



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

255617

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 335/02

(22) Přihlášeno 18 07 86

(21) PV 5464-86.R

(40) Zveřejněno 16 07 87

(45) Vydáno 15 12 88

(75)

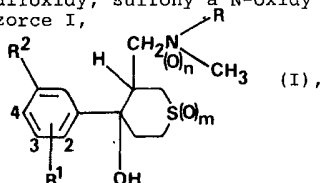
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc., URBAN JIŘÍ RNDr.,

METÝŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA, WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

(54) 4-Aryl-3-(aminomethyl)thiacyklohexan-4-oly a od nich odvozené sulfoxidy, sulfony a N-oxidy

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou 4-aryl-3-(aminomethyl)thiacyklohexan-4-oly a od nich odvozené sulfoxidy, sulfony a N-oxidy obecného vzorce I,

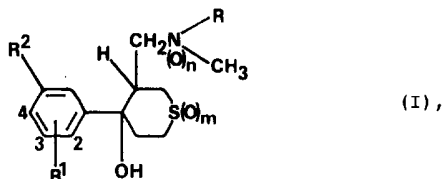


ve kterém R značí atom vodíku nebo metyl, R<sup>1</sup> značí atom vodíku, atom halogenu, metoxyl, hydroxyl nebo trifluormetyl

v libovolné z poloh 2, 3 a 4, R<sup>2</sup> značí atom vodíku nebo trifluormetyl, m značí některé z čísel 0, 1 nebo 2 a n buď 0 nebo 1, jakož i příslušné soli, tj. jednak adiční soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami a dále soli bis-oniové. Látky se vyznačují analgetickou a antitusickou účinností a jsou použitelné k potlačování pocitů bolesti u různých chorobných stavů. Základním způsobem jejich přípravy je reakce příslušných arylmagnesiumbromidů s 3-(dimethylamino)methylthiacyklohexan-4-onem. U metoxyfenylderivátů lze provést O-demetylací pomocí bromidu boritého a parciální N-demethylace se dosáhne působením chlor-mravenčanu etylnatého a alkalickou hydrolyzou. Sulfoxidy, sulfony a N-oxidy se připraví oxidací peroxidem vodíku v kyselíně octové, ze solí jsou nejvhodnější hydrochloridy.

255617

Vynález se týká 4-aryl-3-(aminometyl)thiacyklohexan-4-olů a od nich odvozených sulfoxidů, sulfonů a N-oxidů obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo metyl,  $R^1$  značí atom vodíku, atom halogenu, metoxyl, hydroxyl nebo trifluormetyl v libovolné z poloh 2, 3 a 4,  $R^2$  značí atom vodíku nebo trifluormetyl,  $m$  značí některé z čísel 0, 1 nebo 2 a  $n$  buď 0 nebo 1, jakož i příslušných solí, tj. jednak adičních solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami a dále solí bis-oniových, odvozených adicí dvou molekul alkyhalogenidů.

Látky podle vynálezu a jejich soli se vyznačují několika typy prakticky použitelné farmakodynamické aktivity. V první řadě je to účinnost analgetická vhodná k potlačování pocitů bolesti různých chorobných stavů. Dále je to účinnost antitusická, použitelná v praxi k potlačování záchvatů kašle. Látky podle vynálezu mají dále mírnou účinnost hypotenzivní, mají pozoruhodnou pozitivně inotropní aktivitu, zčásti vykazují antiserpinovou účinnost (tato naznačuje možnost použití při léčbě duševních depresí), mírnou účinnost spasmolytickou (papaverinového i antiacetylcholinového typu) a konečně mírnou účinnost lokálně anestetickou.

Látky podle vynálezu jsou nové. Jejich nejbližšími v literatuře (Flick K., Frankus E. a spol., *Arzneim.-Forsch.* 28, 107, 114, 122, 1978; NSR pat. 1 199 764; US. pat. 3 652 589) popsanými analogy jsou 1-aryl-2-(dimethylaminometyl)cyklohexanoly, které se liší od látek podle tohoto vynálezu přítomností metylenové skupiny místo atomu síry. Uvedené látky jsou rovněž analgeticky účinné, avšak látky podle předloženého vynálezu je v tomto směru zčásti předstihují.

