



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261295

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 17 07 87
(21) PV 5452-87.R

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 123/00

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 06 89

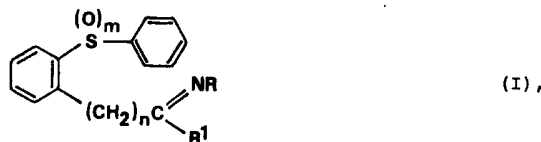
(75)
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., VALCHÁŘ MARTIN RNDr. CSc., PRAHA,
WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

(54) Amidiny a amidoximy difenylsulfidové řady a jejich soli

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou 2-(fenylthio)-fenylacetamidiny, 2-(fenylthio)benzamidiny, jim odpovídající amidoximy a sulfoxidy odvozené oxidací na atomu síry, jakož i jejich soli. Tyto látky vykazují v testech na zvířatech různé farmakodynamické aktivity a jsou potenciálními antidepresivy a trankvilizéry. Synteticky jsou přístupné z příslušných nitrilů, které reakcí s chlorovodíkem a etanolem poskytují hydrochloridy příslušných acetimidátů a benzimidátů. Jejich reakcemi s amoniakem a aminy resultují amidiny. Přímoú reakcí nitrilů s basí hydroxylaminu ve vřoucím metanolu se získají amidoximy. Všechny tyto látky jsou sulfidy, které lze oxidovat peroxidem vodíku v kyselině octové při teplotě místnosti na příslušné sulfoxidy. Všechny amidiny a amidoximy jsou basické povahy a neutralisací anorganickými nebo organickými kyselinami, které jsou farmaceuticky nezávadné, poskytují soli, které jsou rovněž předmětem řešení.

Vynález se týká amidinů a amidoximů difenylsulfidové řady obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu OH, R^1 značí skupinu NH_2 , 1-piperidinylný, 4-morfolinylný, 4-metyl-1-piperazinylný nebo 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinylný, m je rovné 0 nebo 1, a rovněž n značí 0 nebo 1, a jejich soli s anorganickými nebo organickými, farmaceuticky nezávadnými kyselinami.

Látky obecného vzorce I a jejich soli se vyznačují různými typy terapeuticky použitelných farmakodynamických aktivit, což z nich činí potenciální léčiva. Hlavní směry jejich účinku jsou v oblasti neurotropní a psychotropní. V první řadě se jeví jako antidepresiva a mírné trankvilizéry. Některé vykazují též účinky lokálně anestetické, antihistaminové a antiarytmické. Konkrétní výsledky farmakologických testů jsou uvedeny několika příklady reprezentativních látek podle vynálezu.

(2-(fenylthio)fenyl)acetamidin byl testován ve formě naleinátu. Jeho akutní toxicita u myší při intravenosním podání, LD_{50} je 25 mg/kg. Látka vykazuje signifikantní účinek v modelu potenciace jedovatosti yohimbinu u myší; ED_{50} = 55,3 mg/kg p.o. Tento účinek je typický pro antidepresiva. Je výhodné, že látka je současně neúčinná inkoordinačně v testu rotující tyčky u myší a to až do orální dávky 250 mg/kg.

N,N-pentametylen-(2-(fenylthio)fenyl)acetamidin byl hodnocen jako hydrochlorid. Jeho akutní toxicita u myší při orálním podání, LD_{50} = 356 mg/kg. V orální dávce 10 mg/kg tlumí mírně, ale statisticky signifikantně spontánní lokomotorickou aktivitu myší, což je typické pro trankvilizéry (látky zklidňující).

N,N-(3-oxapentan-1,5-diyl)-(2-(fenylthio)fenyl)acetamidin byl hodnocen rovněž jako hydrochlorid. Jeho LD_{50} při orálním podání u myší je 273 mg/kg. Podobně jako předešlá látka, i tato v orální dávce 10 mg/kg tlumí spontánní lokomotorickou aktivitu myší mírně, ale statisticky významně. Dále v orální dávce 50 mg/kg vykazuje signifikantní inhibiční efekt vůči tvorbě žaludečních vředů u krys, vyvolávaných reserpinem. Lze ji tedy označit jako mírně tlumivě působící antidepresivum.

(2-(fenylthio)fenyl)acetamidoxim byl testován ve formě maleinátu. Jeho akutní toxicita u myší LD_{50} při orálním podání je 212 mg/kg, při intravenosním podání 100 mg/kg. V intraperitoneální dávce 5 mg/kg potlačuje ptosu oční víčka u myší, která je vyvolávána reserpinem. V i.p. dávkách 5 až 10 mg/kg inhibuje hypothermický účinek reserpinu u myší. Má tedy vlastnosti antidepresiva. Dále působí antihistaminově u morčat: subkutánní dávka 1 mg/kg chrání 50 % zvířat v pokusu před letálním účinkem standardní dávky histaminu, podaného intrajugulárně. Ve formě 1% roztoku působí jako lokální anestetikum u morčat v testu infiltrační anestezie. Konečně v dávkách 10 až 20 mg/kg i.v. vykazuje antiarytmický účinek u krys vůči akonitinu.

