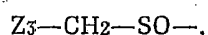
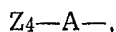


arylsulfinylový zbytek obecného vzorce



kde

Z₃ znamená naftylovou nebo fenylovou skupinu, popřípadě nejméně jednou substituovanou halogenem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou NO₂ nebo methylenedioxykupinou, zbytek obecného vzorce



kde

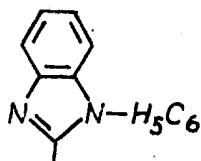
Z₄ znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, popřípadě nejméně jednou substituovanou alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, skupinou CF₃ nebo NH₂, nebo adamantylovou skupinu, a

A znamená skupinu vzorce

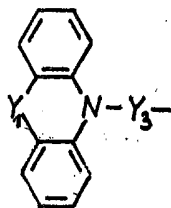
—NH—, —NHCO—, —CONH—, NHCONH—, —N(C₆H₅)CONH—, nebo



fenylbenzimidazolový zbytek vzorce



nebo tricyklický zbytek [T] obecného vzorce

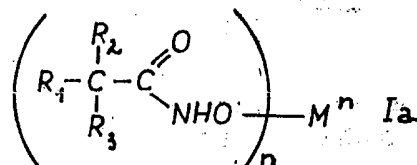


kde

Y₁ znamená skupinu —CH₂—CH₂— nebo —S—, a

Y₃ znamená skupinu —CH₂— nebo —CO—, jakož i jejich soli s kovy a jejich adičních solí s kyselinami, zahrnuje-li symbol R¹ zásaditý zbytek.

Z použitelných solí s kovy je možno zejména uvést soli s alkalickými kovy, s kovy alkalických zemin, se zinkem, s hořčíkem a hliníkem, například soli odpovídající obecnému vzorci Ia



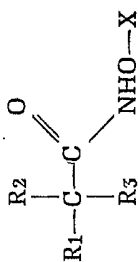
kde

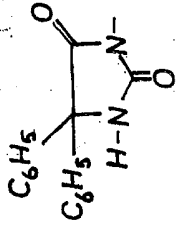
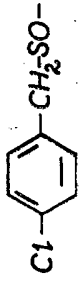
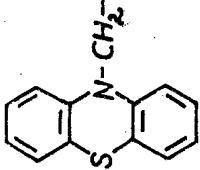
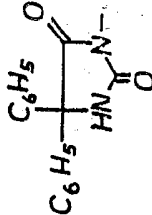
M znamená Na, K, Ca, Zn, Mg a Al a n znamená 1, 2 nebo 3 podle mocnosti kovu M.

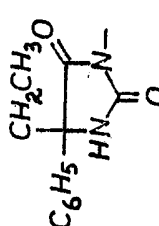
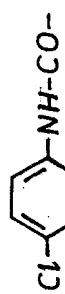
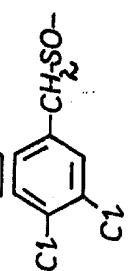
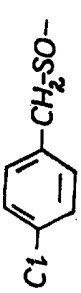
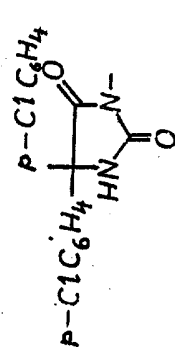
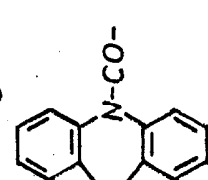
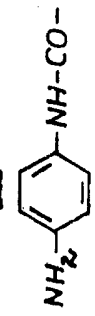
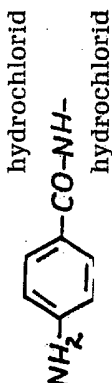
Atomem halogenu se zde rozumí atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu. S farmakologického hlediska jsou výhodnými atomy halogenu atomy fluoru, chloru a bromu, a s hlediska mechanismu reakční syntézy jsou výhodnými atomy halogenu atomy chloru a bromu.

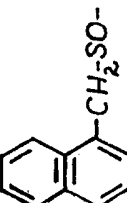
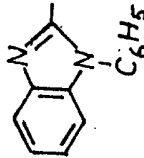
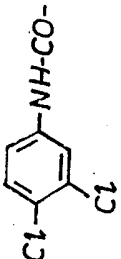
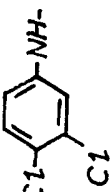
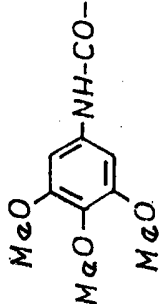
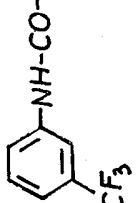
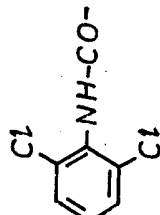
V níže zařazené tabulce I jsou uvedeny některé sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, na které však způsob podle vynálezu není nikterak omezen.


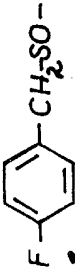
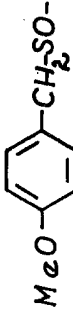
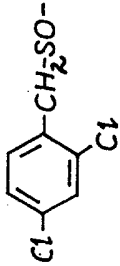
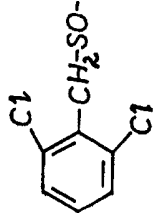
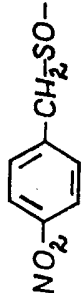
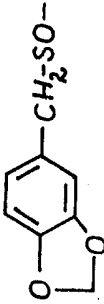
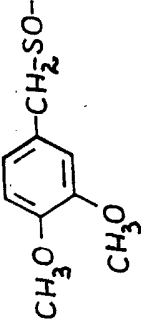

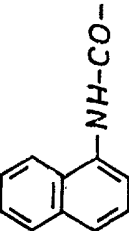
Tabulka I

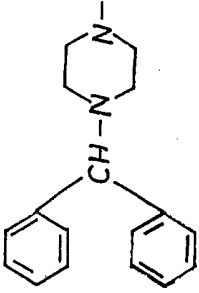


Příklad	Kódové číslo	R ₁	R ₂	R ₃	X	Teplota tání
1	CRL 40 373	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	133 — 134 °C
2	CRL 40 382	 C ₆ H ₅ -CH ₂ -N-CO-CH(CH ₃)-C(=O)-C ₆ H ₅	H	H	H	(a)
3	CRL 40 385	(C ₅ H ₅) ₂ N-CO-	H	H	H	150 — 151 °C
4	CRL 40 400	(C ₆ H ₅) ₂ CHCONH-	H	H	H	156 °C
5	CRL 40 411	 Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -SO-	H	H	H	210 °C (b)
6	CRL 40 258	 N-CH ₂ -	H	H	Na	155 — 160 °C (b)
7	CRL 40 438	(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-	CH ₃	H	H	171 — 172 °C
8	CRL 40 439	(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-	CH ₃ CH ₂	H	H	159 — 160 °C
9	CRL 40 446	N,N-dicyklohexyl-karbamoyl	H	H	H	198 — 200 °C
10	CRL 40 447	 C ₆ H ₅ -CH ₂ -N-CO-CH(CH ₃)-C(=O)-C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	(c)

