



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211103

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 335/20

/22/ Přihlášeno 03 03 80
/21/ /PV 1452-80/

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 04 84

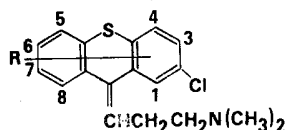
(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc.,
JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc., VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
ČERVENÁ IRENA ing. CSc., METYŠOVÁ JIŘINA PhMr. RNDr. CSc.,
POMYKÁČEK JOSEF, HRUBANTOVÁ MARTA, PRAHA

(54) Methoxy- a hydroxyderiváty 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)-thioxanthenu

Vynález popisuje nové methoxy- a hydroxyderiváty 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, a to jak ve formě směsí geometrických isomerů, tak i ve formě izolovaných individuálních cis- nebo trans-isomerů. Tyto látky jsou nekatapultickými trankvilizéry s velmi mírnou akutní toxicitou. Příklady popisují jejich přípravu z methoxysubstituovaných kyselin 2-(4-chlorfenylthio)benzoových nebo methoxysubstituovaných kyselin 2-(arylthio)-5-chlorbenzoových. Tyto kyseliny se nejprve cyklisují na methoxysubstituované 2-chlorthioxanthony, které se v druhém stupni podrobí působení 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu a získají se methoxysubstituované 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-oly. Tyto alkoholy se dále převádějí kyselé katalysovanou dehydratací na methoxyderiváty 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu. Demethylací na hydroxyderiváty 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu lze provést např. bromidem boritým nebo zahříváním s hydrochloridem pyridinu. Při použití této poslední reakce lze spojit poslední dva stupně syntetického procesu a z methoxysubstituovaných 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olů získat přímo hydroxyderiváty 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu.

Vynález se týká nových methoxy- a hydroxyderivátů 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí methoxyl nebo hydroxyl v poloze 3, 4, 6 a 7 aromatických jader thioxanthenuvého skeletu, a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I jsou mírnými trankvilizéry, prostými kataleptické účinnosti a většinou s velmi nízkou toxicitou. Tím se liší od látky vzorce I, kde R = H, což je známý neuroleptický preparát chlorprothixen (viz. J. O. Jílek a spol., Česk. Farm. 14, 294, 1965), který má značný stupeň kataleptické aktivity a ve shodě s tím vykazuje nežádoucí extrapyramidové reakce. Z látek podle vynálezu lze jmenovat např. 2-chlor-7-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen, který byl testován ve formě hydrogenmaleinátu transformy (uvedené dávky jsou v tomto případě i v dalších případech přepočteny na bázi). Je to látka velmi málo toxická; jeho střední smrtná dávka LD₅₀ při orálním podání myším je vyšší než 500 mg/kg.

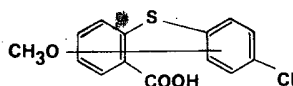
Střední účinná dávka ED₅₀, která vyvolává ataxii u myši v testu rotující tyčky při orálním podání, je 55 mg/kg. V testu katalepsie u krysa je střední účinná dávka ED₅₀ vyšší než 50 mg/kg při orálním podání. 2-Chlor-3-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen byl testován jako hydrogensulfát směsi cis- a trans-formy při orálním podání. LD₅₀ = 320 mg/kg, ED₅₀ v testu rotující tyčky je 115 mg/kg a v testu katalepsie je ED₅₀ vyšší než 50 mg/kg.

2-Chlor-4-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen byl testován rovněž jako hydrogensulfát směsi cis- a trans-formy: LD₅₀ = 440 mg/kg; ED₅₀ v testu rotující tyčky = 128 mg/kg; v testu katalepsie je ED₅₀ vyšší než 50 mg/kg (vesměs orální podání).

2-Chlor-6-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen byl testován rovněž jako hydrogensulfát směsi cis- a trans-formy: LD₅₀ = 400 mg/kg; ED₅₀ v testu rotující tyčky je 110 mg/kg; v testu katalepsie je ED₅₀ vyšší než 50 mg/kg (vesměs orální podání).

