



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 038

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 09 09 80
(21) PV 6105-80

(51) Int. Cl.³
C 07 & 131/00

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 01 01 84

(75)

Autor vynálezu PROTIVA MIROSLAV dr.ing.DrSc., ČERVENÁ IRENA ing.CSc.,

HRUBANTOVÁ MARTA, PRAHA

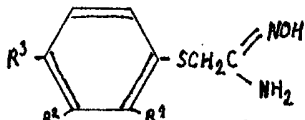
BARTOŠOVÁ MARIE MUDr. CSc., PARDUBICE

(54)

Arylthioacetamidoximy

1

Tento vynález se týká arylthioacetamidoximů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém každý ze substituentů R^1 a R^2 značí atom vodíku nebo methoxyl, R^3 značí atom vodíku, methyl, ethyl, atom chloru, methoxyl, ethoxyl, methylthioskupinu nebo ethylthioskupinu, nebo ve kterém substituenty R^1, R^2 anebo R^2, R^3 dohromady značí řetězce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-(\text{CH}_2)_4-$, při čemž platí, že nejméně jeden ze substituentů R^1, R^2, R^3 je odlišný od atomu vodíku, a jejich soli s farmaceuticky rezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou hydrochloridů. Látky obecného vzorce I a jejich soli vykazují v testech na myších antireserpiovou účinnost a přicházejí proto v úvahu jako léčiva proti duševním depresím.

Dále je uvedeno několik typických látek odpovídajících obecnému vzorci I, pro které jsou uvedeny hodnoty akutní toxicity u myší (LD_{50} v mg/kg při intravenosním podání) a dávky, které signifikantně antagonisují reserpinovou ptosu u myší (ED v mg/kg při intraperitoneálním podání): (4-chlorfenylthio)acetamidoxim (hydrochlorid) 125, 25; (2-methoxyfenylthio)acetamidoxim (hydrochlorid), 125, 25; (3-methoxyfenylthio)acetamidoxim(hydrochlorid), 120, 24; (4-methylthiofenylthio)acetamidoxim(hydrochlorid), 120, 24; (3,4-dimethoxyfenylthio)acetamidoxim(hydrochlorid), 175, 35; (2-naftylthio)acetamidoxim(hydrochlorid), 120, 24.

Látky podle vynálezu vykazují rovněž antagonistický účinek vůči reserpinové hypothermii u myši (jsou uvedeny účinné dávky ED v mg/kg, které při intraperitoneálním podání zvyšují o 1 °C rektální teplotu myši ve srovnání s kontrolní reserpinovou skupinou) : (3-methoxyfenylthio)acetamidoxim(hydrochlorid, 24; (1-naftylthio)acetamidoxim(hydrochlorid), 10. Látky podle vynálezu působí též mírně centrálně stimulačně, což se projevuje signifikantním zvyšováním spontánní motility myši ve známém prostředí; nejúčinnější v tomto směru je (3,4-dimethoxyfenylthio)acetamidoxim(hydrochlorid), který projevuje tento efekt při subkutánní dávce 15 mg/kg. (4-Chlorfenylthio)acetamidoxim(hydrochlorid) vykazuje též účinek hypotenzivní (dávka 25 mg/kg i.v. snižuje krevní tlak normotenzních krys o 20 % na nejméně 10 min), účinek diuretický (orální dávka 100 mg/kg zvyšuje diuresu u myši o 100 % ve srovnání s kontrolní skupinou) a účinek antitusický (orální dávka 125 mg/kg snižuje kašlovou aktivitu krys, vyvolávanou aerosolem vodného roztoku kyseliny citrónové, na 52 % ve srovnání s kontrolou). Je tedy patrné, že látky podle vynálezu mají terapeuticky použitelné účinky, takže je nutné jim přiznat technickou důležitost.