Příklad	Kódové číslo	R ₁	R ₂	R ₃	X	R ₃	Teplota tání
11	CRL 40 450		H	H	H	201 — 202 °C	
12	CRL 40 464		H	H	H	212 — 213 °C (b)	
13	CRL 40 465		H	H	H	191 — 192 °C	
14	CRL 40 466		CH ₃	H	H	132 — 133 °C	
15	CRL 40 468		H	H	H	139 — 141 °C	
16	CRL 40 471		H	H	H	201 — 202 °C (b)	
17	CRL 40 472		H	H	H	216 — 220 °C (b) (d)	
18	CRL 40 473		H	H	H	182 — 185 °C	

Příklad	Kódové číslo	R ₁	R ₂	R ₃	X	Teplota tání
19	CRL 40 475		H	H	H	209 — 210 °C
20	CRL 40 490		H	H	H	212 — 215 °C (b)
21	CRL 40 491		H	H	H	201 — 202 °C
22	CRL 40 500		H	H	H	138 — 140 °C
23	CRL 40 509		H	H	H	195 — 196 °C
24	CRL 40 512		H	H	H	206 — 207 °C
25	CRL 40 510		H	H	H	175 — 176 °C

Příklad	Kódové číslo	R ₁	R ₂	R ₃	X	Teplota tání
26	CRL 40 513		H	H	H	165 — 166 °C
27	CRL 40 511		H	H	H	177 °C
28	CRL 40 498		H	H	H	159 °C
29	CRL 40 515		H	H	H	204 — 205 °C
30	CRL 40 516		H	H	H	201 °C
31	CRL 40 539		H	H	H	227 °C
32	CRL 40 538		H	H	H	206 °C
33	CRL 40 564		H	H	H	202 °C
34	CRL 40 517		H	H	H	220 — 222 °C (b)
35	CRL 40 518		H	H	H	184 — 186 °C (b)

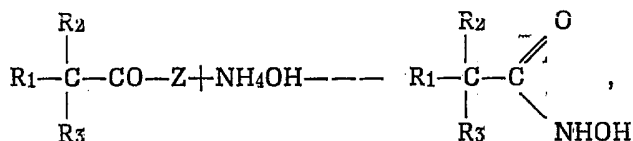
Příklad	Kódové číslo	R ₁	R ₂	R ₃	X	Teplota tání
36	CRL 40 536		H	H	H	206 — 208 °C
37	CRL 40 537	hydrochlorid (C ₆ H ₅) ₂ N—CONH—	H	H	H	228 — 230 °C (b)
38	CRL 40 499	adamantyl-NH—CO—	H	H	H	215 — 216 °C (b)

Poznámky:

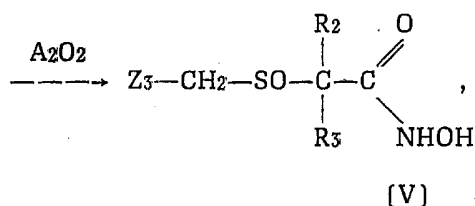
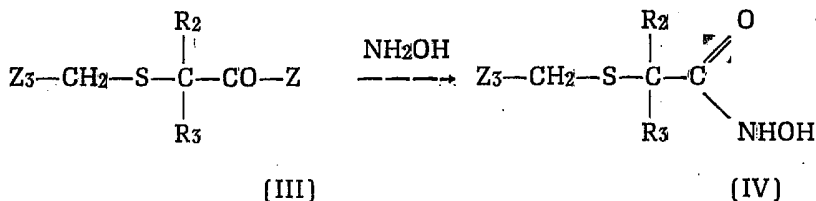
- a) dvojitá teplota tání při 132 až 134 °C a dále při 214 až 216 °C
 b) za rozkladu
 c) dvojitá teplota tání při 128 až 130 °C a dále při 205 až 206 °C
 d) volná zásada taje při teplotě 164 až 165 °C

Kyseliny hydroxamové a jejich soli s kovy se mohou připravit známým způsobem použitím běžně známých reakčních postupů.

Způsob podle vynálezu k jejich přípravě se vyznačuje tím, že se nechá reagovat derivát kyseliny octové obecného vzorce II



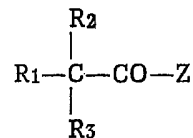
Znamená-li Z atom halogenu, nechá se reagovat halogenid kyseliny s hydrochloridem hydroxylaminu rozpuštěným v pyridinu. Znamená-li Z alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nechá se karboxylát reagovat s hydrochloridem hydroxylaminu rozpuštěným nebo suspendovaným v příslušném alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku.



jak je uvedeno v příkladu 5.

Nové sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, jsou shodnými účinnými látkami terapeutických prostředků, které působí na centrální nervovou soustavu. Tyto terapeutické prostředky obsahují nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo některou z jejich netoxických solí s kovy ve směsi s fyziologicky vhodným nosičem.

Kyseliny hydroxamové byly již popsány; některé z nich se ukázaly být terapeuticky účinnými, zejména kyselina 4- α -naftyloxy-3-hydroxy-butyrohydroxamová (viz srovnávací příklad 5 patentu US č. 3 819 709), u jiných bylo dokázáno výhodné působení na centrální nervovou soustavu, zejména u ky-



kde

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam a Z znamená atom halogenu nebo alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s hydroxylaminem, podle reakčního schématu

Obsahuje-li substituent R₁ sulfinylovou skupinu SO, je možno nejprve připravit kyselinu hydroxamovou, v níž R₁ zahrnuje thioskupinu —S—, a pak tuto thioskupinu zoxidovat v sulfinylovou skupinu peroxidem vodíku. V tomto případě je možno postupovat podle reakčního schématu

selin 4-fenylsulfinylbutyrohydroxamové, 4-(p-fluorfenylsulfinyl)butyrohydroxamové, 3-(p-fluorfenylsulfinyl)propionhydroxamové a 4-(p-chlorfenylsulfinyl)-butyrohydroxamové (viz příklady 12 až 15 francouzské patentové přihlášky 75 27 483 z 8. 8. 1975) a u kyselin β -benzhydrysulfinylacetoxyhydroxamové, 3-benzhydrysulfinylpropionhydroxamové a 4-benzhydrysulfinylbutyrohydroxamové (viz příklady 1,6 a 9 britské patentové přihlášky 40 419 z 2. 10. 1975).

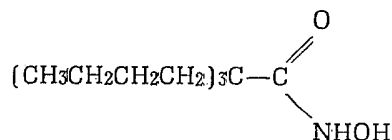
Nové kyseliny, připravené způsobem podle vynálezu mají, jak již bylo uvedeno, terapeutický účinek na centrální nervovou soustavu a jsou vhodné jako psychotropní prostředky. Jsou účinnými sedativy a snižují spontánní motilitu myši. Jsou therapeutic-

ky použitelné jako sedativa, anxiolytika, antidepressiva nebo psychostimulancia.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady, které však nikterak jeho rozsah neomezuji.

