



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 810

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 12 03 82
(21) PV 1733 - 82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 335/20

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 11 84

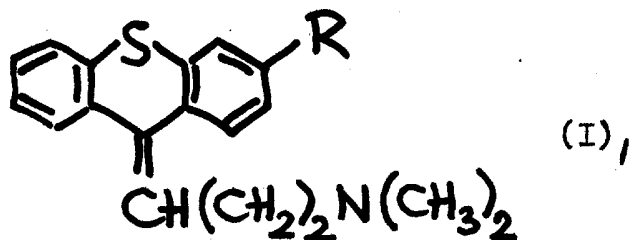
(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc.,
ŠEDIVÝ ZDENĚK, PRAHA

(54)

3-Alkyl-9-(3-dimethylaminopropyliden)-
thioxantheny a jejich soli

Vynález se týká 3-alkyl-9-(3-dimethylaminopropyliden)-thioxanthenů obecného vzorce I,



ve kterém R značí methyl nebo ethyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

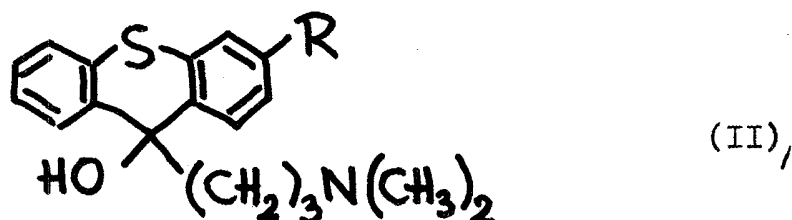
Látky vzorce I a zvláště jejich soli se vyznačují farmakodynamickou aktivitou, což z nich činí látky použitelné jako léčiva. Tak jsou v první řadě antihistaminiky použitelnými v terapii alergických onemocnění. Dále mají vlastnosti nekataleptických nebo slabě kataleptických neuroleptik, takže přicházejí v úvahu k použití v terapii schizofrenních psychos, při čemž lze očekávat, že budou mít méně nežádoucích vedlejších účinků než standardní léčiva tohoto typu. Nadto vykazují též antireserpinové účinky, takže jsou též potenciálními thymoleptiky použitelnými v terapii depresivních stavů. Dále jsou konkrétně uvedeny vlastnosti látek podle vynálezu tak, jak byly zjištěny při farmakologickém hodnocení na zvířatech:

3-Methyl-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen byl testován ve formě hemihydrátu hydrochloridu. Akutní toxicita byla stanovena na bílých myších, $\text{LD}_{50} = 15 \text{ mg/kg i.v.}$ V testu rotující tyčky na myších vykazuje látka inkoordinační působení; střední účinná látka vyvolávající ataxii ED_{50} je přibližně 3 mg/kg i.v. V i.v. dávce 3 mg/kg je látka neúčinná v testu katalepsie u krys. Naproti tomu vykazuje antihistaminový

účinek v testu detoxikace histaminu na morčatech; střední účinná dávka, která chrání 50 % zvířat před letálním efektem histaminu se pohybuje mezi 0,1 a 0,5 mg/kg při subkutánním podání. V dávkách vyšších než 3 mg/kg i.v. látka tlumí aktivitu i reaktivitu myší.

3-Ethyl-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen byl testován ve formě hydrogenfumarátu. Akutní toxicita u myší při orálním podání, LD₅₀ mezi 200 a 300 mg/kg (toxické příznaky jsou excitace a náznaky křečí). V testu rotující tyčky u myší má látka inkoordinační účinek až ve vyšších dávkách; ED₅₀ je přibližně 135 mg/kg orálně. V orální dávce 50 mg/kg vyvolává katalepsi u 40 % krys v pokuse. Antihistaminový účinek v testu detoxikace histaminu u morčat; PD₅₀ = 10 mg/kg orálně. Je rovněž vysoký antihistaminový účinek v testu histaminového aerosolu u morčat; PD₅₀ = 2 mg/kg orálně. V orální dávce 100 mg/kg má látka statisticky významný ochranný účinek v testu ulcerogenního efektu reserpinu u krys. Dále působí antireserpinově v testu antagonisace reserpinové hypothermie u myší v orální dávce 10 mg/kg.

Látky podle vynálezu jsou přístupné kysele katalysovanou dehydratací terciárních alkoholů obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I. Tato kysele katalysovaná dehydratace se provede zahřátím se zředěnou kyselinou sírovou nebo kyselinou chlorovodíkovou. Resultují směsi geometrických isomerů olefinických aminů vzorce I, které lze částečně separovat krystalizací solí látek vzorce I. Uvedené farmakologické hodnoty se netýkají individuálních Z- nebo E-isomerů, ale jejich směsí, tak jak resultují uvedenou dehydratační reakcí a neutralizací surových basí příslušnými kyselinami. Látky vzorce II jsou látky nové a jejich způsoby přípravy jsou popsány v příkladech provedení.