Látky podle vynálezu se připravují postupy, které jsou popsány v příkladech provedení. Výchozími látkami jsou thiofenoly obecného vzorce II,



ve kterém symboly R^1 až R^3 značí totéž jako ve vzorci I. Tyto thiofenoly jsou vesměs známy a lze je získat buď jako komerční reagenty, nebo postupy popsanými v literatuře (v těchto případech jsou citace literatury uvedeny v příkladech provedení). Tyto thiofenoly se převedou reakcí s ekvivalentem roztoku natriummethoxidu v methanolu na sodné soli, které se podrobí působení chloracetnitrilu ve vroucím methanolu. Resultují (aryltio)acetonitrily obecného vzorce III,



ve kterém symboly R^1 až R^3 značí opět totéž jako ve vzorci I.

Většina těchto meziproduktů jsou látky nové; pokud byly již v literatuře popsány (i když odlišnou metodikou), je v příkladu provedení uvedena opět příslušná literární citace. Převedení nitrilů II na amidoximy I se provádí reakcí s hasí hydroxylaminu (uvolní se z hydrochloridu hydroxylaminu reakcí s ekvivalentem roztoku natriummethoxidu v methanolu) ve vroucím methanolu. Z reakčních směsí se isolačními postupy získají nejdříve base amidoximů vzorce I, z nichž některé dobře krystalují a lze je krystalizací vyčistit a charakterisovat. Surové olejovité base vzorce I nebo čisté krystalické base vzorce I se převedou neutralizací kyselinami na příslušné soli. Použije-li se k tomu roztok bezvodého chlorovodíku v etheru nebo směsi ethanolu a etheru, získají se dobře krystalisující hydrochloridy, které jsou rozpustné ve vodě a jsou vhodnější než volné base k přípravě lékových forem i k provádění farmakologických testů na zvířatech.

Další podrobnosti přípravy látek podle vynálezu jsou uvedeny v příkladech provedení, kde jsou uvedeny též charakteristiky látek podle vynálezu (basí i soli).

Příklady provedení

1. (4-Ethoxyfenylthio)acetamidoxim

K roztoku 30,9 g 4-ethoxythiofenolu (M.Protiva a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 29, 2161, 1964) v 60 ml methanolu se přidá roztok natriummethoxidu, připravený rozpuštěním 1,6 g sodíku ve 115 ml methanolu. Roztok se míchá 15 min při teplotě místnosti a potom se zvolna přikape 15,1 g chloracetonitrilu. Směs se míchá 2 h při teplotě místnosti a potom se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Za horka se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 35 ml horkého ethanolu a ochlazením se přivodí krystalisace. Získá se 31,0 g (80 %) nového (4-ethoxyfenylthio) acetonitrilu s t.t. 67 - 68 °C. Rekrystalisací z ethanolu teplota tání již dále nestoupá.

Reakcí 13,2 hydrochloridu hydroxylaminu s roztokem natriummethoxidu, připraveným rozpuštěním 4,4 g sodíku v 75 ml methanolu, se získá roztok base hydroxylaminu, ke kterému se přidá 31,0 g (4-ethoxyfenylthio)acetonitrilu a směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Za horka se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek krystaluje ze směsi hexanu a etheru. Filtrací se získá 29,5 g (65 %) base (4-ethoxyfenylthio)acetamidoximu s t.t. 52 - 55 °C. Roztok 29,5 g této base v 70 ml ethanolu se neutralisuje přidáním roztoku bezvodého chlorovodíku v etheru. Stáním směs vykristaluje 21,5 g hydrochloridu s t.t. 125-128 °C. Rekrystalisací ze směsi ethanolu a etheru se získá analyticky čistý produkt s t.t. 127-129 °C.

2. (4-Methylfenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 4-methylthiofenolu s chloracetonitrilem v 91% výtěžku (4-methylfenylthio)acetonitril, vroucí při 168-170/4,27 kPa (viz též A.A. Santilli a spol., U.S. pat. 3,553.198; Chem Abstr. 75, 5935, 1971). Následující reakcí s hydroxylaminem se v 90% výtěžku získá base (4-methylfenylthio)acetamidoximu, tající při 67,5 - 69,5 °C (hexan). Poskytuje hydrochlorid, krystalující ze směsi ethanolu a etheru a tající při 142-145 °C.

