



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 229

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 14 04 78

(21) PV 2435-78

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 30 06 82

(51) Int. Cl.³

C 07 D 335/20

A 61 K 31/38

(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV, Dr., Ing., DrSc., RAJŠNER Miroslav, Ing., CSc. a
METYŠOVÁ Jiřina, RNDr., PhMr., CSc., Praha

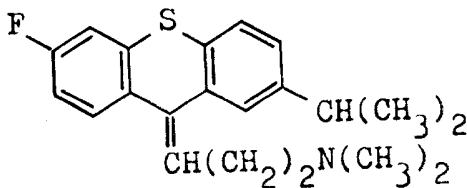
(54) 2-Isopropyl-6-fluor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

1

2

Tento vynález se týká 2-isopropyl-6-fluor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu vzorce I

(I)



a jeho soli.

Látka I a její soli se vyznačují centrálně neurotropní účinností a jsou použitelné v psychiatrii a neurologii jako léčiva. Jejich typickou vlastností je centrálně tlumivá účinnost, která není doprovázena kataleptickým účinkem. Jsou to tedy trankvilizéry, u kterých lze očekávat minimální vedlejší účinky. Jsou použitelné k zklidnění neklidných neurotických pacientů a působí proti fobiím, pocitu strachu a anxiositě.

K farmakologickému hodnocení na zvířatech (myši, krysy) bylo použito hydrogenmaleinátu látky I. Je to látka s nízkou jedovatostí. Její střední smrtelná dávka pro myši při orálním podání LD₅₀ je 280 mg/kg. Centrálně tlumivý účinek lze zjistit v první řadě

v testu rotující tyčky na myších, ve kterém orální dávka 6,3 mg/kg vyvolává ataxii (poruchu pohybové koordinace) u 50 % zvířat (dávka ED₅₀). Tento účinek látky je prodloužený, protože ještě za 24 hodin po podání je ataxie prokazatelná u 20 % zvířat (rozsah dávek, 2,5 až 20 mg/kg). Další test, kterým lze prokázat tlumivý účinek látky, je paprsková metoda sledování ovlivnění spontánní lokomotorické aktivity myši. V tomto testu je střední účinná dávka D₅₀ rovna 1,5 mg/kg; tato dávka snižuje lokomotorickou aktivitu zvířat na 50 %. Látka I je současně prakticky neúčinná katalepticky, protože v testu katalepsie u krys je její střední účinná dávka vyšší než 50 mg/kg při orálním podání. Ve shodě s tím neovlivňuje orální dávka 40 mg/kg apomorfínové stereotypie a agitaci u krys. Obojí nasvědčuje tomu, že látka není neuroleptikem, ale nekataleptickým trankvilizérem.

Látka I (ve formě uvedeného hydrogenmaleinátu) má dále určitou antimikrobiální účinnost. V testech in vitro působí antimikrobiálně vůči dále uvedeným mikroorganismům, přičemž připojená čísla jsou minimální inhibiční koncentrace v µg/ml: Streptococcus faecalis, 25; Staphylococcus pyogenes aureus, 25; Mycobacterium tuberculosis H37Rv, 5; Saccharomyces pasteurianus, 6,2; Trichophyton mentagrophytes, 25; Candida albicans, 100; Aspergillus niger, 50.

V příkladu provedení je popsán jeden z možných způsobů přípravy látky I a jejích solí. Tento způsob vychází ze známé