Dále jsou uvedena farmakologická data pro několik typických látek podle vynálezu, která byla získána farmakologickými pokusy na zvířatech nebo na izolovaných orgánech. Látky byly podávány intravenózně (i.v.), subkutánně (s.c.), intraperitoneálně (i.p.) a hlavně orálně (p.o.), jak je vždy na příslušných místech uvedeno.

Nejúčinnější látkou podle vynálezu je trans-4-(3-hydroxyfenyl)-2-(dimethylaminometyl)-thiacyklohexan-4-ol, který byl testován ve formě hydrochloridu. Jeho akutní toxicita na myších při i.v. podání,  $LD_{50} = 47,4$  mg/kg; při p.o. podání  $LD_{50} = 378$  mg/kg. V peritoneálním testu na myších, při kterém je bolest vyvolávána intraperitoneální injekcí zředěného roztoku kyseliny octové, vykazovala látka analgetickou účinnost vyjádřenou střední účinnou dávkou  $ED_{50} = 6,2$  mg/kg p.o. Pro srovnání je uvedena aktivita nejúčinnější látky citované série, tj. trans-1-(3-metoxyfenyl)-2-dimethylaminometyl)cyklohexanol-hydrochloridu (tramadolu,  $ED_{50} = 7,6$  mg/kg p.o. V testu podle D' Amoura a Smithe na myších (termická stimulace myšího ocasu) byla dávka podána subkutánně a její aktivita je vyjádřena střední účinnou dávkou  $ED_{50} = 1,6$  mg/kg; pro srovnání je aktivita tramadolu podstatně nižší,  $ED_{50}$  je mezi 10 a 20 mg/kg. V testu horké ploténky u myší je analgetická účinnost látky vyjádřena orální dávkou, která prodlužuje latenci nocicepční reakce o 25 %;  $D_{25} = 25$  mg/kg p.o. (účinnost tramadolu v tomto testu je prakticky stejná). Látka se liší od tramadolu způsobem, jakým ovlivňuje lokomotorickou a totální aktivitu myší a krys.

V paprskovém testu podle Dewse látka v orální dávce 50 mg/kg signifikantně stimuluje lokomotorickou aktivitu myší; naproti tomu tramadol v orálních dávkách do 100 mg/kg signifikantně tlumí tuto aktivitu. V testu, při kterém se sleduje celková aktivita krys na přístroji Varimex látka v subkutánní dávce 5 mg/kg signifikantně stimuluje celkovou aktivitu; vyšší dávky působí na aktivitu tlumivě; tramadol již v s.c. dávce 10 mg/kg signifikantně snižuje celkovou aktivitu krysích samců.

trans-4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol byl testován rovněž jako hydrochlorid. Jeho akutní i.v. toxicita u myší,  $LD_{50} = 49,5$  mg/kg. Analgetická účinnost v peritoneálním testu u myší,  $ED_{50} = 14,9$  mg/kg p.o. Látka vykazovala antitusický účinek u morčete za použití metody, kdy se kašel provokuje vdechováním aerosolu roztoku kyseliny citronové,  $ED = 40$  mg/kg p.o. (snížení frekvence záchvatů kašle na 59 %). V koncentraci 50  $\mu$ g/ml vykazuje látka pozitivně inotropní účinek v testu na izolované předsíní králičího srdce. Vykazuje dále antireserpinové účinky v testu hypothermie u myší ( $ED = 8$  mg/kg i.p.). V intravenosní dávce 8 mg/kg vyvolává krátkodobé a dosti hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních krys.

4-fenyl-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid : Akutní toxicita na myších,  $LD_{50} = 37,8$  mg/kg i.v. Analgetická účinnost v peritoneálním testu u myší,  $ED_{50} = 30,0$  mg/kg p.o. V koncentraci 50  $\mu$ g/ml má pozitivně inotropní efekt v uvedeném testu. V dávce 7 mg/kg i.v. vyvolává poklesy krevního tlaku u normotensních krys.