Příklad 1

Kyselina tributylacetohydroxamová

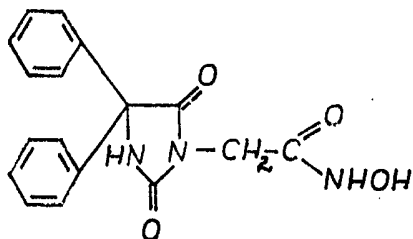


Kódové číslo CRL 40 373

Roztok 4,56 g (0,02 mol) kyseliny tributylacetové (teplota tání 34 až 36 °C, teplota varu 126 až 127 °C za tlaku 67 Pa) v 7,5 ml (0,1 mol) thionylchloridu se míchá 30 minut při teplotě 20 °C. Pak se roztok zahřívá jednu hodinu na vodní lázni, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Takto získaný chlorid kyseliny se přikape k roztoku 3,5 g (0,05 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 25 ml pyridinu. Směs se míchá po 1 hodinu při teplotě 20 °C, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 2 N kyselinou chlorovodíkovou, promyje vodou, vysuší, promyje pentanem a překrystaluje z diisopropyletheru. Získá se v záhlaví uvedená sloučenina ve výtěžku 48 %. Teplota tání 133 až 134 °C.

Příklad 2

Kyselina 3-(5,5-difenylhydantoinoyl)acetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 382

1) Ethylester kyseliny 3-(5,5-difenylhydantoin)octové

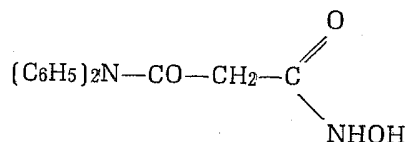
Roztok 12,6 g (0,05 mol) 5,5-difenylhydantoinu a 6,1 ml (0,055 mol) ethylbromacetátu ve 100 ml bezvodého ethanolu se za míchání zahřívá pod zpětným chladičem, načež se během 3 hodin přikape roztok ethylátu sodného, připraveného z 1,15 g (0,05 gramatomu) sodíku a 100 ml ethanolu. Směs se zahřívá ještě jednu hodinu, načež se za tepla odfiltruje bromid sodný, reakční směs se ochladí a vyloučené krystaly se odfiltrují. Získá se 16,2 g (výtěžek 96 %) esteru o teplotě tání 184 až 185 °C.

2) Kyselina 3-(5,5-difenylhydantoinoyl)acetohydroxamová

Ke 13,6 g (0,04 mol) ethylesteru kyseliny 3-(5,5-difenylhydantoin)octové se přidá roztok hydroxylaminu, připravený ze 4,2 g (0,06 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 2,3 g sodíku ve 200 ml methanolu. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě 20 °C, načež se odpaří za sníženého tlaku do sucha, ke zbytku se přidá 100 ml vody, směs se zfiltruje a k filtrátu se přidá 6 N kyselina chlorovodíková. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí vodou, vysuší a překrystalují z methanolu. Získá se v záhlaví uvedená sloučenina kódového čísla CRL 40 382 ve výtěžku 78 %. Tato látka se vyznačuje dvojí teplotou tání, jednak při 132 až 134 °C, jednak při 214 až 216 °C.

Příklad 3

Kyselina α -(N,N-difenylkarbamoyl)acetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 385

1) Ethylester kyseliny N,N-difenylkarbamoyloctové

Do roztoku 17 g (0,1 mol) difenylaminu ve 150 ml bezvodého benzenu se za míchání přikape 7,5 g (0,05 mol) ethylmalonylchloridu. Směs se ponechá stát přes noc a vyloučená sraženina hydrochloridu difenylaminu se odfiltruje. Filtrát se promyje nejprve 1 N kyselinou chlorovodíkovou, pak zředěným kyselým uhličitánem a konečně vodou. Pak se filtrát vysuší, odpaří za sníženého tlaku, vyjme petroletherem a odstředí. Získá se 12 g (výtěžek 85 %) esteru o teplotě tání 75 až 76 °C.

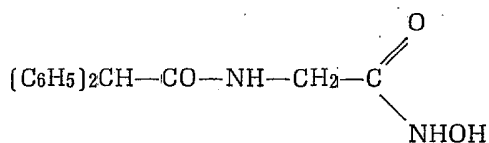
2) Kyselina α -(N,N-difenylkarbamoyl)acetohydroxamová

Připraví se roztok hydroxylaminu ze 7 g (0,1 mol) hydrochloridu hydroxylaminu, 3,95 g (0,17 gramatomu) sodíku ve 250 ml methanolu. Chlorid sodný se odfiltruje, přidá se 19,8 g (0,07 mol) ethylesteru kyseliny N,N-difenylkarbamoyloctové a směs se ponechá stát přes noc. Pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme vodou, zfiltruje, filtrát se okyselí a odstředí. Sraženina se promyje vodou a diisopropyletherem, načež se vysuší a překrystaluje z ethanolu.

Získá se v záhlaví uvedená sloučenina ve výtěžku 58 %. Teplota tání 150 až 151 °C.

Příklad 4

Kyselina α -(benzhydrylkarboxamido)aceto-
hydroxamová



Kódové číslo CRL 40 400

1) Chlorid kyseliny difenylctové

K 21,2 g (0,1 mol) kyseliny difenylctové se za studena přidá 75 ml (přibližně 1 mol) thionylchloridu. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po 3 hodiny, načež se ochladí, nadbytek thionylchloridu se odpaří a ze zbytku se izoluje 22,9 g chloridu kyseliny (výtěžek přibližně 99 % teorie) vykrytalovaného při nízké teplotě, o teplotě tání nad 50 °C.

2) Ethylester kyseliny α -(benzhydrylkarboxamido)ctové.

Zneutralizováním 10% methanolického roztoku 28 g (0,2 mol) hydrochloridu ethylesteru glycinu roztokem methylátu sodného (5 g Na v 50 ml MeOH, tj. přibližně 0,218 molu methylátu se připraví methanolický roztok 0,2 mol ethylesteru glycinu (báze). Chlorid sodný se odfiltruje, methanol se odpaří, vzniklý aminoester se zředí bezvodým benzenem, načež se při teplotě okolí (15 až 25 °C) přidá chlorid kyseliny rozpuštěný v bezvodém benzenu. Tímto přídatkem se teplota reakční směsi zvýší, maximálně na teplotu 35 °C. Pak se reakční směs zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem, vzniklá sraženina se odfiltruje, benzen se odpaří a jako zbytek se získá olejovitá kapalina, která vykrytaluje ze směsi diethyletheru a diisopropyletheru (50 : 50). Vzniklé krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá 19 g ethylesteru kyseliny α -(benzhydrylkarboxamido)ctové o teplotě tání 106 až 108 °C. Výtěžek činí 64 %.

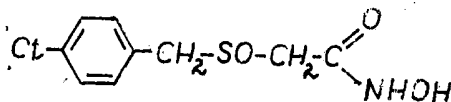
3) Kyselina α -(benzhydrylkarboxamido)aceto-
hydroxamová

0,064 mol (19 g) esteru, získaného podle odstavce 2), se rozpustí v methanolu a připraví se methanolický roztok 0,10 molu hydroxylaminu (báze) v přítomnosti nadbytku methylátu sodného (0,065 mol) tím, že se přidá 0,165 molu methylátu sodného k 0,10 molu hydrochloridu hydroxylaminu rozpuštěného v methanolu; vzniklý chlorid sodný se odfiltruje, oba methanolické roztoky se smísí a reakční směs se ponechá stát při teplotě okolí nejméně 15 hodin. Pak se methanol odpaří, zbytek se vyjme vodou, okyslí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové, čímž

se vyloučí 16,6 g v záhlaví uvedené sloučeniny. Sraženina se vysuší a překrytaluje z ethylacetátu. Tím se získá 13 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 156 °C. Celkový výtěžek 46 %.