2-(fenylthio)benzamidoxim byl hodnocen jako hydrochlorid. V orální dávce 100 mg/kg potencuje toxicitu yohimbinu u myší, přičemž v téže dávce je neúčinný diskordinačně u myší.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou přístupné z nitrilů obecného vzorce II



ve kterém n značí totéž jako ve vzorci I. Příprava nitrilu vzorce II, kde $n = 1$, byla v literatuře popsána (viz Jílek J. O. et al.: Monatsh. Chem. 96, 182, 1965). O látce vzorce II, kde $n = 0$, byla v literatuře pouze zmínka (Chem. Abstr. 58, 10 823, 1963) a proto je její příprava v příslušném příkladu popisována. Syntéza amidinů vzorce I ($R = H$) vychází z nitrilů obecného vzorce II, které se v první řadě převádějí reakcí s etanolem a chlorovodíkem na etyl-2-(fenylthio)benzimidát a etyl-(2-fenylthio)fenylacetimidát. Tyto potom reagují s amoniakem a aminy za vzniku příslušných amidinů, jak je popsáno v příkladech. Za účelem přípravy amidoximů se provádějí reakce nitrilů obecného vzorce II s hydroxylaminovou basí, nejčastěji ve vroucím metanolu. Za účelem získání sulfoxidů, tj. látek vzorce I, kde $m = 1$, je nutné příslušné sulfidy vzorce I, kde $m = 0$, oxidovat. K tomu je nejvhodnější oxidace peroxidem vodíku v kyselině octové při teplotě místnosti, což je rovněž v jednom z příkladů popsáno. Příklady je nutné chápat jako ilustrace možností způsobů přípravy látek obecného vzorce I; není účelem popisovat všechny možnosti přípravy. Všechny látky ve vynálezu popsané jsou nové; jejich identita byla zajištěna analytickými i spektrálními metodami.

P ř í k l a d 1

(2-fenylthio)fenyl)acetamidin

K 50 ml 8% roztoku amoniaku v etanolu se za míchání a chlazení (0°C) přidá 10,0 g hydrochloridu etyl-(2-fenylthio)fenyl)acetimidátu, směs se míchá 30 minut a odpaří se za sníženého tlaku. K zbytku se přidá 25 ml 10% roztoku hydroxidu draselného v etanolu, směs se míchá 30 min, znovu se odpaří ve vakuu a zbytek se extrahuje etherem. Zpracováním extraktu se získá 7,8 g (98 %) žádané base, která krystaluje z benzenu a taje při 76 až 77°C . Neutralizací vypočtenými množstvími kyseliny maleinové v etanolu se získá buď mono-maleinát tající při 179 až 180°C nebo hemimaleinát s t.t. 166 až 168°C .

Výchozí hydrochlorid etyl-(2-fenylthio)fenyl)acetimidátu, který zatím nebyl v literatuře popsán, se připraví např. tímto postupem:

Směs 45 g (2-fenylthio)fenyl)acetonitrilu a 12 ml etanolu se sytí 1,5 h za vnějšího chlazení (0°C) bezvodým chlorovodíkem. Potom se zředí 25 ml etheru a ponechá přes noc v klidu při 0°C . Vyloučený hydroxlorid produktu se odsaje, promyje se 15 ml směsí etanolu a etheru 1:3, a vysuší se ve vakuu. Získá se 37 g (69 %) žádané látky s t.t. 111 až 112°C (etanol-ether).

P ř í k l a d 2

N,N,pentametylen-(2-fenylthio)fenyl)acetamidin

Směs 4,6 g hydrochloridu etyl-(2-(fenylthio)fenyl)acetimidátu, 30 ml etanolu a 1,3 g piperidinu se míchá a vaří 7 h pod zpětným chladičem. Etanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v malém kvantu etanolu a přidá se stejný objem etheru. Vykřystaluje 0,20 g hydrochloridu piperidinu (t.t. 243°C), který se odstraní odsátím. Filtrát se dále zředí etherem, což vede ke krystalizaci hydrochloridu žádané látky. Odsaje se po stání přes noc, promyje etherem a vysuší ve vakuu; 4,28 g (83 %), t.t. 131 až 135°C .

P ř í k l a d 3

N,N-(3-oxapentan-1,5-diyl)-(2-(fenylthio)fenyl)acetamidin

Směs 4,6 g hydrochloridu etyl-(2-fenylthio)fenyl)acetamidátu, 30 ml etanolu a 1,3 g morfolinu se vaří 7 h pod zpětným chladičem a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 15 ml etanolu a k roztoku se přidá 100 ml etheru. Vykřystalizuje 3,55 g (68 %) hydrochloridu žádané látky, t.t. 195 až 196°C (etanol-ether).