4-(2-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid(hemihydrát) : Akutní toxicita na myších,  $LD_{50} = 29,8$  mg/kg. Analgetická účinnost v peritoneálním testu u myší,  $ED_{50} = 18,5$  mg/kg.

4-(2-chlorfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 44,0$  mg/kg i.v. Antitusický účinek u morčete,  $ED = 40$  mg/kg p.o. (snížení záchvatů kašle na 49 %). Antireserpinový účinek v testu hypothermie u myší,  $ED = 8$  mg/kg i.p.: v téže dávce náznak antireserpinové účinnosti v testu ptosy očního víčka u myší. Dávka 8 mg/kg i.v. vyvolává poklesy krevního tlaku u normotensních krys.

4-(3-chlorfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 47,9$  mg/kg i.v. Analgetická účinnost v peritoneálním testu u myší  $ED_{50} = 17,0$  mg/kg p.o.

4-(4-chlorfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 53,7$  mg/kg i.v. Analgetická účinnost v peritoneálním testu u myší,  $ED_{50} = 50$  mg/kg p.o.

4-(3-trifluormetylfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid(hemihydrát) : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 64,7$  mg/kg i.v. V peritoneálním testu u myší způsobují orální dávky 25 a 50 mg/kg mírné prodloužení latence nocicepční reakce (tj. mírný analgetický účinek). Antitusický účinek u morčat,  $ED = 40$  mg/kg p.o. (na 40 %). Má antireserpinový účinek v testu hypothermie u myší ( $ED = 4$  mg/kg i.p.) i v testu ptosy u myší ( $ED = 8$  mg/kg i.p.). V koncentraci 25 až 50  $\mu$ g/ml vykazuje pozitivně inotropní účinek (zvyšuje inotropii o 25 %). V dávce 8 mg/kg i.v. vyvolává krátkodobě poklesy krevního tlaku u krys.

4-(4-trifluormetylfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 60,7$  mg/kg i.v. V koncentraci 1 % působí lokálně anesteticky u morčat v testu infiltrační anestezie. V koncentracích 1 až 10  $\mu$ g/ml vykazuje spasmolytický účinek na izolovaném kryším duodenu vůči acetylcholinovým a baryumchloridovým kontrakcím (tlumí kontrakce na 50 % ve srovnání s kontrolou.) V i.p. dávce 10 mg/kg má mírný antireserpinový účinek v testu hypothermie u myší.

4-(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-3-(dimethylaminometyl)-thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 127$  mg/kg i.v. V orální dávce 75 mg/kg vykazuje antitusický účinek u morčat (sníží frekvenci záchvatů kašle na 55 % ve srovnání s kontrolou). V koncentraci 10  $\mu$ g/ml má spasmolytický účinek na izolovaném kryším duodenu vůči baryumchloridovým kontrakcím (sníží kontrakce o 50 %, papaverinový typ účinku). V dávce 15 mg/kg i.v. snižuje krátkodobě krevní tlak u normotensních krys.

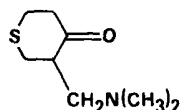
4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol(dimethojodid) : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 75 \text{ mg/kg i.v.}$  V i.v. dávkách 15 mg/kg vykazuje  $\alpha$ - i  $\beta$ -sympathomimetický účinek, presorickou odpověď na adrenalin u krys prodloužuje 2 až 4krát.

4-(3-metoxyfenyl)-3-(methylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-hydrochlorid : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 58,1 \text{ mg/kg i.v.}$  V peritoneálním testu u krys vyvolává blokádu nocicepčních reakcí (tj. analgetický účinek) v orální dávce 30 mg/kg u 50 % zvířat.