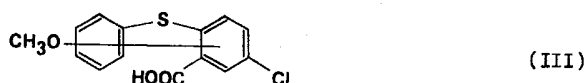
2-Chlor-7-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen byl testován jako hydrogenmaleinát směsi cis- a trans-formy: LD₅₀ = 350 mg/kg, ED₅₀ v testu rotující tyčky je 80 mg/kg; v testu katalepsie je ED₅₀ vyšší než 50 mg/kg (vše orální podání). Určitou kataleptickou účinnost vykázal 2-chlor-4-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen, testovaný ve formě hydrogenmaleinátu cis-formy: LD₅₀ = 250 mg/kg; v testu katalepsie ED₅₀ = 50 mg/kg (orální podání).

Způsob přípravy látek obecného vzorce I jsou popsány v příkladech. Jsou to čtyř až pětistupňové syntetické postupy, které vycházejí z methoxysubstituovaných kyselin 2-(4-chlorfenylthio)benzoových obecného vzorce II

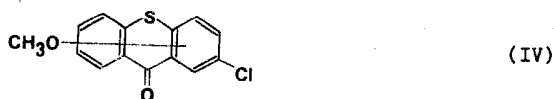


(II)

nebo z methoxysubstituovaných kyselin 2-(arylthio)-5-chlorbenzoových obecného vzorce III

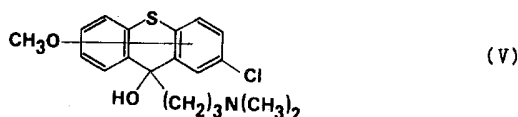


Kyseliny obecných vzorců II a III, které jsou již z literatury známe, se v prvním stupni cyklisují působením kyseliny sírové nebo kyseliny polyfosforečné na methoxysubstituované 2-chlorthioxanthony obecného vzorce IV



Cyklisace pomocí kyseliny sírové probíhá pomalu již při teplotě místnosti a relativně rychle při zvýšené teplotě, např. při 100 °C. Při zvýšené teplotě se však jako vedlejší reakce v některých případech uplatňuje sulfonace vedoucí k vedlejším produktům rozpustným ve vodě. Zatím co tedy při nižších teplotách se ketony IV získají v nízkém výtěžku a část výchozích kyselin obecných vzorců II a III se regeneruje, bývá při vyšších teplotách nižší výtěžek zaviněný vedlejší reakcí. Cyklisace pomocí kyseliny polyfosforečné probíhá hladce při teplotách 100 až 150 °C a nebývá doprovázena nežádoucími vedlejšími reakcemi.

V druhém stupni se ketony obecného vzorce IV zpracují reakcí s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem, tj. Grignardovým činidlem, připraveným z 3-dimethylaminopropylchloridu a hořčíku. Příprava tohoto Grignardova činidla v tetrahydrofuranu byla popsána v literatuře (M. Protiva a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 2161, 1964). Po rozkladu reakční směsi roztokem chloridu amonného se jako produkty získají terciární alkoholy obecného vzorce V



Tyto alkoholy obecného vzorce V lze potom kyselé katalysovanou dehydratací převést na látky obecného vzorce I, kde $R=OCH_3$. Kyselé katalysovaná dehydratace se provede nejlépe zahříváním se zředěnými minerálními kyselinami, např. s 10% kyselinou sírovou. Látky obecného vzorce I, $R=OCH_3$, vznikají jako směs cis- a trans-formy (geometrické isomery). Tyto směsi lze dělit frakcionovanou krystalisací bází nebo solí nebo je lze jako takové používat.