Zatím co base vzorce I - vzhledem k tomu, že jde o směs geometrických isomerů - jsou vesměs olejovité, jejich soli,

získané dehydratačními reakcemi, jsou krystalické i ve formě směsí a opakovanou krystalisací lze získat látky obohacené na jednom z možných isomerů, resp. dokonce látky z tohoto hlediska homogenní. K charakterisaci produktů bylo kromě analys použito spekter, která však ani u homogenních látek nemohla rozhodnout o konfiguraci na dvojně vazbě. K tomu by bylo zapotřebí krystalografické difraktometrické studie s rentgenovými paprsky, což nebylo v intencích tohoto vynálezu.

Příklad 1

3-Methyl-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen

K roztoku 8,4 g kyseliny sírové ve 42 ml vody se přidá 6,0 g 3-methyl-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu a směs se vaří 1,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok zalkalísuje 20% roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a zfiltruje s aktivním uhlím. Odpařením filtrátu se získá 5,5 g (97 %) olejovité base (směs Z- a E-isomeru). Rozpustí se v 10 ml ethanolu a roztok se neutralisuje pomocí 2,2 ml kyseliny chlorovodíkové. Přídavkem 12 ml etheru se vyloučí 3,5 g krystalického hydrochloridu tajícího při 156 až 161 °C. V této formě byla látka použita k farmakologickým testům. Opakovanou krystalisací ze směsi ethanolu a etheru se získá homogenní hydrochlorid tající při 175 až 177 °C; podle analysy jde o hemihydrát. Rozkladem tohoto homogenního hydrochloridu hydroxidem amonným a extrakcí etherem se získá homogenní base, která však je i potom olejovitá.

Výchozí 3-methyl-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol je látkou novou, kterou lze připravit dále uvedeným postupem :

K míchanému roztoku 118 g 85% hydroxidu draselného v 1100 ml vody se postupně přidá 68 g 3-methylthiofenolu (D.S. Tarbell a D.K.Fukushima, Org.Syn., Coll.Vol. 3, 809, 1955) 133 g kyseliny 2-jodbenzoové (W.Wachter, Ber.Deut.Chem.Ges. 26, 1744, 1893) a 2 g měďného katalysátoru a směs se vaří 14 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se okyselí kyselinou chlorovodíkovou. Po ochlazení a stání přes noc se produkt zfiltruje, promyje vodou a překrystaluje ze 330 ml ethanolu. Získá se 85 g (65 %) kyseliny 2-(3-methylfenylthio)benzoové tající při 172 až

175 °C. Rekrystalisací z ethanolu se získá čistá látka tající při 178 až 179 °C.

Směs 73 g předešlé kyseliny a 680 g kyseliny sírové se míchá 30 min a zahřívá na 95 °C. Po ochlazení se nalije na 4 kg ledu, pevný produkt se zfiltruje, promyje se vodou, suspenduje se v 350 ml 5% roztoku hydroxidu sodného, suspense se míchá 20 min, znovu se zfiltruje a promyje vodou. Po vysušení ve vakuu se získá 35 g (52 %) 3-methylthioxanthonu, který obsahuje menší množství isomerního 1-methylthioxanthonu. Krystalisací z petroletheru se získá homogenní 3-methylthioxanthon, tající při 116 až 117 °C.

Reakcí 1,8 g hořčíku s 9,0 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 60 ml etheru (nastartování reakce zrnkem jodu a 0,2 g ethylbromidu) se připraví roztok Grignardova činidla. Jeho preparace se kompletuje 4 h vařením pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok zředí 50 ml etheru a za míchání se během 10 min přidá 8,4 g předešlého ketonu. Směs se zředí ještě 80 ml benzenem a vaří se 18 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží přidávkem 100 ml 10% roztoku chloridu amonného (po kapkách), míchá se 10 min, vodný roztok se oddělí a extrahuje etherem. Organické fáze se spojí, promyjí se vodou a protřepou s přebytečnou 1:9 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Oddělený vodný roztok hydrochloridu se ihned zalkalísuje 20% roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek (7,3 g, 63 %), který krystaluje stáním, je surový 3-methyl-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol, t.t. 113 až 118 °C. Rekrystalisací z ethanolu se získá čistý produkt tající při 126 až 127 °C.