4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-S-oxid-hydrochlorid : Akutní toxicita u myší,  $LD_{50} = 191 \text{ mg/kg i.v.}$  V orální dávce 200 mg/kg má antitusický účinek u morčat (snižuje frekvenci záchvatů kašle na 59 %). Dále vykazuje antireserpinový účinek u myší vůči hypothermii,  $ED = 40 \text{ mg/kg i.p.}$  V koncentraci 50  $\mu\text{g/ml}$  má pozitivně inotropní efekt v popsaném testu. Konečně naznačuje sympathomimetický účinek, protože v i.v. dávce 40 mg/kg prodloužuje presorickou odpověď na adrenalin u krys 3 až 4krát.

4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-N,S,S-trioxid byl testován jako ve vodě rozpustná base. Akutní toxicita u myší je minimální,  $LD_{50} = 1\,000 \text{ mg/kg i.v.}$  Vykazuje antireserpinový účinek u myší jak vůči ptose, tak i vůči hypothermii (obojí v i.p. dávce 200 mg/kg). V téže dávce podané i.v. prodloužuje trvání presorické odpovědi na adrenalin u anestetizovaných krys 2 až 4krát (sympathomimetický účinek).

Většina látek podle vynálezu se připraví z 3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-onu vzorce II



(II),

reakcí s příslušnými arylmagnesiumbromidy. Výchozí látka vzorce II je nová a získá se z thiacyklohexan-4-onu (Cardwell H.M.E., J.Chem.Soc. 1949, 715; Fehnel E.A. a Carmack M., J.Am.Chem.Soc. 70, 1 813, 1948; Bennett G.M., Scoria L.V.D., J.Chem.Soc. 1927, 194; Adlerová E., Protiva M., Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 1 268, 1959) reakcí s hydrochloridem dimethylaminu a paraformaldehydem ve vroucí vodě, jak je to popsáno v 1. příkladu. Potřebné roztoky arylmagnesiumbromidů (Grignardova činidla) se připraví reakcí hořčíku s arylbromidy v éteru, tetrahydrofuranu nebo ve směsi obou těchto rozpouštědel. Použité arylbromidy jsou většinou komerčně přístupné, 1-brom-3,5-bis(trifluormetyl)benzen, který je takto nepřístupný, lze vyrobit podle literatury (Larionova Ju.A. et al., Ž. Prikl. Chim. 46, 2 012, 1973).

Vlastní Grignardovy reakce se provedou v již uvedených rozpouštědlech nebo jejich směsích. Získají se base vzorce I, kde  $R = \text{metyl}$ ,  $R^1$  značí všechny uvedené substituenty s výjimkou volného hydroxylu a kde  $m = n = 0$ . Tyto base jsou vesměs olejovité a představují směsi převažujících trans-isomerů (tj. 3-H, 4-OH-trans) a minoritních cis-isomerů, poměr zastoupení těchto isomerů ve směsích je přibližně 5:1. U izolovaných čistých isomerů byla konfigurace přisouzena na základě IČ spekter. K izolaci převažujících a žádaných trans-isomerů (tyto jsou analgeticky podstatně účinnější než cis-isomery) lze použít buď chromatografie surových basí na silikagelu nebo krystalizaci hydrochloridů, připravených ze surových basí, jak je to popsáno v příkladech provedení.

Látky vzorce I, kde  $R^1$  značí hydroxylovou skupinu, se připraví z příslušných metoxy-sloučenin demethylací bromidem boritým v dichlormetanu při teplotě místnosti, jak je to popsáno v příkladu provedení. Látky oxidované na atomu síry (I,  $m = 1$  nebo 2) tj. sulfoxidy a sulfony, jakož i látky oxidované na atom dusíku (N-oxidy) se získají oxidací příslušných aminosulfidů oxidací peroxidem vodíku v kyselině octové. Za použití malého přebytku peroxidu vodíku se získají sulfoxidy (I,  $m = 1$ ,  $n = 0$ ). Při použití velkého přebytku peroxidu vodíku v kyselině octové a při delším stání reakční směsi dochází k oxi-

