



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211104

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 335/12

/22/ Přihlášeno 03 03 80
/21/ /PV 1453-80/

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 04 84

(75)

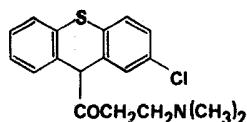
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., KÜRBL JIŘÍ ing., JANČIK FEDIR RNDr. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA, BARTOŠOVÁ MARIE MUDr. CSc.,
PARDUBICE

(54) Aminoketon thioxanthenové řady

Vynález se týká nového 1-(2-chlor-thioxanthen-9-yl)-3-dimethylaminopropan-1-olu a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými kyselinami. Jmenované látky vykazují při přiměřené toxicitě celou řadu neurotropních efektů, které z nich činí potenciální neurotropní léčiva, zejména lokální anestetika a spasmolytika. V příkladu je popsán jeden z možných způsobů přípravy jmenované báze a jeho hydrobromidu, který spočívá v dvoustupňové syntěse. V prvním stupni se na roztok hydrochloridu cis-2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu ve vodné kyselině octové působí kyselinou solnou a dále bromid-bromátovým činidlem, tj. směsí roztoku bromidu a bromičnanu draselného. Alkalizací se získá 9-brom-2-chlor-9-(1-hydroxy-3-dimethylaminopropyl)thioxanthen, který zahříváním na 130 °C odštěpuje bromovodík a poskytuje přímo hydrobromid žádaného produktu.

Vynález se týká aminoketonu thioxanthenové řady vzorce I,



(I)

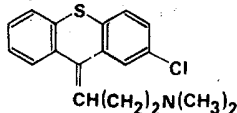
tj. 1-(2-chlorthioxanthen-9-yl)-3-dimethylaminopropan-1-onu, a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými kyselinami.

Látka vzorce I a její soli vykazují při přiměřené toxicitě (LD_{50} při intravenosním podání myším = 60 mg/kg) celou řadu neurotropních efektů, které z nich činí potenciální neurotropní léčiva, zejména lokální anestetika a spasmolytika. Látka I byla v testech in vitro a v testech na zvířatech použita jako hydrobromid. V testu infiltrační anestezie u morčat vyvolává 0,25 % koncentrace látky ve vodním roztoku kompletní anestezii u 50 % zvířat; látka má tedy přibližně čtyřikrát intensivnější působení než prokain.

V testu na izolovaném krycím duodenu in vitro bylo zjištěno, že koncentrace látky 0,5 μ g/ml vyvolává snížení acetylcholinových kontrakcí na 50 %; je to asi 10% účinnost ve srovnání s atropinem. Co se týče muskulotropního spasmolytického účinku, vyrovná se látka vzorce I papaverinu: obě látky v koncentraci 5 μ g/ml snižují baryumchloridové kontrakce izolovaného krycího duodenu na 50 %.

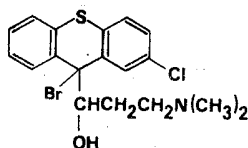
Látka vzorce I dále mírně potencuje účinek thiopentalu; v dávkách 5-12 mg/kg intravenosně prodloužuje trvání spánku po standardní dávce thiopentalu na dvojnásobek kontrolní hodnoty. Látka též význačně inhibuje růst některých mikroorganismů - jsou uvedeny minimální inhibiční koncentrace s μ g/ml: Staphylococcus pyogenes aureus 12,5; Mycobacterium tuberculosis 50; Saccharomyces pastorianus 3,1; Trichophyton mentagrophytes 1,5; Candida albicans 50.

Látka vzorce I je preparativně přístupná postupem, jehož podrobnosti jsou uvedeny v příkladu. Je to dvoustupňový syntetický postup, při kterém je výchozí látkou cis-2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthen, což je známý neuroleptický preparát chlorprothixen. Na hydrochlorid této látky vzorce II



(II)

se působí bromátbromidovým činidlem tj. směsí roztoku bromidu a bromičnanu draselného, ve směsi kyseliny octové a kyseliny solné a po alkalizaci reakční směsi se izoluje vyloučený pevný produkt, kterým je 9-brom-2-chlor-9-(1-hydroxy-3-dimethylaminopropyl)thioxanthen vzorce III



(III)

Zehříváním látky vzorce III na 130 °C - a to buď v substanci, nebo v inertním rozpouštědle - se provede dehydrobromace, kterou resultuje žádaná látka, tj. aminoketon vzorce I.

Příklad

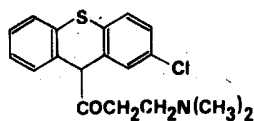
K roztoku 10,0 g hydrochloridu cis-2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thioxanthenu (J. O. Jílek a spol., Česk. Farm. 14, 294, 1965) v 50 ml kyseliny octové a 50 ml vody se přidá 5 ml kyseliny solné a roztok 10 g bromidu draselného ve 20 ml vody. K míchané směsi

se potom během 15 min přikape roztok 1,58 g bromičnanu draselného v 50 ml vody při teplotě místnosti. Roztok se míchá 30 min za chlazení ledem, zalkalísuje se hydroxidem amonným, vyloučená pevná látka se odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 11,7 g (100 %) surového 9-brom-2-chlor-9-(1-hydroxy-3-dimethylaminopropyl)thioxanthenu, tajícího neostře při 70 až 115 °C. Krystalisací z etheru se získá čistá látka tající při 107 °C za rozkladu.

Získaný produkt (16,5 g) se zahřívá 2 h na 130 °C, ochlazená tavenina se smísí s 20 ml acetonu a odsaje se. Získá se 6,0 g (36 %) hydrobromidu 1-(2-chlorthioxanthen-9-yl)-3-dimethylaminopropan-1-onu, který krystaluje ze směsi ethanolu, acetonu a etheru a v čistém stavu taje při 192 až 194 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Aminoketon thioxanthenové řady vzorce I,



(I)

tj. 1-(2-chlorthioxanthen-9-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on, a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými kyselinami.