3. (4-Ethylfenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 4-ethylthiofenolu (K.Pelz a M. Protiva, Collect.Czech.Comm. 32, 2161, 1967) s chloracetonitrilem v 56% výtěžku nový (4-ethylfenylthio)acetonitril, t.v. 138 °C/0.13 kPa. Následující reakcí s hydroxylaminem se v 90% výtěžku získá olejovitá base (4-ethylfenylthio)acetamidoximu, která poskytuje hydrochlorid s t.t. 125-128 °C (ethanolether).

4. (4-Chlorfenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 4-chlorthiofenolu s chloracetonitrilem v 63% výtěžku (4-chlorfenylthio)acetonitril tající při 88-89 °C (viz též E.A.Falco a spol., J.Org. Chem. 26, 1143, 1961). Následující reakcí s hydroxylaminem se v 77% výtěžku získá olejovitá base (4-chlorfenylthio)acetamidoximu, která poskytuje hydrochlorid s t.t. 140,5-142 °C (ethanol-ether).

5. (2-Methoxyfenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 2-methoxythiofenolu (F.Mauthner, Ber.Deut. Chem.Ges. 39, 1348, 1906) s chloracetonitrilem v 75% výtěžku nový (2-methoxyfenylthio)acetonitril, vroucí při 132-134 °C/0.07 kPa. Následující reakcí s hydroxylaminem se v 75% výtěžku získá krystalická base (2-methoxyfenylthio)acetamidoximu, tající při 113-115 °C (benzen). Poskytuje hydrochlorid tající při 120-122 °C (ethanol-ether).

6. (3-Methoxyfenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 3-methoxythiofenolu (F.Mauthner, Ber. Deut. Chem.Ges. 39, 3596, 1906) s chloracetonitrilem v 48% výtěžku nový (3-methoxyfenylthio)acetonitril s t.v. 164-168 °C/0.31 kPa. Následující reakcí s hydroxylaminem se ve 40% výtěžku získá olejovitá base (3-methoxyfenylthio)acetamidoximu, která poskytuje hydrochlorid tající při 114-116 °C (ethanol-ether).

7. (4-Methoxyfenylthio)acetamidoxim

8. (4-Methylthiofenyl)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 4-(methylthio)thiofenolu (J.O.Jílek a spol., Collect.Czech.Comm. 39, 3338, 1974) s chloracetonitrilem v 60% výtěžku nový (4-methylthiofenylthio)acetonitril s t.t. 62-64 °C (ethanol). Následující reakcí s hydroxylaminem se v 79% výtěžku získá krystalická base (4-methylthiofenylthio)acetamidoximu, tající při 70 - -72 °C (benzen). Poskytuje hydrochlorid s t.t. 143-146 °C (ethanol-ether).

9. (4-Ethylthiofenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 4-(ethylthio)thiofenolu (J.O. Jílek a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 39, 3338, 1974) s chloracetonitrilem nový (4-ethylthiofenylthio)acetonitril (t.v. 168-170 °C/0,11 kPa) ve výtěžku 66 %. Následující reakcí s hydroxylaminem se v 80% výtěžku získá krystalická base (4-ethylthiofenylthio)acetamidoximu s t.t. 63-66 °C (benzen-petrolether). Poskytuje hydrochlorid tající při 117-119 °C (ethanol-ether).

10. (2-Methoxy-4-chlorfenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 2-methoxy-4-chlorthiofenolu (J.O.Jílek a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 43, 1747, 1978) s chloracetonitrilem v 38% výtěžku nový (2-methoxy-4-chlorfenylthio)acetonitril vroucí při 176 °C/0,33 kPa. Následující reakcí s hydroxylaminem se v 70% výtěžku získá olejovitá base (2-methoxy-4-chlorfenylthio)acetamidoximu, která poskytuje hydrochlorid s t.t. 152-154 °C (ethanol-ether).