Příklad 5

Kyselina α -(p-chlorbenzylsulfinyl)aceto-
hydroxamová



Kódové číslo CRL 40 411

1) Methylester kyseliny p-(chlorbenzylthio-
octové)

Za studena se připraví směs 100 ml bezvodého acetonu, 21 g uhličitanu sodného, 19,5 ml p-chlorbenzylmerkaptanu, 13,2 ml methylchloracetátu a 0,1 g jodidu draselného. Tato směs se za míchání zahřívá 7 hodin pod zpětným chladičem. Pak se ochladí, vyloučený uhličitan draselný se odfiltruje, z filtrátu se odpaří aceton a zbytek se vyjme etherem. Etherický roztok se promyje 4 N hydroxidem sodným a pak vodou až do neutrální reakce promývacího roztoku. Pak se roztok vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ether, čímž se získá 34,5 g (výtěžek 100 %) methylesteru kyseliny p-chlorbenzylthioctové ve formě chromatograficky čistého oleje.

2) Kyselina p-chlorbenzylaceto-
hydroxamová

K roztoku 0,15 molu methylesteru kyseliny p-chlorbenzylthioctové v 50 ml methanolu se přidá roztok 0,225 mol hydroxylaminu (báze) a 0,15 molu methylátu sodného ve 150 ml methanolu.

Směs se ponechá stát přes noc při teplotě okolí (15 až 25 °C) methanol se odpaří, zbytek se vyjme vodou a okyslí 3 N kyselinou chlorovodíkovou, čímž se vyloučí kyselina p-chlorbenzylmerkptoaceto-
hydroxamová v množství 31,7 g. Výtěžek odpovídá 91 %. Teplota tání přibližně 130 °C.

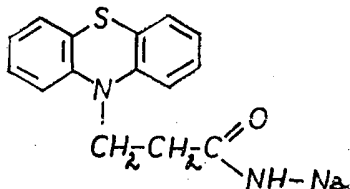
3) Kyselina α -(p-chlorbenzylsulfinyl)aceto-
hydroxamová

K 31,7 g (0,091 mol) kyseliny p-chlorbenzylmerkptoaceto-
hydroxamové se přidá 100 ml bezvodé kyseliny octové a k získané směsi se přidá 9,1 ml 33% obj. peroxidu vodíku. Teplota, která je zpočátku 20 °C, se zvýší, kromě toho dojde k rozpuštění vzniklé sraženiny. Teplota se udržuje na 50 °C a po několika minutách dochází ke „ztuhnutí ve hmotě“ sulfinylového derivátu. Poté se přidá 50 ml kyseliny octové a teplota se za intenzivního míchání udržuje na 50 °C po 1 hodinu. Pak se reakční směs ochladí a ky-

selina p-chlorbenzylsulfonacetohydroxamová se odfiltruje. Vzniklé krystaly této kyseliny se překrystalují z kyseliny octové a po udfiltrování, promytí vodou a ethanolem, a vysušení se získá 31,9 g v záhlaví uvedené sloučeniny ve výtěžku 85 %. Teplota tání 210 °C [za rozkladu].

Příklad 6

β -(10-Fenothiazinyl)propionhydroxamát sodný



Kódové číslo CRL 40 258

1) Methylester kyseliny β -(10-fenothiazinyl)propionové

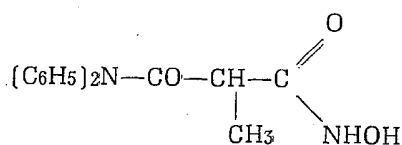
Roztok 25 g β -(10-fenothiazinyl)-propionitrilu ve 200 ml methanolu se po 20 hodin zahřívá pod zpětným chladičem s roztokem 25 g hydroxidu sodného v granulích v 75 ml vody. Alkohol se odpaří za sníženého tlaku, reakční směs se prefiltruje přes aktivní uhlí, přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové se vyloučí sraženina, která se odfiltruje, překrystaluje z methanolu a vysuší. Tím se získá 20 g kyseliny o teplotě tání 161 až 162 °C. Tato kyselina, rozpuštěná ve 40 ml dichlorethanu, se pak zahřívá po 4 hodiny pod zpětným chladičem s 10 ml methanolu a 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové. Poté se reakční směs promyje vodou, zředěným hydrogenuhlíčanem, načež se vysuší, prefiltruje přes aktivní uhlí, odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z methanolu. Tím se získá 19 g (výtěžek 72 procent) methylesteru o teplotě tání 64 až 66 °C.

2) β -(10-Fenothiazinyl)propionhydroxamát sodný

Z 10,5 g (0,15 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 10,4 g (0,2 mol) methylátu sodného ve 150 ml methanolu se připraví roztok hydroxylaminu. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se přidá 22,8 g (0,08 mol) methylesteru kyseliny β -(10-fenothiazinyl)propionové. Po 48 hodinách při teplotě okolí se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 100 ml vody a 10 ml koncentrovaného hydroxidu sodného. Sraženina se za studena odfiltruje, promyje 20 ml ledové vody a překrystaluje ze 100 ml vody. Tím se ve výtěžku 56 % získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí 155 až 160 °C [za rozkladu].

Příklad 7

Kyselina 2-(N,N-difenylkarbamoyl)propionhydroxamová



Kódové číslo CRL 40 438

1) Ethylester kyseliny 2-(N,N-difenylkarbamoyl)propionové

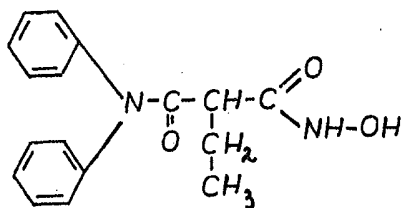
Z 1,15 g (0,05 gramatomu) sodíku ve 25 ml ethanolu se připraví roztok ethylátu sodného, k němuž se přidá 14,15 g (0,05 mol) ethylesteru kyseliny N,N-difenylkarbamoyl-octové; k takto získanému roztoku se za míchání přikape 7,8 g (0,055 mol) methyljodidu. Koncem přidavku teplota dosáhne varu pod zpětným chladičem, která se udržuje po 15 minut. Pak se reakční směs odpaří za sníženého tlaku, vyjme etherem a promyje po sobě zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, zředěným hydrogenuhlíčanem a konečně vodou. Po vysušení se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z petroletheru, čímž se ve výtěžku 88 % získá v záhlaví uvedený ester o teplotě tání 39 až 40 °C.

2) Kyselina 2-(N,N-difenylkarbamoyl)propionhydroxamová

K 50 ml bezvodého methanolu se po malých kouscích přidá 4,9 g (0,125 gramatomu) sodíku a 2/3 tohoto takto získaného roztoku ethylátu sodného se použijí pro zneutralizování roztoku 5,25 g (0,075 mol) hydrochloridu hydroxylaminu v 50 ml bezvodého methanolu. Pak se přidá 15 g (0,05 mol) ethylesteru kyseliny 2-(N,N-difenylkarbamoyl)propionové, načež se za studena přidá třetina zbylého roztoku ethylátu sodného. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě 5 °C, pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme etherem a vzniklá sodná sůl se odfiltruje. Tato sůl se pak rozpustí ve vodě a roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Od-filtrováním sraženiny, vysušením a překrystalováním z acetonitrilu se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání 171 až 172 °C ve výtěžku 68 %.

