografií a krystalizací. Dále uváděná množství jednotlivých stereoisomerů jsou množství, která rezultovala z bilance celého separačního procesu.

Směsí chloroformu a benzenu 1:1 se jako nejméně polární eluuje 1,7 g aminoalkoholu KT_1 , který krystaluje ze směsi ethanolu a dichlormethanu a taje při 190 až 192 °C. Jeho analýza odpovídá předpokládanému složení $C_{21}H_{27}NOS_2$ a plošná struktura je potvrzena spektry (UF, IČ, 1H NMR).

Směsí chloroformu a benzenu 6:4 se potom eluuje 4,6 g poněkud polárnějšího aminoalkoholu KT_2 , který krystaluje ze směsi ethanolu a dichlormethanu a taje při 181 až 183 °C. Rovněž jeho analýza odpovídá předpokládanému složení $C_{21}H_{27}NOS_2$ a plošnou strukturu rovněž potvrzují spektra (UF, IČ, 1H NMR).

Konečně samotným chloroformem se eluuje 6,0 g nejpoleárnější aminoalkohol KT_3 , který krystaluje ze směsi ethanolu a dichlormethanu a taje při 156 až 158 °C. Také v tomto případě analýza je ve shodě s předpokládaným složením $C_{21}H_{27}NOS_2$ a spektra (UF, IČ, 1H NMR) nejsou v rozporu s plošnou strukturou produktu.

Dehydratace převažujícího isomeru KT_3 : Směs 3,3 g aminoalkoholu KT_3 a 50 ml 1:1 zředěné kyseliny chlоровodíkové se za míchání vaří 30 min pod zpětným chladičem. Po ochlazení se za míchání zalkalizuje konc. vodným amoniakem a base se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší uhlíčenem draselným, odbarví se filtrací přes sloupec 30 g silikagelu a odpaří se ve vakuu. Získá se 3,2 g téměř homogenní krystalické olefinické base, která po dvou krystalizacích z ethanolu taje konstantně při 146 až 150 °C. Je označována jako base OT_1 a její analýza odpovídá na předpokládané složení $C_{21}H_{25}NS_2$. Spektra (UF, IČ, 1H NMR) nejsou v rozporu s připisovanou plošnou formulí a vyhodnocení průběhu IČ spektra v oblasti mimorovinných vibrací aromatických C-H vazeb vede k náznaku, že jde o trans(E)-isomer (I, X = S). Ve směsi ethanolu a etheru poskytuje přebytečným chlorovodíkem hydrochloridu, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje za rozkladu při 218 až 224 °C.

Podle analýzy jde o solvát 2:1 s ethanollem. Hmotové spektrum tohoto hydrochloridu potvrzuje svým molekulárním iontem s m/z 355 elementární složení base $C_{21}H_{25}NS_2$: fragmentace není v rozporu s předpokládanou strukturou.

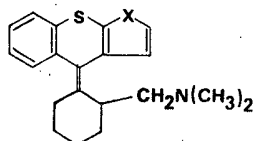
Analogicky se provede dehydratace 1,1 g aminoalkoholu KT_1 pomocí 16 ml vroucí 1:1 zředěné kyseliny chlоровodíkové. Získá se 1,0 g téměř homogenní krystalické olefinické base OT_2 , která krystaluje ze směsi ethanolu a hexanu a taje při 135 až 138 °C. Její analýza odpovídá rovněž předpokládanému složení $C_{21}H_{25}NS_2$. Spektra (UF, IČ, 1H NMR) nejsou v rozporu s předpokládanou plošnou strukturou a vyhodnocení průběhu IČ spektra v oblasti mimorovinných vibrací aromatických C-H vazeb vyznívá v náznak, že jde o cis(Z)-isomer (I, X = S). Ve směsi ethanolu a etheru poskytuje působením chlorovodíku hydrochlorid, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje za rozkladu při 245 až 249 °C. Podle analýzy jde podobně jako v předešlém případě o solvát 2:1 s ethanollem. Také v tomto případě hmotové spektrum hydrochloridu potvrzuje pro basu složení $C_{21}H_{25}NS_2$.

Podobně se provede dehydratace aminoalkoholu KT_2 . V tomto případě se získá evidentně nehomogenní a neostře tající produkt (t. t. 129 až 149 °C), který je zřejmě směsí olefinických basí OT_1 a OT_2 . Opakovanou krystalizací se daří v malém množství izolace olefinické base OT_1 , t. t. 144 až 149 °C.

Pro farmakologické testy se připraví roztoky příslušných basí vzorce I ve vodě za přidání ekvivalentního množství kyseliny methansulfonáty basí vzorce I sice nebyly připraveny v krystalickém stavu, avšak jejich rozpustnost ve vodě je vyšší než 10 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Tricyklické dimethylaminomethylcyklohexylidenderiváty obecného vzorce I,



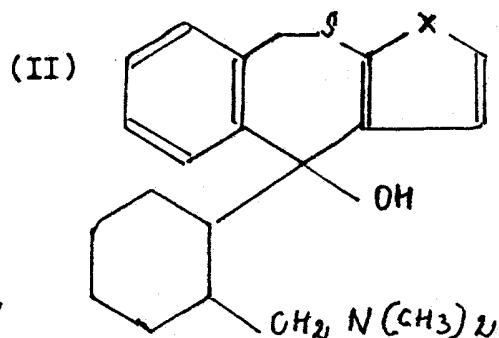
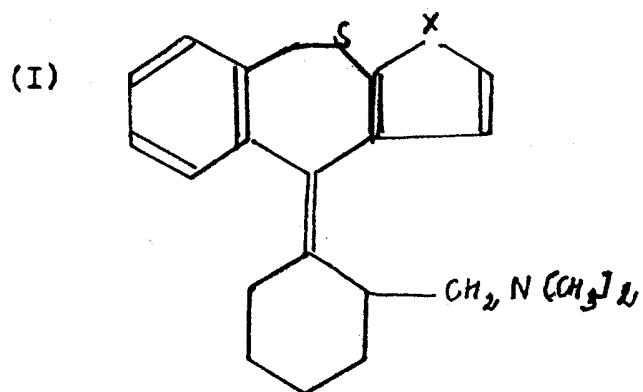
ve kterém X značí -S- nebo -CH=CH-, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými kyselinami.

2. Směsi racemických geometrických isomerů vzorce I podle bodu 1 a jejich soli.
3. Individuální racemické geometrické isomery vzorce I podle bodu 1 a jejich soli.
4. Individuální enantiomery vzorce I podle bodu 1 korespondující racemátům podle bodu 3 a jejich soli.

Opravy ve vytištěných popisech vynálezů

Ve vytištěném popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 239 439 (PV 4937-84), byl chybně vytištěn k anotaci chemický vzorec (I) na straně č. 2 vzorec (I) a na straně č. 3 vzorec (II) a v předmětu vynálezu vzorec (I).

Správně:



Tisk
J. K.
25. IV. 1984