daci nejen na atomu síry, ale i na atomu dusíku a resultují sulfon-N-oxidy (I,  $m = 2$ ,  $n = 1$ ). Příprava těchto látek je rovněž popsána v příkladech. Konečně látky obecného vzorce I, kde  $R = H$ , tj. monometylaminometyl-sloučeniny, se získají z příslušných dimetylaminometyl-derivátů dvoustupňovým působením chlormravenčanu etylnatého a závěrečnou alkalickou hydrolýzou. V prvním stupni dochází pouze k esterifikaci hydroxylové skupiny a vznikají hydrochloridy příslušných 4-(etoxykarbonyloxy)sloučenin. Při dalším působením chlormravenčanu etylnatého na uvolněné base těchto látek dochází k parciální N-demetylacii, vznikají příslušné karbonát-karbamáty, které se v závěrečném stupni podrobí alkalické hydrolýze za vzniku žádaných 3-(metylaminometyl)sloučenin vzorce I ( $R = H$ ). Také tento sled reakcí je popsán v příkladu.

Příklady provedení je nutné považovat pouze za ilustraci syntetických možností podle vynálezu, avšak není jejich účelem všechny možnosti syntéz látek podle vynálezu vyčerpávajícím způsobem popisovat. Látky ve vynálezu popsané jsou nové, jejich identita byla zajištěna jednak analyzami, jednak všemi obvyklými spektrálními metodami.

#### P ř í k l a d 1

##### 4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimetylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol

Ke směsi 32 g hořčičku a 200 ml éteru se přidá 40 g 3-bromanisolu a reakce se nastartuje přidávkou zrnka jodu. Za varu pod zpětným chladičem se potom za míchání zvolna přikape zbývajících 180 g 3-bromanisolu v 550 ml éteru. Přídavek 100 ml tetrahydrofuranu se vaří ještě 1 h pod zpětným chladičem, takto se získá roztok Grignardova činidla, tj. 3-metoxyfenylmagnesiumbromidu. Po ochlazení na  $0^{\circ}\text{C}$  se k němu za míchání po kapkách přidá roztok 102 g 3-(dimetylaminometyl)thiacyklohexan-4-onu v 300 ml tetrahydrofuranu, směs se potom míchá 1,5 h bez chlazení a rozloží se pomalým přidávkou roztoku 500 g kyseliny (+)-vinné ve 4 l vody. Po protřepání se organická fáze odstraní a vodná se promyje éterem. Zalkalizuje se potom roztokem hydroxidu sodného a uvolněná base se extrahuje éterem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se 152 g (92 %) směsi geometrických isomerů (trans : cis přibližně 5:1). Z této směsi lze neutralizací chlorovodíkem a opakovanou krystalizací surového hydrochloridu získat přímo čistý hydrochlorid trans-isomeru.

Pro získání obou isomerů se 12 g uvedené surové base chromatografuje na sloupci 230 g silikagelu. Elucí chloroformem a dále chloroformem obsahujícím 1 % metanolu se získá 10,0 g homogenní olejovité trans-base. Tato se rozpustí v etanolu a roztok se neutralizuje roztokem chlorovodíku v éteru. Získá se přímo čistý hydrochlorid trans-isomeru, t.t. 203 až  $204^{\circ}\text{C}$  (etanol-éter).

V chromatografii se pokračuje elucí chloroformem obsahujícím 3 % metanolu. Získá se 2,0 g homogenní cis-base, která krystaluje ze směsi acetonu a heptanu a taje při 87 až  $89^{\circ}\text{C}$ .

Výchozí 3-(dimetylaminometyl)thiacyklohexan-4-on, který zatím nebyl v literatuře popsán, se připraví tímto způsobem:

Směs 159 g thiacyklohexan-4-onu (literatura citovaná), 26 g paraformaldehydu, 61 g dimetylamín(hydrochloridu), 80 ml vody a 3 ml kyseliny chlorovodíkové se za míchání vaří 10 min pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 400 ml vody a získaná kapalina se extrahuje éterem. Odpařením eterického extraktu se regeneruje 59 g výchozího ketonu. Odpařením vodného roztoku ve vakuu do sucha se získá 168 g (93 % na konverzi) surového hydrochloridu žádané látky, t.t. 147 až  $149^{\circ}\text{C}$ , který se rozloží roztokem hydroxidu sodného a uvolněná base se izoluje extrakcí éterem. Zpracováním extraktu se získá 83,9 g (56 %) olejovité base, které se používají pro Grignardovu reakci. Krystalizací vzorku surového hydrochloridu ze směsi etanolu a éteru se získá čistá substance tající při 156 až  $158^{\circ}\text{C}$ .