Příklad 8

Kyselina 2-(N,N-difenylkarbamoyl)butyrohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 439

1) Ethylester kyseliny 2-(N,N-difenyلكarbamoyl)máselné

Metoda A:

Do roztoku 25,5 g (0,15 mol) difenylaminu ve 150 ml benzenu se při teplotě 20 °C za míchání přikape roztok 14,3 g (0,075 mol) chloridu kyseliny α -ethoxykarbonylmáselné v 75 ml benzenu. Směs se ponechá stát přes noc, načež se hydrochlorid difenylaminu odfiltruje, filtrát se po sobě promyje nejprve zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, pak zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a posléze vodou. Pak se vysuší, odpaří za sníženého tlaku, zbytek se překrystaluje z diisopropyletheru, čímž se ve výtěžku 90 procent získá uvedený amidoester o teplotě tání 64 až 65 °C.

Metoda B:

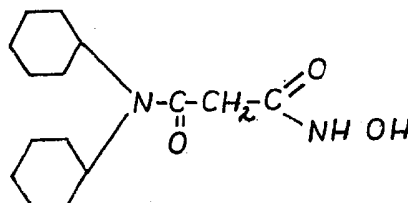
Z 0,46 g (0,02 gramatomu) sodíku v 15 ml ethanolu se připraví roztok ethylátu sodného, přidá se 5,66 g (0,02 mol) ethylesteru kyseliny N,N-difenyلكarbamoyloctové, načež se přikapou 4 g (0,025 molu) ethyljodidu. Směs se zahřívá asi 2 hodiny pod zpětným chladičem až na pH přibližně 7, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 100 ml etheru a tento roztok se dále zpracuje jako v odstavci A. Získá se tatáž sloučenina, výtěžek činí 88 %.

2) Kyselina 2-(N,N-difenyلكarbamoyl)buty-rohydroxamová

Roztok 7 g (0,1 mol) hydrochloridu hydroxylaminu v 50 ml methanolu se zalkalizuje roztokem ethylátu sodného. (3,7 g tj. 0,16 gramatomu sodíku v 50 ml bezvodého methanolu). Roztok se zfiltruje a k filtrátu se přidá 18,6 g (0,06 mol) ethylesteru kyseliny 2-(N,N-difenyلكarbamoyl)máselné. Směs se ponechá stát přes noc, pak se alkohol odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme etherem a sodná sůl se odfiltruje. Odfiltrovaná sodná sůl se rozpustí ve vodě, získaný roztok se okyslí 3 N kyselinou chlorovodíkovou, vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí vodou. Překrystalováním z acetonu se ve výtěžku 64 % získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 159 až 160 °C.

Příklad 9

Kyselina N,N-(dicyklohexyl)karbamoylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 446

1) Ethylester kyseliny N,N-(dicyklohexyl)karbamoyloctové

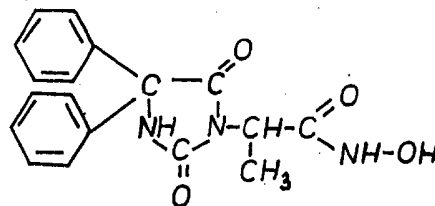
K roztoku 36 g (0,2 mol) dicyklohexylaminu ve 200 ml bezvodého benzenu se při teplotě 25 °C přikape roztok 15 g (0,1 mol) chloridu kyseliny ethylmalonové ve 100 ml bezvodého benzenu. Získaná směs se ponechá stát přes noc, načež se zfiltruje, filtrát se po sobě promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, pak zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a posléze vodou. Po vysušení se filtrát odpaří za sníženého tlaku, přidá se 100 ml petroletheru a získané krystaly se odfiltrují. Tím se získá 29 g uvedeného amidoesteru o teplotě tání v rozmezí 30 až 35 °C. Výtěžek činí 99 %.

2) Kyselina N,N-(dicyklohexyl)karbamoylacetohydroxamová

Za studena se smísí 29 g (0,1 mol) ethylesteru kyseliny N,N-(dicyklohexyl)karbamoyloctové, 10,5 g (0,15 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 200 ml bezvodého methanolu a k této směsi se přidá roztok 5,75 g (0,25 gramatomu) sodíku ve 100 ml methanolu. Reakční směs se ponechá stát po 18 hodin, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme vodou a okyslí 3 N kyselinou chlorovodíkovou. Po odfiltrování krystalů, jejich vysušení a překrystalování z ethanolu se získá ve výtěžku 68 % v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání v rozmezí 198 až 200 °C (za rozkladu).

Příklad 10

Kyselina 2-[3-(5,5-difenylyhdantoinyl)]propionhydroxamová



Kódové číslo CRL 40 447

1) Ethylester kyseliny 2-[3-(5,5-difenylyhdantoinyl)]propionové

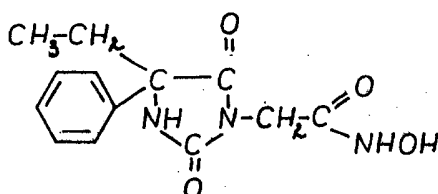
Pod zpětným chladičem se zahřívá roztok 12,6 g (0,05 mol) 5,5-difenylydantoinu a 10 gramů (0,055 mol) ethylesteru kyseliny 2-brompropionové ve 100 ml ethanolu. Pak se přidá během dvou hodin za míchání roztok 1,15 g (0,05 gramatomu) sodíku ve 100 ml ethanolu. Směs se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem, načež se ethanol odpaří za sníženého tlaku, přidá se 250 ml etheru, promyje nejprve zředěným hydroxidem sodným a pak vodou. Po promytí se roztok vysuší, odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropyletheru. Tím se získá 14,6 g esteru o teplotě tání 94 až 95 °C. Výtěžek činí 83 procent.

2) Kyselina 2-[3-(5,5-difenylydantoinyl)]-propionhydroxamová

K roztoku 5,25 g (0,075 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 150 ml bezvodého methanolu se za studena přidá roztok 2,88 gramů (0,125 gramatomu) sodíku v 75 ml methanolu. Vyloučený chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se přidá 17,6 g (0,05 mol) ethylesteru kyseliny 2-[3-(5,5-difenylydantoinyl)]propionové. Směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří za sníženého tlaku do sucha, zbytek se vyjme 200 ml vody, okyselí 3 N kyselinou chlorovodíkovou, přidá se 50 ml etheru a vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí vodou a etherem. Překrystalováním z methanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina o dvojí teplotě tání 128 až 130 °C a 205 až 206 °C. Výtěžek činí 60 %.