P ř í k l a d 4

N,N-(N-metyl-3-azapentan-1,5-diyl)-(2-(fenylthio)fenyl)acetamidin

Směs 4,6 g hydrochloridu etyl-(2-fenylthio)fenyl)acetimidátu, 30 ml etanolu a 1,5 g 1-metylpiperazinu se vaří 7,5 h pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi 20% roztok hydroxidu sodného a ether. Organická fáze se oddělí, vysuší a odpaří. Olejovitý zbytek (4,7 g) se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá 3,4 g kyseliny maleinové za varu. Ochlazením vyloučená sůl se krystalizuje z etanolu; získá se 5,0 g (58 %) monohydrátu dimaleinátu žádané base, t.t. 173 až 175 °C.

P ř í k l a d 5

N,N-(N-(2-hydroxyetyl)-3-azapentan-1,5-diyl)-(2-(fenylthio)fenyl)acetamidin

Příprava se provede podobně jako v předešlém příkladu z 5,8 g hydrochloridu etyl-(2-(fenylthio)fenyl)acetamidátu a 2,5 g 1-(2-hydroxyetyl)piperazinu ve 30 ml etanolu. Zpracováním a neutralizací surové base pomocí 6,0 g kyseliny maleinové se získá 6,0 g (53 %) monohydrátu dimaleinátu žádané látky, t.t. 133 až 135 a znovu 145 až 148 °C.

P ř í k l a d 6

(2-(fenylthio)fenyl)acetamidoxim

K roztoku methoxidu sodného v metanolu (3,3 g sodíku v 50 ml metanolu) se přidá 9,9 g hydrochloridu hydroxylaminu a dále roztok 27,0 g (2-(fenylthio)fenyl)acetonitrilu ve 100 ml metanolu. Směs se míchá a vaří 5 g pod zpětným chladičem. Vyloučený chlorid sodný se odfiltruje, promyje se metanolem a filtrát se odpaří. Zbytek (37,4 g) se rozpustí ve 150 ml chloroformu, roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří. Olejovitý zbytek se krystalizuje ze směsi 15 ml benzenu a 15 ml hexanu, což vede k 13,5 g (44 %) žádané base, t.t. 93 až 94 °C (benzen). Neutralizací kyselinou maleinovou se získá maleinát, který krystalizuje z etanolu a taje při 140 až 141 °C.

P ř í k l a d 7

2-(fenylthio)fenyl)acetamidoxim-S-oxid

K roztoku 3,9 g předešlé base ve 40 ml kyseliny octové se přidá 1,7 ml 30% peroxidu vodíku a směs se ponechá v klidu 60 h při teplotě místnosti. Zředí se 300 ml vody, promyje se 50 ml benzenu a ponechá se přes noc krystalizaci; 2,6 g (63 %), t.t. 167 až 168 °C (etanol). Neutralizací kyselinou maleinovou ve vodném etanolu se získá krystalický monohydrát maleinát, t.t. 143 až 144 °C (vodný etanol).

P ř í k l a d 8

2-(fenylthio)benzamidoxim

K roztoku methoxidu sodného (z 1,5 g sodíku a 30 ml metanolu) se přidá 4,2 g hydrochloridu hydroxylaminu a 12,6 g 2-(fenylthio)benzonitrilu v 60 ml etanolu a směs se vaří 10 h pod zpětným chladičem. Chlorid sodný se odsaje a filtrát se odpaří. Zbytek se zředí 250 ml vody a extrahuje se chloroformem. Zpracováním extraktu se získá 12,2 g nehomogenního produktu, který se chromatografuje na koloně 200 g silikagelu. Chloroform předně vymyje méně polární příměsi a potom eluuje 2,10 g (14 %) žádané base, která krystalizuje z benzenu a taje při 132 až 134 °C. Neutralizací chlorovodíkem poskytuje hydrochlorid, který krystalizuje ze směsi acetonu a etheru a taje při 162 °C.

Příprava výchozího 2-(fenylthio)benzonitrilu není v přístupné literatuře popsána. Lze jej připravit takto: Směs 13,8 g 2-chlorbenzonitrilu, 11,0 g thiofenolu, 13,8 g uhličitanu draselného a 100 ml dimethylformamidu se míchá a vaří 15 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Zpracováním extraktu a destilací zbytku se získá 20,7 g (98 %) žádaného nitrilu s t.v. 215 až 220 °C/70 Pa, který krystalizuje ze směsi cyklohexanu a petroletheru, t.t. 56,5 až 58 °C.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

Amidiny a amidoximy difenylsulfidové řady obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu OH, R^1 značí skupinu NH_2 , 1-piperidinyl, 4-morfolinyl, 4-metyl-1-piperazinyl nebo 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinyl, m je rovné 0 nebo 1, a rovněž n značí 0 nebo 1, a jejich soli.