## P ř í k l a d 2

## 4-fenyl-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol

Grignardovo činidlo se připraví jako v 1 příkladu reakcí 3,1 g hořčíku s 18 g brombenzenem v 65 ml éteru a 3 h vařením směsi pod zpětným chladičem. Po ochlazení na 5 °C se za míchání přikape roztok 10,0 g 3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-onu (viz příklad 1) v 30 ml éteru. Míchání se ještě 2 h při teplotě místnosti a po stání přes noc se rozloží roztokem 50 g kyseliny (+)-vinné ve 400 ml vody. Vodná fáze se zpracuje podobně jako v předešlém příkladu a získá se 11,1 g surové base, která se chromatografuje na sloupci 200 g silikagelu. Elucí chloroformem a potom chloroformem s 5 % metanolu se získá 7,9 g homogenní olejovité base, která se rozpustí ve 20 ml etanolu a roztok se neutralizuje roztokem 1,15 g chlorovodíku ve 20 ml éteru. Po přidání dalšího éteru krystaluje hydrochlorid žádané látky, který se odsaje, promyje éterem a vysuší ve vakuu, 7,3 g t.t. 240 až 244 °C. Rekrystalizací ze směsi etanolu a éteru se získá čistý hydrochlorid trans-base, t.t. 243 až 246 °C.

## P ř í k l a d 3

## 4-(2-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol

Podobně jako v předešlých příkladech se připraví Grignardovo činidlo reakcí 3,1 g hořčíku s 21,5 g 3-bromanisolu ve směsi 20 ml éteru a 50 ml tetrahydrofuranu. Podrobí se působení 10,9 g 3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-onu v 30 ml tetrahydrofuranu a získá se 15,0 g (93 %) surové olejovité base. Tato se neutralizuje chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru, získá se 12,0 g surového krystalického hydrochloridu tajícího při 196 až 200 °C. Rekrystalizací ze směsi etanolu a éteru se získá homogenní hydrochlorid trans-base, t.t. 200 až 203 °C. Podle analýzy jde o hemihydrát.

## P ř í k l a d 4

## 4-(4-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 3,1 g hořčíku s 21,5 g 4-bromanisolu ve 100 ml éteru a podrobí se působení 10,0 g 3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-onu v 30 ml éteru. Zpracováním se získá 12,9 g surové olejovité base, která se chromatografuje na 250 g silikagelu. Elucí chloroformem se vymyje 7,4 g homogenní olejovité base, která neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru poskytne 6,1 g hydrochloridu tajícího při 211 až 213,5 °C. Rekrystalizací ze směsi etanolu a éteru se připraví hydrochlorid trans-base (5,2 g) tající při 204 až 207 °C.

## P ř í k l a d 5

## 4-(2-chlorfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 3,1 g hořčíku s 22,1 g 2-bromchlorbenzenem v 70 ml éteru a podrobí se působení 10,0 g 3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-onu v 30 ml tetrahydrofuranu. Zpracováním se získá 10,4 g (63 %) surové olejovité base, která se chromatografuje na 200 g silikagelu. Chloroformem se eluuje 5,6 g homogenní trans-base, která poskytuje v hydrochloridu tající v čistém stavu při 256 až 258 °C (etanol-éter).

## P ř í k l a d 6

## 4-(3-chlorfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 3,1 g hořčíku s 22,1 g 3-bromchlorbenzenem ve

směsi 20 ml éteru a 50 ml tetrahydrofuranu. Podrobí se působení roztoku 10,0 g 3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-onu ve 30 ml tetrahydrofuranu a zpracováním směsi se získá 12,5 g (76 %) surové olejovité base. Tato se chromatografuje na 250 g silikagelu a elucí chloroformem se získá 7,1 g homogenní trans-base. Tato se převede na krystalický hydrochlorid, který krystaluje z etanolu a v čistém stavu taje při 251 až 254 °C.