Příklad 11

Kyselina 3-(5-ethyl-5-fenylydantoinyl)aceto-
hydroxamová



Kódové číslo CRL 40 450

1) 5-Ethyl-5-fenylydantoin

Pod zpětným chladičem se po 8 hodin míchání zahřívá roztok 26,8 g (0,2 mol) propionofenu, 80 g (0,8 mol) uhličitanu amonného rozpuštěného ve 300 ml vody a 28 g (0,4 mol) kyanidu draselného ve 300 ml ethanolu. Roztok se ochladí ve směsi ledu a soli; čímž se vyloučí hydantoin. Takto získaná sraženina se odfiltruje a promyje vodou, čímž se získá 27,1 g (výtěžek 66 %) 5-ethyl-5-fenylydantoinu o teplotě tání 202 stupňů Celsia.

2) Ethylester kyseliny 3-(5-ethyl-5-fenylydantoinyl)octové

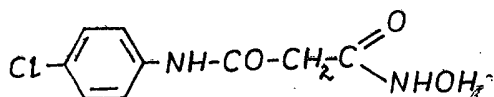
Pod zpětným chladičem se za míchání zahřívá roztok 20,4 g (0,1 mol) 5-ethyl-5-fenylydantoinu a 12,2 ml (0,11 mol) ethylesteru kyseliny bromoctové ve 200 ml bezvodého ethanolu a během 3 hodin se přikape roztok ethylátu sodného, připravený z 2,3 g (0,1 gramatomu) sodíku a 200 ml bezvodého ethanolu. Směs se zahřívá ještě jednu hodinu, načež se alkohol odpaří. Získaná sraženina se odfiltruje a promyje vodou, čímž se získá 27,2 g (výtěžek 93 %) esteru o teplotě tání 120 až 121 °C.

3) Kyselina 3-(5-ethyl-5-fenylydantoinyl)aceto-
hydroxamová

K 11,6 g (0,04 mol) produktu, získaného v odstavci 2), se přidá roztok hydroxylaminu, připravený z 4,2 g (0,06 mol) hydrochloridu hydroxylaminu, ve 100 ml methanolu a 2,3 g (0,1 gramatomu) sodíku ve 100 ml methanolu. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě 20 °C, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, přidá se 100 ml vody a zfiltruje se. Roztok se okyselí 3 N kyselinou chlorovodíkovou, organická fáze se extrahuje ethylacetátem a ten se pak odpaří. Získá se olejovitá kapalina, která se převede do roztoku v minimálním množství ethylacetátu za mírného zahřátí, načež se roztok ochladí, zfiltruje a získané krystaly promyjí ethylacetátem. Po odsátí a překrystalování z ethanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 201 až 202 °C ve výtěžku 33 %.

Příklad 12

Kyselina N-(4-chlorfenyl)-karbamoylaceto-
hydroxamová



Kódové číslo CRL 40 464

1) Ethylester kyseliny N-(4-chlorfenyl)karbamoyloctové

K roztoku 12,7 g (0,1 mol) 4-chloranilinu ve 100 ml bezvodého benzenu se za míchání přikape roztok 7,5 g (0,05 mol) chloridu kyseliny ethylmalonové v 25 ml bezvodého benzenu. Směs se míchá po další 2 hodiny při teplotě okolí, načež se vyloučený hydrochlorid 4-chloranilinu odsaje. Filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme diisopropyletherem a zfiltruje. Tím se získá 11,5 g v záhlaví uvedeného sloučeniny o teplotě tání 82 °C. Výtěžek činí 95 %.

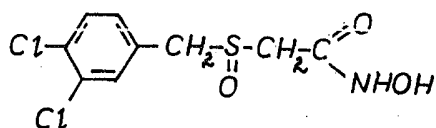
2) Kyselina N-(4-chlorfenyl)-karbamoylaceto-
hydroxamová

Roztok, zahrnující 3,5 g (0,05 mol) hydrochloridu hydroxylaminu, 0,1 molu methy-

látu sodného a 12,1 g (0,05 mol) ethylesteru kyseliny N-(4-chlorfenyl)karbamoyloctové, se ponechá stát po 4 hodiny při teplotě 20 °C. Pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 100 ml vody, získaný roztok se zfiltruje a okyselí 3 N kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená sraženina se odsaje, promyje vodou a vysuší. Překrystalováním z 95% ethanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 212 až 213 °C (za rozkladu). Výtěžek činí 82 %.

Příklad 13

Kyselina 3,4-dichlor-benzylsulfanylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 465

1) Kyselina 3,4-dichlorbenzylthiooctová

Pod zpětným chladičem se za míchání zahřívá po 30 minut směs 19,5 g (0,1 mol) 3,4-dichlorbenzylchloridu a 7,6 g (0,1 mol) thiomocoviny v 50 ml vody, načež se při teplotě 60 až 70 °C přidá roztok 16 g (0,4 mol) hydroxidu sodného ve 25 ml vody. Získaná směs se zahřívá 15 minut pod zpětným chladičem a při teplotě 60 až 70 °C se pak přidá roztok 15 g (0,15 mol) kyseliny chloroctové a 7 g uhličitanu sodného v 50 ml vody, a výsledná směs se zahřívá po 1 hodinu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje etherem, promyje vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se vyjme petroletherem a zfiltruje. Získá se 21 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 63 až 64 °C. Výtěžek činí 83 %.

2) Kyselina 3,4-dichlorbenzylthioacetohydroxamová

20,2 g (0,08 mol) kyseliny 3,4-dichlorbenzylthiooctové se za přidání 0,6 ml koncentrované kyseliny sírové a 100 ml dichlorethanu esterifikuje 10 ml methanolu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem, načež se promyje vodou a zředěným hydrogenuhličitanem a pak se vysuší. Po vysušení se odpaří za sníženého tlaku. K olejovému zbytku se v methanolu přidá roztok 0,1 mol hydroxylaminu v přítomnosti 0,18 molu methylátu sodného. Reakční směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme vodou, roztok se přefiltruje přes aktivní uhlí a srazí přídatkem 3 N kyseliny chlorovodíkové. Po extrakci etherem, vysušení, odpaření a překrystalování z diisopropyletheru se získá 15 g v záhlaví uvedené kyseliny o

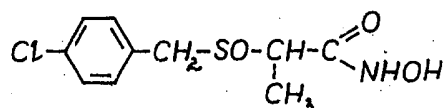
teplotě tání 75 až 76 °C. Výtěžek činí 71 % teorie.

3) Kyselina 3,4-dichlorbenzylsulfanylacetohydroxamová

14,6 g (0,055 mol) sloučeniny, získané podle odstavce 2), v 50 ml kyseliny octové se oxiduje pomocí 5,2 ml 40% obj. peroxidu vodíku. Po jedné hodině při teplotě 45 až 50 °C se roztok zfiltruje a promyje etherem. Překrystalováním získané sraženiny z diovanu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 191 až 192 °C. Výtěžek činí 55 procent.

Příklad 14

Kyselina 2-(p-chlorbenzylsulfanyl)propionhydroxamová



Kódové číslo 40 466

1) Ethylester kyseliny 2-(p-chlorbenzylthio)propionové

Směs 19,5 ml (0,15 mol) 4-chlor-benzylmerkaptanu, 27,1 g (0,15 mol) ethylesteru kyseliny α -brompropionové, 21 g uhličitanu draselného a 0,1 g jodidu draselného ve 100 ml bezvodého acetonu se zahřívá pod zpětným chladičem po 6 hodin. Pak se zfiltruje, vyloučená sraženina se promyje acetonem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 200 ml etheru, roztok se promyje zředěným hydroxidem sodným, pak zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, posléze vodou. Roztok se vysuší a odpaří za sníženého tlaku.