11. (3-Methoxy-4-chlorfenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 3-methoxy-4-chlorthiofenolu (I.Červená a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 42, 1705, 1977) s chloracetonitrilem v 70% výtěžku nový (3-methoxy-4-chlorfenylthio)acetonitril, vroucí při 168 °C/0,19 kPa. Následující reakcí se v 60% výtěžku získá krystalická base (3-methoxy-4-chlorfenylthio)acetamidoximu s t.t. 139-141 °C (benzen). Poskytuje hydrochlorid tající při 143-145 °C (ethanol-ether).

12. (3,4-Dimethoxyfenylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 3,4-dimethoxythiofenolu (K.Fries a spol., Justus Liebig Ann.Chem. 468, 172, 1929) s chloracetonitrilem v 74% výtěžku nový (3,4-dimethoxyfenylthio)-acetonitril s t.t. 101-103 °C (ethanol). Následující reakcí s hydroxyl-

aminem se v 66% výtěžku získá krystalická base (3,4-dimethoxyfenylthio)acetamidoximu, tající při 142-144 °C (ethanil). Poskytuje hydrochlorid s t.t. 179-182 °C (methanol-ether).

13. (1-Naftylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 1-thionaftolu (F.Taboury, Bull.Soc.Chim.Fr. /3/ 29, 761, 1903) s chloracetonitrilem v 70% výtěžku nový (1-naftylthio)acetonitril s t. v. 167 °C/0,21 kPa. Následující reakcí s hydroxylaminem se v 48% výtěžku získá olejovitá base (1-naftylthio)acetamidoximu, která poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 139-141 °C (ethanol-ether).

14. (2-Naftylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 2-thionaftolu (O.Dann a W. Kokorudz, Chem. Ber. 91, 172, 1958) s chloracetonitrilem v 54% výtěžku (2-naftylthio)acetonitril, tající při 81-84 °C (viz též A.A.Sartilli a spol., U.S.pat. 3,553.198; Chem.Abstr. 75, 5935, 1971). Následující reakcí s hydroxylaminem se v 88% výtěžku získá krystalická base (2-naftylthio)acetamidoximu s t.t. 93-96 °C. Poskytuje hydrochlorid tající při 149-152 °C (ethanol-ether).

15. (5,6,7,8-Tetrahydro-1-naftylthio)acetamidoxim

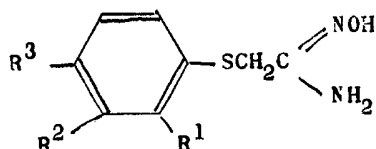
Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 5,6,7,8-tetrahydro-1-thionaftolu (F.Kroll-pfeiffer a spo., Ber.Deut.ChemrGes. 58, 1654, 1925) s chloracetonitrilem v 78% výtěžku nový (5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylthio)acetonitril s t.v. 160-162 °C/1,33kPa. Následující reakcí s hydroxylaminem se v 70% výtěžku získá olejovitá base (5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylthio)acetamidoximu, která poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 148-152 °C (ethanol-ether).

16. (5,6,7,8-Tetrahydro-2-naftylthio)acetamidoxim

Podobně jako v 1. příkladu se získá reakcí 5,6,7,8-tetrahydro-2-thionaftolu (W.Davies a Q.N.Porter, J.Chem.Soc. 1956, 2609) s chloracetonitrilem v 70% výtěžku nový (5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylthio)acetonitril vroucí při 173 °C/0,19 kPa. Následující reakcí s hydroxylaminem se v 75% výtěžku získá olejovitá base (5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylthio)acetamidoximu, která poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 139-141 °C (ethanol-ether).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Arylthioacetamidoxymy obecného vzorce I,



(I)

ve kterém každý ze substituentů R¹ a R² značí atom vodíku nebo methoxyl, R³ značí atom vodíku, methy, ethyl, atom chloru, methoxyl, ethoxyl, methylthioskupinu nebo ethylthioskupinu, nebo ve kterém substituenty R¹, R² nebo R², R³ dohromady značí řetězec -CH=CH-CH=CH- nebo -(CH₂)₄-, při čemž platí, že nejméně jeden ze substituentů R¹, R², R³ je odlišný od atomu vodíku, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou hydrochloridy.