Příklad 2

3-Ethyl-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol (11,8 g) se dehydratuje 1,5 h vařením s roztokem 17 g kyseliny sírové v 85 ml vody. Podobným zpracováním jako v příkladu 1 se získá 9,9 g (89 %) olejovité base, která je směsí Z- a E-isomeru. Neutralisací kyselinou fumarovou v ethanolu se získá 9,3 g hydrogenfumarátu (směsi isomerů) tajícího při 163 až 166 °C, kterého bylo použito při farmakologických testech. Opakovanou krystalisací z ethanolu se získá homogenní hydrogenfumarát tající při 182 až 184 °C. Rozkladem tohoto homogenního fumarátu

hydroxidem amonným a extrakcí etherem se připraví vzorek homogenní base, která však je opět olejovitá. Její infračervené spektrum vykazuje v oblasti mimorovinných vibrací satelitní pás při 775 cm^{-1} , který naznačuje pro tuto basi E-konfiguraci.

Výchozí 3-ethyl-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-ol je látkou novou, kterou lze připravit dále uvedeným postupem. S výjimkou prvního stupně je tento postup analogický jako postup popisovaný v příkladu 1.

Reakcí 169 g 3-ethylbrombenzenu (Z-Horii, S.Yamamura, H.Hakusui, T.Nishikado a T.Momose, Chem.Pharm.Bull. 16, 2456, 1968) s 22,8 g hořčíku ve 470 ml etheru se připraví obvyklým způsobem roztok Grignardova činidla; reakce se kompletuje vařením směsi po dobu 2 h. Po ochlazení na 5 až 7 °C se k míchanému roztoku v dusíkové atmosféře během 1 h přidá po malých dávkách celkem 22 g sirného květu. Míchá se ještě 2 h při teplotě místnosti, ponechá se v klidu přes noc a za míchání se rozloží pomalým přidáním 320 ml 1:1 zředěné kyseliny chlorovodíkové. Organická vrstva se oddělí a produkt se extrahuje do přebytečného 10% roztoku hydroxidu sodného. Vodná alkalická fáze se ochladí na 5 až 8 °C, převrství se etherem a za míchání se zvolna okyselí 1:1 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Produkt se extrahuje etherem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zpracuje destilací. Získá se 81 g (64 %) 3-ethylthiofenolu vroucího při 103 až 107 °C/3 kPa.

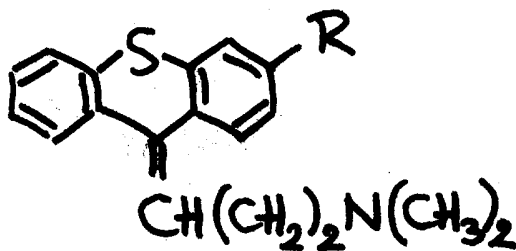
Směs roztoku 59 g hydroxidu draselného ve 300 ml vody, 40 g 3-ethylthiofenolu, 69,5 g kyseliny 2-jodbenzoové (literatura citována) a 1 g mědi se vaří 19 h pod zpětným chladičem a zpracuje analogicky, jak je to popsáno v příkladu 1. Získá se 49 g (68 %) kyseliny 2-(3-ethylfenylthio)benzoové tající při 125 až 127 °C. Krystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se získá čistá látka tající při 128 až 130 °C.

Předešlá kyselina (43,7 g) se cyklisuje zahříváním se 400 g kyseliny sírové na 95 °C po dobu 30 min. Po ochlazení a nalití do směsi 1,2 kg ledu a 0,8 kg vody se produkt extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Olejovitý zbytek (38,5 g) je směs žádaného 3-ethylthioxanthonu s isomerním 1-ethylthioxanthonem. Rozpustí se ve 40 ml benzenu a roztok se

chromatografuje na sloupci 540 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Petroletherem se nejdříve eluuje 12,0 g 1-ethylthioxanthonu, t.t. 74 až 78 °C. Potom se směsí petroletheru a benzenu eluuje 15,4 g (38 %) poněkud polárnějšího a žádaného 3-ethylthioxanthonu, který krystaluje z petroletheru a v čistém stavu taje při 54 až 56 °C.

Reakce Grignardova činidla, připraveného z 3,6 g hořčíku a 18 g 3-dimethylaminopropylchloridu ve 200 ml etheru, s 18 g předešlého ketonu ve 100 ml etheru se provede jako v příkladu 1. Získá se 23,9 g (97 %) olejovitého 3-ethyl-9-(3-dimethylaminopropyl)thioxanthen-9-olu, který stáním krystaluje. Krystalisací z benzenu se získá v čistém stavu a taje potom při 112 až 113 °C.

3-Alkyl-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxantheny obecného vzorce I,



(I),

ve kterém R značí methyl nebo ethyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.