K převedení látek obecného vzorce I, $R=OCH_3$, na látky obecného vzorce I, $R=OH$, lze použít různých demethylačních metod. Tak např. lze demethylaci provést reakcí s bromidem boritým v dichlormethanu nebo chloroformu při teplotě místnosti, dále ji lze provést zahříváním s hydrochloridem pyridinu na teplotu 190 až 200 °C nebo jí lze dosáhnout též zahříváním s bromovodíkem v kyselině octové.

Lze též přímo aminoalkoholy obecného vzorce I zahříváním s hydrochloridem pyridinu současně dehydratovat i demethylovat, takže vznikají přímo látky obecného vzorce I, $R=OH$. Také tyto fenolické báze resultují ve formě směsí geometrických isomerů, které lze buď používat ve formě solí jako takových, nebo krystalisací bází nebo solí nebo též chromatografií bází na čisté cis- a trans-formy.

Konečné látky obecného vzorce I jsou bážické povahy a neutralisací kyselinami poskytují soli, které jsou většinou výhodnější než volné báze pro farmakologické testy i pro přípravu lékových forem. K těmto účelům se zvláště hodí soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, které současně dobře krystalují. V příkladech jsou popisovány hydrochloridy, sírany, maleinany, oxaláty atd.

P ř í k l a d 1

2-Chlor-3-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

Směs 9,06 g 2-chlor-3-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu, 60 ml vody a 6,4 ml kyseliny sírové se vaří 1,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok zalkalísuje 50 ml 20% vodného roztoku hydroxidu sodného a surová báze se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 8,4 g (98 %) žádané báze jako směsi geometrických isomerů. Rozpustí se ve 25 ml ethanolu a roztok se neutralisuje přidavkem 2,42 g kyseliny sírové. Stáním vykrystaluje 9,6 g hydrogensulfátu s t. t. 192 až 197 °C. Krystalisací z ethanolu se získá látka s t. t. 199 až 201 °C.

Výchozí 2-chlor-3-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol je látka nová a získá se nejlépe dále uvedeným postupem:

Směs 39,2 g kyseliny 2-(4-chlor-3-methoxyfenylthio)benzoové (I. Červená a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 42, 1705, 1977) a 225 ml kyseliny sírové se míchá 2 h při 40 °C a potom se nalije do směsi 900 g ledu a 900 ml vody. Vyloučená pevná látka se odsaje, suspenduje se v 10% roztoku hydroxidu sodného a míchá 10 min při 50 °C. Potom se opět zfiltruje, promyje vodou, vysuší ve vakuu a krystaluje ze 4,5 l benzenu. Získá se 30,9 g (84 %) 2-chlor-3-methoxythioxanthonu, tajícího při 233 až 234 °C.

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 27,2 g 3-dimethylaminopropylchloridu s 5,4 g hořčíku v 70 ml tetrahydrofuranu za použití malých množství jodu a 1,2-dibromethanu k nastartování reakce. Hotové Grignardovo činidlo se ochladí směsí ledu a vody a za míchání se k němu během 15 min přidá suspence 31 g 2-chlor-3-methoxythioxanthonu ve 150 ml tetrahydrofuranu. Směs se potom míchá 1 h při teplotě místnosti a ponechá přes noc v klidu při teplotě místnosti. Rozloží se nalitím do 120 ml 20% roztoku chloridu amonného a produkt se extrahuje chloroformem. Extrakt se suší síranem hořečnatým, odpaří a zbytek se krystaluje z ethanolu. Získá se 31,5 g žádaného 2-chlor-3-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu, tajícího při 179 až 181 °C.

P ř í k l a d 2

2-Chlor-3-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

Směs 210 g hydrochloridu pyridinu a 16,0 g 2-chlor-3-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu (viz příklad 1) se zahřívá 1 h na teplotu 190 °C a po částečném ochlazení se tavenina zředí vodou, roztok se zfiltruje, filtrát se zalkalísuje roztokem 80 g hydroxidu sodného ve 150 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří a zbytek se krystaluje z vodného acetonu. Získá se 9,7 g (61 %) solvátu žádané báze s polovinou molekuly acetonu, který taje při 98 až 103 °C. Infračervené spektrum naznačuje, že jde převážně o trans-isomer. Neutralisací kyselinou sírovou se získá krystalický hydrogensulfát, který krystaluje ze směsi acetonu a etheru a taje při 182 až 190 °C.

