



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252338

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 149/43

(22) Přihlášeno 07 05 86

(21) PV 3311-86

(40) Zveřejněno 15 01 87

(45) Vydáno 16 05 88

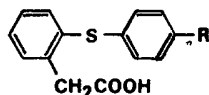
(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV **dr.**, ing. DrSc., KMONÍČEK VOJTĚCH **ing.**,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., MATUROVÁ EVA MUDr., PRAHA

(54) Způsob přípravy nových [2-(4-terc.aminofenylthio)fenyl]octových
kyselin

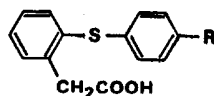
Řešení spadá do oboru syntesy léčiv.
Jeho předmětem je způsob přípravy nových
[2-/4-terec.aminofenylthio/fenyl]octových
kyselin obecného vzorce I.



/I/,

ve kterém R značí dimethylamino, piperidino
nebo morfolino. Tyto látky jsou jednak mezi-
produkty syntesy neurotropně účinných
léčiv, jednak samy o sobě mají protizánět-
livou aktivitu. Způsob přípravy látek
vzorce I podle vynálezu spočívá v reakcích
kyselin [2-jodfenyl-octové s 4-/dimetyl-
-amino/thiofenolem, 4-piperidinothiofenolem
a 4-morfolinothiofenolem ve vroucích vodných
roztocích hydroxidu draselného za přítom-
nosti mědi jako katalysátoru.

Tento vynález se týká způsobu přípravy nových [2-/4-terc.aminofenylthio/fenyl]octových kyselin obecného vzorce I



/I/

ve kterém R značí zbytek dimetylamino, piperidino nebo morfolino.

Látky podle vynálezu vzorce I jsou meziproducty synthesy neurotropních léčiv. Kromě toho však samy o sobě vykazují protizánětlivou účinnost a jsou tedy použitelné v léčbě zánětlivých onemocnění. Tak např. kyselina [2-/4-piperidinofenylthio/fenyl]octová /I, R - piperidino/, která se v testu akutní toxicity u myši jeví být prakticky netoxická /orální dávka 1 g/kg nevyvolává letalitu u skupiny 10 zvířat/, projevila v orální dávce 100 mg/kg signifikantní efekt při inhibici karagenanového otoku u myši jako modelu zánětu; v této dávce tlumí otok o 19 %. V testu adjuvantního otoku u myši /další model zánětu/ inhibuje otok signifikantně již v orální dávce 50 mg/kg o 21 %. Jiná látka této řady, kyselina [2-/4-morfolinofenylthio/fenyl]octová /I, R = morfolino/, která je podobně netoxická jako látka předešlá, vykazovala rovněž v orální dávce 100 mg/kg signifikantní efekt při inhibici karagenanového otoku u myši o 22 %.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v reakcích kyseliny /2-jodfenyl/octové /Šindelář K. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 37, 1 734 /1972/ s 4-/dimetyl-amino-/thiofenolem/Banfield J.E., J.Chem.Soc. 1960, 456/, 4-piperidinofenolem /Kmoníček V. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 51, 937 /1986/ a 4-morfolinofenolem /lit. jako předešlá látka/ ve vroucích vodných roztocích hydroxidu draselného za přítomnosti mědi jako katalysátoru. Podrobnosti tohoto způsobu přípravy jsou uvedeny v příkladech, jejichž účelem je ilustrovat možnosti vynálezu, avšak ne všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popsat. Látky vzorce I podle tohoto vynálezu jsou nové. Jejich identita byla zjištěna jednak analýzami, jednak obvyklými spektrálními metodami. Jsou to látky vesměs krystalické, ve vodě velmi málo rozpustné, rozpouštějící se však v roztocích alkalických hydroxidů a uhličitánů na roztoky příslušných alkalických solí.

P ř í k l a d 1

[2-/4-Dimetylamino-fenylthio/fenyl]octová kyselina /I, R = dimetylamino/

Roztok 4,0 g hydroxidu draselného ve 40 ml vody se zbaví kyslíku přidávkou 0,2 g dithioničitanu sodného, přidá se 5,1 g 4-/dimetylamino/thiofenolu /lit.citována/, roztok se zahřeje na 60 °C a za míchání se přidá 8,4 g kyseliny /2-jodfenyl/octové /lit.citovaná/ a 0,2 g měďného katalysátoru. Směs se vaří 20 h pod zpětným chladičem, za horka se zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se neutralizuje kyselinou octovou na pH 5 až 6 a po stání přes noc se vyloučený produkt izoluje filtrací; 6,1 g /67 %, t.t. 112 až 116 °C. Analytický vzorek, t.t. 114 až 117 °C /etanol/.

P ř í k l a d 2

[2-/4-Piperidinofenylthio/fenyl]octová kyselina /I, R = piperidino/

Podobná reakce jako v příkladu 1 se provede s 6,7 g 4-piperidinofenolu /lit.citována/ a 7,9 g kyseliny /2-jodfenyl/octové /lit.citována/ v roztoku 8,4 g hydroxidu draselného v 85 ml vody za přítomnosti 0,2 g mědi. Podobným zpracováním se získá 4,1 g /42 %/ žádané látky, t.t. 146 až 148 °C /vodný etanol/.

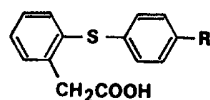
P ř í k l a d 3

/2-/4-Morfolinofenylthio/fenyl/octová kyselina /I, R = morfolino/

Připraví se podobně jako látky popsané v příkladu 1 a 2 z 6,0 g 4-morfolinothiofenolu /lit.citována/ a 6,0 g /2-jodfenyl/octové kyseliny /lit.citována/ za přítomnosti 0,2 g mědi v roztoku 6,0 g hydroxidu draselného v 60 ml vody. Získá se 4,0 g /40 %/ žádané látky, t.t. 164 až 166 °C /etanol/.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy nových /2-/4-terc.aminofenylthio/fenyl/octových kyselin obecného vzorce I,



ve kterém R značí zbytek dimethylamino, piperidino nebo morfolino, vyznačující se tím, že se kyselina /2-jodfenyl/octová nechá reagovat s 4-/dimethylamino/thiofenolem, 4-piperidino-thiofenolem nebo 4-morfolinothiofenolem ve vroucích vodných roztocích hydroxidu draselného za přítomnosti mědi jako katalysátoru.