P ř í k l a d 7

4-(4-chlorfenyl)-3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-ol

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 3,1 g hořčíku s 22,1 g 4-bromchlorbenzenu ve směsi 20 ml éteru a 50 ml tetrahydrofuranu. Při 5 °C se podrobí působení roztoku 10,0 g 3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-onu v 30 ml tetrahydrofuranu a zpracováním se získá 12,4 g (75 %) surové olejovité base. Tato se chromatografuje na sloupci 250 g silikagelu a elucí chloroformem se získá 7,1 g (43 %) krystalické trans-base, t.t. 98 až 100 °C (acetoneptan). Poskytuje krystalický hydrochlorid, který v čistém stavu taje při 209 až 211 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 8

4-(3-trifluormethylfenyl)-3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-ol

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 3,1 g hořčíku s 26 g 3-brombenzotrifluoridu v 90 ml éteru. Podrobí se působení roztoku 10 g 3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-onu v 30 ml tetrahydrofuranu a zpracováním se získá 15,2 g (83 %) surové olejovité base. Tato se chromatografuje na 270 g silikagelu a méně polární trans-base (11,2 g, 61 %) se získá elucí chloroformem. Poskytuje hydrochlorid, který ze směsi 95% etanolu a éteru krystaluje jako hemihydrát a taje při 209 až 211,5 °C.

P ř í k l a d 9

4-(4-trifluormethylfenyl)-3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-ol

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 3,1 g hořčíku s 26 g 4-brombenzotrifluoridu v 90 ml éteru. Podrobí se působení roztoku 10 g 3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-onu v 30 ml tetrahydrofuranu. Zpracováním se získá 12,8 g (70 %) surové olejovité base, která se chromatografuje na 250 g silikagelu. Elucí chloroformem se získá 8,0 g (43 %) krystalické trans-base, t.t. 87 až 88 °C (acetoneptan). Poskytuje krystalický hydrochlorid, který taje při 256 až 259 °C (etanol).

P ř í k l a d 10

4-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-ol

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 3,0 g hořčíku s 20,2 g 1-brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzenu v 70 ml éteru. Na činidlo se působí roztokem 8,0 g 3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-onu ve 30 ml tetrahydrofuranu a zpracováním směsi se získá 9,2 g (51 %) surové olejovité base, která se chromatografuje na sloupci 190 g silikagelu. Elucí chloroformem se získá 5,9 g (33 %) homogenní olejovité trans-base, která se převede na krystalický hydrochlorid, t.t. 239 až 241,5 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 11

4-(3-hydroxyfenyl)-3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-ol

Roztok 8,5 g trans-4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminomethyl)thiacyklohexan-4-olu v 75 ml

dichlormetanu se přikape k míchanému roztoku 40 g bromidu boritého v 90 ml dichlormetanu při teplotě maximálně 10 °C. Směs se míchá 3 h při teplotě místnosti, ponechá v klidu přes noc, rozloží se přikapáním 150 ml vody a potom přebytečného roztoku uhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší a odpaří. Zbytek (7,2 g surové base) se rozpustí v etanolu a roztok se neutralizuje roztokem 1,0 g chlorovodíku v 17 ml éteru. Vyloučený hydrochlorid se zfiltruje, promyje éterem a vysuší ve vakuu, 5,2 g (57 %), t.t. 262 až 264 °C. Analyticky čistý vzorek se získá rekrystalizací ze směsi metanolu a éteru, t.t. 267 až 270 °C.

P ř í k l a d 12

4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol(dimetojodid)

K roztoku 7,0 g trans-4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-olu ve směsi 25 ml metanolu a 30 ml nitrometanu se přidá 20 ml metyljodidu a směs se ponechá v klidu po dobu 6 dnů. Rozpouštědla se odpaří a pevný zbytek se krystaluje z metanolu, 4,8 g (34 %), t.t. 225 až 227 °C za rozkladu.