P ř í k l a d 3

2-Chlor-4-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

2-Chlor-4-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol (9,1 g) se dehydratuje podobně jako v příkladu 1 vařením s roztokem 18 g kyseliny sírové v 70 ml vody. Podobným zpracováním se získá 8,6 g (99 %) sklovité směsi geometrických isomerů bází. Neutralisací kyselinou sírovou poskytuje tato směs krystalický hydrogensulfát, tající při 188 až 190 °C (ethanol).

Výchozí 2-chlor-4-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol je látka nová a získá se nejlépe tímto postupem:

Směs 70 g kyseliny 2-(4-chlor-2-methoxyfenylthio)benzoové (J. O. Jílek a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 43, 1747, 1978) a 600 g kyseliny polyfosforečné se míchá 3 h při 135 °C. Potom se rozloží 3 l vody, směs se ponechá v klidu přes noc, vyloučený produkt se zfiltruje, suspenduje se do 1,2 l 5% roztoku hydroxidu sodného při 100 °C, po ochlazení se znovu zfiltruje, promyje vodou a vysuší. Surový produkt se krystaluje z 950 ml xylenu. Vykřystaluje 50 g (76 %) 2-chlor-4-methoxythioxanthonu, který taje při 209 až 210 °C.

Reakce 11,0 g 2-chlor-4-methoxythioxanthonu s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem (z 12,0 g 3-dimethylaminopropylchloridu a 2,4 g hořčíku) ve 100 ml tetrahydrofuranu se provede podobně, jak to bylo popsáno v příkladu 1 pro isomerní sloučeninu. Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem, ponechá v klidu přes noc a tetrahydrofuran se úplně odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 100 ml benzenu, roztok se rozloží 50 ml 15% roztoku chloridu amonného a oddělí se. Organická vrstva se důkladně protřepe s 225 ml zředěné kyseliny solné (obsahuje 25 ml koncentrované kyseliny) a benzenová vrstva se oddělí. Vodná fáze s vyloučeným olejovitým hydrochloridem se zalkalísují hydroxidem amonným, vyloučená krystalická báze se zfiltruje a vysuší; 12,8 g (88 %) 2-chlor-4-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)-thioxanthen-9-olu, tajícího při 141 až 145 °C. Krystalisací z ethanolu se získá čistá látka tající při 146 °C.

P ř í k l a d 4

2-Chlor-4-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

Roztok 2-chlor-4-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu (3,45 g) ve 30 ml dichlormethanu se přikape během 30 min k míchanému roztoku 6,25 g bromidu boritého ve 30 ml dichlormethanu za vnějšího chlazení ledem. Směs se ponechá 2 dny stát při teplotě místnosti, rozloží se 60 ml vody, míchá se 1 h, zalkalísuje se 10% roztokem uhličitanu sodného a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se odpaří a zbytek se rozpustí v 70 ml 3% roztoku hydroxidu sodného. Roztok se zahřívá 1 h na 100 °C, zfiltruje se a filtrát se po kapkách neutralisuje kyselinou octovou. Vyloučená pevná látka se po stání přes noc odsaje, promyje vodou, rozpustí v 70 ml vroucího ethanolu, roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek je 2,3 g (66 %) monohydrátu žádané báze, tající při 120 až 125 °C. Podle spekter jde o směs geometrických isomerů.