2) Kyselina 2-(p-chlorbenzylthio)propionhydroxamová

K 10,5 g (0,15 mol) hydrochloridu hydroxylaminu se přidá roztok methylátu sodného, připravený z 5,75 g (0,25 gramatomu) sodíku ve 200 ml methanolu. Vyloučený chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se přidá 25,85 g (0,1 mol) ethylesteru kyseliny 2-(p-chlorbenzylthio)propionové. Směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 200 ml vody, zfiltruje a srazí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou, vysuší. Tím se získá 20,2 gramů v záhlaví uvedené kyseliny hydroxamové o teplotě tání 104 až 105 °C. Výtěžek 82 %.

3) Kyselina 2-(p-chlorbenzylsulfanyl)propionhydroxamová

Roztok 19,6 g (0,08 mol) sloučeniny, při-

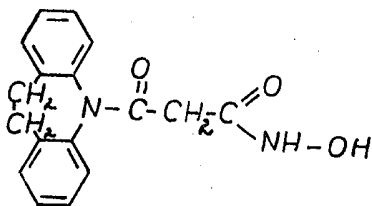
pravené podle odstavce 2), v 75 ml kyseliny octové, se oxiduje pomocí 8 ml % obj. peroxidu vodíku. Reakční směs se ponechá 1 hodinu při teplotě 50 °C, načež se za sníženého tlaku odpaří do sucha. Zbytek se vyjme 100 ml ethylacetátu a zfiltruje. Překrystalováním ze směsi acetonu a ethanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina, v podobě lososově zbarveného prášku o teplotě tání 132 až 133 °C. Výtěžek činí 58 %.

Příklad 15

Postupem podle příkladu 2, avšak za použití 5,5-di-(p-chlorfenyl)hydantoinu t. t. 319 až 320 °C místo 5,5-difenylhydantoinu se získá nejprve ethylester kyseliny 3-(5,5-di-p-chlorfenylhydantoinyl)octové o teplotě tání 145 °C a pak kyselina 3-(5,5-di-p-chlorfenylhydantoinyl)acetohydroxamová o teplotě tání 139 až 141 °C (kódové číslo CRL 40 468).

Příklad 16

Kyselina 5-(10,11-dihydrodibenz[b,f]azepino)karbonylaceto-hydroxamová

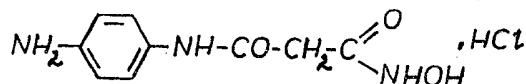


Kódové číslo CRL 40 471

K 9,8 g (0,05 mol) iminodibenzylu se přidá 7,5 g (0,05 mol) chloridu kyseliny ethylmalonové ve 100 ml benzenu a směs se míchá v proudu dusíku po 16 hodin. Pak se promyje zředěným hydrogenuhličitánem a vodou, načež se vysuší a přefiltruje přes aktivní uhlí. Pak se odpaří za sníženého tlaku a k získanému olejovitému produktu, který je ethylesterem kyseliny 5-(10,11-dihydrodibenz[b,f]azepino)karbonyloctové, se přidá roztok hydroxylaminu, připravený z 3,5 g (0,05 mol) hydrochloridu hydroxylaminu, 2,3 gramů sodíku a 200 ml methanolu. Výsledná směs se ponechá stát přes noc, načež se methanol odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 150 ml vody, získaný roztok se přefiltruje přes aktivní uhlí, srazí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové, a získaná sraženina kyseliny se odfiltruje a vysuší. Překrystalováním z methanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina ve formě lososově zbarveného prášku o teplotě tání 201 až 202 °C, (za rozkladu). Výtěžek činí 76 %.

Příklad 17

Hydrochlorid kyseliny 4-aminofenylkarbamoylaceto-hydroxamové



Kódové číslo CRL 40 472

1) Ethylester kyseliny 4-nitrofenylkarbamoyloctové

K roztoku 27,6 g (0,2 mol) p-nitrolanilinu ve 200 ml methylenchloridu, zahřivanému pod zpětným chladičem, se přikape roztok 15 gramů (0,1 mol) chloridu kyseliny ethylmalonové v 50 ml methylenchloridu. Získaná směs se ponechá stát přes noc, vyloučený hydrochlorid p-nitranilinu se odfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme diisopropyletherem, zfiltruje a překrystaluje z ethylacetátu. Tím se získá 22 g v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 102 až 103 °C. Výtěžek činí 87 %.

2) Ethylester kyseliny 4-aminofenylkarbamoyloctové

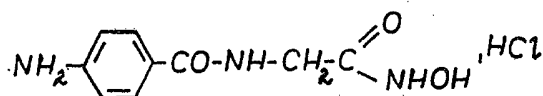
25,5 g (0,1 mol) sloučeniny, připravené podle odstavce 1), rozpuštěné ve 250 ml ethanolu, se redukuje vodíkem v přítomnosti katalyzátoru (2 g paládia na aktivním uhlí). Pak se katalyzátor odfiltruje, reakční směs se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme diisopropyletherem a zfiltruje. Získá se tím 21,5 g v záhlaví uvedeného aminoesteru o teplotě tání 58 až 59 °C. Výtěžek činí 97 procent.

3) Hydrochlorid kyseliny 4-aminofenylkarbamoylaceto-hydroxamové

Směs 17,8 g (0,08 mol) ethylesteru kyseliny 4-aminofenylkarbamoyloctové, 7 g (0,1 mol), hydrochloridu hydroxylaminu a 4,6 g (0,2 gramatomu) sodíku ve 250 ml bezvodého methanolu se ponechá ve styku po 2 hodiny při teplotě 20 °C. Pak se methanol odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 100 ml vody a získaný roztok se po okyselení 6 N kyselinou chlorovodíkovou zfiltruje. Překrystalováním získaných krystalů z 80 ml vody se získá v záhlaví uvedený hydrochlorid kyseliny o teplotě tání 164 až 165 stupňů Celsia (za rozkladu). Výtěžek činí 64 %.

Příklad 18

Hydrochlorid kyseliny 4-aminobenzamidoacetohydroxamové



Kódové číslo CRL 40 473

1) Ethylester kyseliny 4-aminobenzamido-
octové

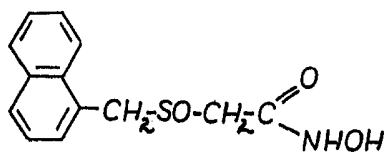
Roztok 17,6 g (0,07 mol) ethylesteru kyseliny 4-nitrobenzamidoctové ve 250 ml ethanolu se hydrogenuje v přítomnosti katalyzátoru (2 g paládia na aktivním uhlí). Po skončení hydrogenace se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku a zbytek se vyjme 100 ml diisopropyletheru. Získaný roztok se zfiltruje, čímž se získá 15 g v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 93 až 94 °C (výtěžek činí 87 %).