P ř í k l a d 13

4-(3-metoxyfenyl)-3-(methylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol

K míchanému roztoku 10,0 g trans-4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-olu v 50 ml benzenu se přikape roztok 5,8 g chlormravenčanu etylnatého v 25 ml benzenu. Vzniklá suspenze pevné látky (byla identifikována jako hydrochlorid 4-(etoxykarbonyloxy)-4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexanu, t.t. 184 až 186 °C (etanol-éter) se několikrát promyje roztokem uhličitanu sodného a uvolněná base se extrahuje éterem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se 12,5 g (teoretické množství) surového olejovitého 4-(etoxykarbonyloxy)-4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexanu. Celé množství produktu se rozpustí v 60 ml benzenu a k získání roztoku se za míchání přikape roztok 11,6 g chlormravenčanu etylnatého v 25 ml benzenu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří. V téměř teoretickém množství (14,5 g) se získá surový olejovitý 4-(etoxykarbonyloxy)-4-(3-metoxyfenyl)-3-(N-etoxykarbonyl-N-methylaminometyl)thiacyklohexan, který se dále použije bez čištění a bez charakterizace. Rozpustí se v 50 ml etanolu, k míchanému roztoku se přidá po částech 17,0 g hydroxidu draselného a směs se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se silně zředí vodou a produkt se extrahuje éterem. Z éterického extraktu se základní produkt převede do vodné fáze extrakcí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, oddělený kyselý vodný roztok se zalkalizuje roztokem hydroxidu sodného a žádaná base se izoluje éterem, 5,5 g (59 %) očiště. Poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 184 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 14

4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-S-oxid

K roztoku 7,0 g trans-4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-olu v 30 ml kyseliny octové se při 5 °C za míchání přikape 2,85 g 30% peroxidu vodíku a směs se ponechá v klidu při teplotě místnosti 12 h. Po zředění vodou se směs zalkalizuje vodným amoniakem a extrahuje se chloroformem. Extrakt se vysuší a odpaří, zbytek se rozpustí ve 20 ml etanolu a za míchání se přidá roztok 1,0 g chlorovodíku v 17 ml éteru. Stáním vykrystaluje 6,6 g (80 %) hydrochloridu žádaného produktu, který taje při 214 až 216 °C (etanol-éter).

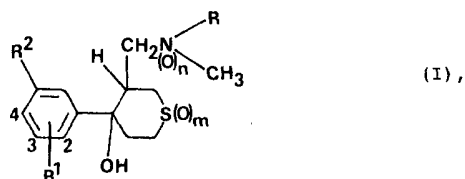
P ř í k l a d 15

4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-ol-N,S,S-trioxid

K roztoku 7,0 g trans-4-(3-metoxyfenyl)-3-(dimethylaminometyl)thiacyklohexan-4-olu v 30 ml kyseliny octové se přidá 15 ml 30% peroxidu vodíku a směs se nechá stát 6 dnů při teplotě místnosti. Potom se část kyseliny octové odpaří ve vakuu, zbytek se zalkalizuje zředěným vodným amoniakem a směs se ponechá 12 h krystalizovat. Vyloučený produkt se odsaje, promyje trochou vody a překrystaluje ze směsi metanolu a 2-propanolu, 4,6 g (56 %), t.t. 172 až 174 °C. Infračervené spektrum prokazuje přítomnost sulfonové skupiny a polarografická redukce přítomnost N-oxidového fragmentu.

# P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

4-aryl-3-(aminometyl)thiacyklohexan-4-oly a od nich odvozené sulfoxidy, sulfony a N-oxidy obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo metyl,  $R^1$  značí atom vodíku, atom halogenu, metoxyl, hydroxyl nebo trifluormetyl v libovolné z poloh 2, 3 a 4,  $R^2$  značí atom vodíku nebo trifluormetyl,  $m$  značí některé z čísel 0, 1 nebo 2 a  $n$  buď 0 nebo 1, jakož i příslušné soli, tj. jednak adiční soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami a dále soli bis-oniové, odvozené adicí dvou molekul alkylhalogenidů.