P ř í k l a d 5

2-Chlor-4-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

Směs 170 g hydrochloridu pyridinu a 15 g 2-chlor-4-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)-thioxanthen-9-olu (příklad 3) se zahřívá 1 h na 190 °C. Po částečném ochlazení se tavenina rozpustí ve 400 ml vody, roztok se zfiltruje, přidá se roztok 55 g hydroxidu sodného ve 100 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se protřepe s přebytečnou zředěnou kyselinou solnou, vyloučený olejovitý hydrochlorid se izoluje dekantací, rozloží se 5% roztokem natriumhydrogenkarbonátu a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se odpaří, zbytek se rozpustí v benzenu a k roztoku se přidá petrolether. Stáním vykřystaluje 4,0 g (29 %) trans-báze, která taje v čistém stavu při 187 až 190 °C (benzen-ethanol). Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický hydrogenmaleinát krystalující ze směsi acetonu a etheru a tající při 192 až 195 °C.

Z benzenpetroletherového matečného louhu se stáním vyloučí 1,2 g (9 %) cis-báze s t. t. 182 až 184 °C (benzen), která poskytuje hydrogenmaleinát, tající při 190 až 192 °C (aceton-ether).

Příklad 6

2-Chlor-6-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

2-Chlor-6-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol (10,0 g) se vaří 1,5 h pod zpětným chladičem s roztokem 20 ml kyseliny sírové ve 100 ml vody. Směs se zpracuje podobně jako v předešlých příkladech. Získaný surový produkt (9,5 g) se krystaluje z petrol-etheru; získá se 3,45 g (36 %) trans-isomeru, t. t. 76 až 79 °C. Neutralisací kyselinou sírovou poskytuje krystalický hemihydrát hydrogensulfátu, tající při 181 až 183 °C (ethanol).

Výchozí 2-chlor-6-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol je látka nová a získá se nejlépe tímto způsobem:

Směs 30 g kyseliny 2-(4-chlorfenylthio)-4-methoxybenzoové (K. Šindelář a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 39, 3548, 1974) a 240 g kyseliny polyfosforečné se míchá 3 h při 125 až 135 °C a směs se zpracuje podobně jako při synthese 4-methoxyisomeru (příklad 3). Získá se 25,3 g (90 %) 2-chlor-6-methoxythioxanthonu, tajícího při 211 až 212 °C (xylen).

Reakce 16,6 g 2-chlor-6-methoxythioxanthonu s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem (z 18,0 g 3-dimethylaminopropylchloridu a 3,5 g hořčíku) ve 150 ml tetrahydrofuranu se provede podobně jako v předešlých příkladech. Získá se 19,9 g (90 %) 2-chlor-6-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu, který taje při 153 až 154 °C (ethanol).

Příklad 7

2-Chlor-6-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

Roztok 3,45 g 2-chlor-6-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu ve 30 ml dichlormethanu se během 45 min přikape k míchanému a chlazenému roztoku 7,5 g bromidu boritého v dalších 30 ml dichlormethanu. Směs se míchá 6 h při teplotě místnosti a po stání přes noc se za chlazení rozloží 60 ml vody, míchá se 1 h a slabě zalkalísuje 10% roztokem uhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí, organická fáze se odpaří a zbytek se zahřívá 1 h se 70 ml 3% roztoku hydroxidu sodného na 100 °C. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje a filtrát se neutralisuje kyselinou octovou. Vyloučený produkt se odsaje, extrahuje 100 ml vroucího ethanolu, nerozpuštěný podíl se odstraní filtrací a filtrát se odpaří. Získá se 1,2 g (34 %) monohydrátu cis-báze, tajícího při 98 až 105 °C.