kyseliny 2-brom-4-fluorbenzoové [M. Rajšner a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 728, 1975] a z rovněž známého 4-isopropylthiofenolu [V. Valenta a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **39**, 797, 1974]. V prvním stupni se obě látky kondensují zahříváním v dimethylformamidu za přítomnosti bezvodého uhlíčitanu draselného a mědi jako katalysátoru. Tímto způsobem se získá kyselina 4-fluor-2-(4-isopropylfenylthio)benzoová. V dalším stupni se tato kyselina cyklisuje působením koncentrované kyseliny sírové při 100 °C na 2-isopropyl-6-fluor-thioxanthon. V dalším stupni se tento keton podrobí působení 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu, nejlépe v prostředí tetrahydrofuranu. Hydrolysou primárního produktu se získá krystalický 2-isopropyl-6-fluor-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol. Poslední reakcí syntetického postupu je kysele katalysovaná dehydratace jmenovaného terciárního alkoholu. Proveďte se zahříváním se zředěnou minerální kyselinou sírovou nebo kyselinou chlorovodíkovou. Báze I, tj. 2-isopropyl-6-fluor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen, se získá jako olejovitá směs geometrických isomerů, tj. isomeru cis a isomeru trans. Tento vynález se týká obou geometrických isomerů. Olejovitá báze poskytuje neutralizační kyselinou maleinovou krystalický hydrogenmaleinát, který se opakovanou krystalizací získá v prakticky jednotné formě, a na základě absence kataléptického efektu lze této látce přisoudit konfiguraci trans. Tato látka má b. t. 127 až 132 °C a ve vodě se rozpouští při teplotě místnosti na 2% roztok. Lépe je rozpustná v ethanolu a z roztoku se vylučuje přidávkou etheru. V matečných loužích se hromadí druhý geometrický isomer, tj. isomer cis.

Příklad

Ve 40 ml dimethylformamidu se rozpustí 15 g 4-isopropylthiofenolu a postupně se přidá 19,6 g kyseliny 2-brom-4-fluorbenzoové, 25 g bezvodého uhlíčitanu draselného a 1,5 g čerstvě vyredukované mědi. Směs se za míchání zahřívá 3 hodiny na 150 °C. Po ochlazení se silně zředí vodou, okyslí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vyloučený produkt se izoluje extrakcí chlo-

roformem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Krystalizací zbytku ze směsi benzenu a petroletheru nebo z cyklohexanu se získá 18,3 g [71 %] kyseliny 4-fluor-2-(4-isopropylfenylthio)benzoové, která po rekrystalizaci z ethanolu má b. t. 201 až 202 stupňů Celsia.

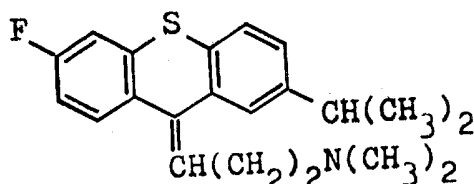
Směs 18,2 g předešlé kyseliny a 100 ml konc. kyseliny sírové se zahřívá 35 minut na 100 °C. Po ochlazení se vlije do 750 ml vody, vyloučený pevný produkt se odsaje, rozpustí se v chloroformu, roztok se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného, vysuší se uhlíčitanem draselným a odpaří. Získá se 16,1 [94 %] 2-isopropyl-6-fluor-thioxanthonu, který po krystalizaci z ethanolu má b. t. 116 až 117 °C.

Reakcí 2,7 g hořčíku s 14 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 35 ml absolutního tetrahydrofuranu se získá roztok Grignardova činidla, tj. 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu. K tomuto roztoku se při teplotě místnosti za míchání přikape roztok 15,6 g předešlého ketonu v dalších 35 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a za chlazení vodou se rozloží přikapáním 100 ml 20% roztoku chloridu amonného. Směs se potom extrahuje benzenem. Vodná fáze se oddělí, organická fáze se vysuší uhlíčitanem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací odparku ze směsi 42 ml benzenu a 100 ml petroletheru se získá 12,0 g [58 %] 2-isopropyl-6-fluor-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu, který v čistém stavu taje při 146 až 148 °C.

K roztoku 9 ml kyseliny sírové v 90 ml vody se přidá 11,5 g předešlého aminoalkoholu a směs se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí vodou, zalkalísuje se hydroxidem amonným a báze se izoluje extrakcí etherem. Extrakt se vysuší uhlíčitanem draselným a odpaří. Získá se 11 g olejovité směsi cis- a trans-2-isopropyl-6-fluor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu. Neutralizační kyselinou maleinovou v ethanolu a přidávkou etheru se vyloučí 10,0 g krystalického hydrogenmaleinátu s b. t. 125 až 130 °C. Po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a etheru je tato sůl prakticky homogenní a taje při 127 až 132 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2-Isopropyl-6-fluor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen vzorce



a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou hydrogenmaleinát.