Příklad 8

2-Chlor-6-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

Směs 16 g hydrochloridu pyridinu a 1,60 g 2-chlor-6-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu (příklad 6) se zahřívá 1,5 h na 200 °C. Tavenina se rozpustí ve 100 ml vody, roztok se zfiltruje, k filtrátu se přidá 20% roztok uhličitanu sodného do neutrální reakce a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se odpaří a zbytek se přivede ke krystalisaci smísením s malým množstvím benzenu; 0,40 g (26 %) cis-báze, t. t. 200 až 202 °C (benzen). Neutralisací poskytuje a) hydrochlorid, který krystaluje ze směsi benzenu a ethanolu jako solvát s polovinou molekuly benzenu, t. t. 217 až 218 °C, b) hydrogenmaleinát, t. t. 188 až 190 °C (aceton-ethanol-ether).

Příklad 9

2-Chlor-6-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

Roztok 5,0 g 2-chlor-6-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu (příklad 6) ve 30 ml kyseliny octové se sytí 10 min bezvodým bromovodíkem a směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem za stálého sycení bromovodíkem. Po stání přes noc se vaří další 3 h, zředí se 70 ml kyseliny octové a ochladí. Vyloučené krystaly se odsají, rozpustí se ve vodě a roztok se neutralizuje 20% roztokem uhličitanu sodného. Vyloučený produkt se zfiltruje a překrystaluje z benzenu; 0,58 g (13 %) cis-báze, t. t. 200 až 202 °C (benzen).

P ř í k l a d 10

2-Chlor-7-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

2-Chlor-7-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol (19,7 g) se dehydratuje 2 h varem s roztokem 20,5 ml kyseliny sírové ve 200 ml vody. Zpracování jako v předešlých příkladech poskytuje 17,1 g (91 %) olejovité směsi geometrických isomerů bází. Neutralizací chlorovodíkem se získá monohydrát hydrochloridu, který krystaluje ze směsi 2-propanolu a etheru a taje při 145 až 152 °C. Dále lze připravit neutralisací báze krystalický hydrogenmaleinát, tající při 130 až 135 °C (2-propanol-ether). Krystalický je rovněž hydrogenoxalát, t. t. 82 až 86 °C (ethanol-ether).

Výchozí 2-chlor-7-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol je látka nová a lze jej připravit např. dále uvedeným postupem:

Směs 22,7 g kyseliny 5-chlor-2-(4-methoxyfenylthio)benzoové (V. Valenta a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 3607, 1976) a 110 ml kyseliny sírové se míchá 4,5 h při 20 °C. Nalije se potom do 0,75 kg směsi ledu a vody a produkt se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje 2,5M hydroxidem sodným, vysuší se uhličitánem draselným a odpaří. Získá se 7,5 g (35 %) 2-chlor-7-methoxythioxanthonu, tajícího při 188 až 189 °C (ethanol-toluen).

Reakce 16,0 g 2-chlor-7-methoxythioxanthonu s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem (z 22 g 3-dimethylaminopropylchloridu a 4,3 g hořčíku) ve 110 ml tetrahydrofuranu se provede podobně jako v předešlých příkladech. Směs se rozloží 150 ml 20% roztoku chloridu amonného a extrahuje se benzenem. Získá se 20,2 g (91 %) 2-chlor-7-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu, tajícího při 172 až 175 °C (ethanol).

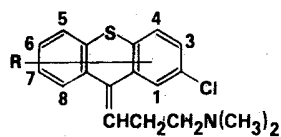
P ř í k l a d 11

2-Chlor-7-hydroxy-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

Směs 100 g hydrochloridu pyridinu a 10 g 2-chlor-7-methoxy-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu se zahřívá 1 h na 190 °C. Tavenina se rozpustí v 300 ml vody, roztok se zfiltruje, zalkalizuje 20% roztokem uhličitanu sodného a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří a zbytek se krystaluje z benzenu. Získá se 2,6 g (29 %) trans-báze, tající při 216 až 217 °C (benzen-ethanol). Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický hydrogenmaleinát, tající při 141 až 144 °C (aceton-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Methoxy- a hydroxyderiváty 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí methoxyl nebo hydroxyl v poloze 3, 4, 6 a 7 aromatických jader thioxanthénového skeletu, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.