2) Hydrochlorid kyseliny 4-aminobenzamido-
doacetohydroxamové

Do 150 ml bezvodého methanolu se po malých dávkách vnese 5,75 g (0,25 gramatomu) sodíku, načež se tento roztok methylátu sodného za studena přidá k roztoku 10,5 g (0,15 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 100 ml bezvodého methanolu. Reakční směs se míchá 30 minut za studena, vyloučený chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se přidá 22,2 g (0,1 mol) ethylesteru kyseliny 4-aminobenzamidoctové. Směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 100 ml vody a hydrochlorid se vyloučí přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové až do pH = 1. Vyloučená sraženina se odfiltruje, a promyje 10 ml studené vody. Překrystalováním ze směsi methanolu a vody (4 : 1 obj./obj.) se získá v záhlaví uvedený hydrochlorid kyseliny o teplotě tání 182 až 185 °C (za rozkladu). Výtěžek činí 72 %.

Příklad 19

Kyselina α -naftylmethylsulfinylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 475

1) Kyselina α -naftylmethylenthiooctová

Do baňky o objemu 1 l se třemi hrdly, opatřené magnetickým míchadlem, chladičem a kapací nálevkou, se vnese roztok 15,2 gramů (0,2 mol) thiomocoviny ve 100 ml vody a v jedné dávce se při teplotě 50 až 60 °C přidá 35,3 g (0,2 mol) α -chlormethyl-naftalenu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem a udržuje 15 minut ve varu. Vyloučí se thiouroniová sůl. Pak se reakční směs ochladí a při teplotě 60 °C se přikape roztok 32 g (0,8 mol) hydroxidu sodného v 50 ml vody. Výsledná reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem, až se vyjas-

ní, načež se ochladí a při teplotě 60 až 70 stupňů Celsia se přikape roztok přibližně 0,28 molu chloroctanu sodného, získaného zneutralizováním 26,36 g kyseliny chloroctové roztokem 23,52 g hydrogenuhličitanu sodného ve 200 ml vody. Výsledná směs se pak zahřívá půl hodiny pod zpětným chladičem, načež se ochladí, okyslí za studena přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové, čímž se vyloučí kyselina α -naftylmethylthiooctová, která se odfiltruje. Tím se získá 44,5 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 102 až 103 °C. Výtěžek činí 95 %.

2) Ethylester kyseliny α -naftylmethyl-
thiooctové

19,72 g (0,085 mol) kyseliny, získané podle odstavce 1), se rozpustí ve 160 ml 1,2-dichlorethanu a k roztoku se přidá 16 ml bezvodého ethanolu a 1,6 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se zahřívá pod zpětným chladičem nejméně 2 hodiny, načež se ochladí, organická fáze se dekantuje a vzniklá voda se odstraní; organická fáze se promyje nejprve zředěným roztokem hydroxidu sodného, pak vodou. Po promytí se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Tím se získá 19,8 g ethylesteru kyselin α -naftylmethylthiooctové (výtěžek 89 %), ve formě čiré oranžově zbarvené olejovité kapaliny.

3) Kyselina α -naftylmethylenthioacetohydro-
roxamová

0,076 molu esteru, připraveného podle odstavce 2) a zředěného 50 ml methanolu se přidá k roztoku hydroxylaminu, připravenému z 7,92 (0,114 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 190 ml methanolu a 4,37 g (0,19 gramatomu) sodíku ve 190 ml bezvodého methanolu. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě 20 °C, načež se methanol odpaří, zbytek se vyjme vodou (alkalické prostředí), zfiltruje přes aktivní uhlí, filtrát se okyslí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové, čímž se vyloučí kyselina α -naftylmethylenthioacetohydroxamová, která se odfiltruje, promyje nejprve vodou, pak etherem a vysuší. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 11,2 gramů (0,0453 mol) v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 129 až 130 °C. Výtěžek 59 %.

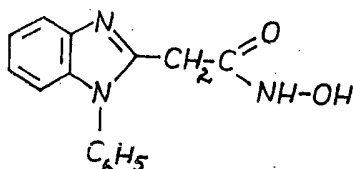
4) Kyselina α -naftylmethylsulfinylaceto-
hydroxamová

Do baňky se vnese 9 g (0,0364 molu) kyseliny, připravené podle odstavce 3), a přidá se 100 ml kyseliny octové a 3,64 ml 30% obj. peroxidu vodíku. Směs se ponechá stát asi po 1,5 hodiny při teplotě 40 až 45 °C. Postupně se vyloučí bílé krystaly. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje vodou a znovu rozpustí ve zředěném roztoku hydroxidu sodného, získaný roztok se zfiltruje a

okyselí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové. Tím se vyloučí kyselina α -naftylmethylsulfanylacetohydroxamová, která se po odfiltrování získá v množství 8,4 g. Její teplota tání je v rozmezí 209 až 210 °C. Výtěžek činí 87 %.

Příklad 20

Kyselina 2-(1-fenylbenzimidazolyl)acetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 490.

1) Ethylester kyseliny 2-(1-fenylbenzimidazolyl)octové

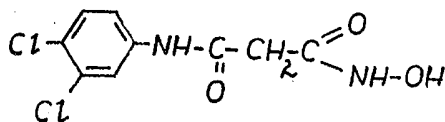
K roztoku 11,75 g (0,064 mol) o-amino-difenylaminu v 90 ml ethanolu se za míchání při teplotě 20 °C přidá 12,5 g (0,064 mol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny ethylkarboximinoctové. Směs se ponechá stát po 2 hodiny, načež se vzniklý chlorid amonný odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme etherem, promyje vodou, vysuší, ether se odpaří a zbytek se nechá vykristalovat z petroletheru. Po odfiltrování a překrytlování z diisopropyletheru se získá 16 g v záhlaví uvedeného esteru o teplotě tání 84 °C. Výtěžek činí 89 %.

2) Kyselina 2-(1-fenylbenzimidazolyl)acetohydroxamová

Za použití 3,5 g (0,05 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 50 ml bezvodého methanolu jakož i 2,3 g (0,1 gramatomu) sodíku v 50 ml bezvodého methanolu se připraví roztok hydroxylaminu. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se přidá 14 g (0,05 molu) ethylesteru kyseliny 2-(1-fenylbenzimidazolyl)octové. Směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme vodou, zneutralizuje přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Překrytlováním z methanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 212 až 215 °C (za rozkladu). Výtěžek činí 68 %.

Příklad 21

Kyselina 3,4-dichlorfenylkarbamoylaceto-hydroxamová



Kódové číslo CRL 40 491

1) Ethylester kyseliny 3,4-dichlorfenylkarbamoyloctové

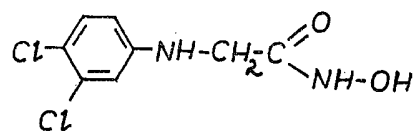
K roztoku 32,4 g (0,2 mol) 3,4-dichloranilinu ve 200 ml methylenchloridu se za míchání při teplotě 20 °C přikape roztok 15 g (0,1 mol) chloridu kyseliny ethylmalonové v 100 ml methylenchloridu. Vzniklý roztok se ještě míchá po 2 hodiny, načež se sraženina hydrochloridu 3,4-dichloranilinu odfiltruje. Filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku a zbytek se překrytluje z diisopropyletheru. Tím se získá 24,5 g v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 74 až 75 stupňů Celsia. Výtěžek činí 89 %.

2) Kyselina 3,4-dichlorfenylkarbamoylaceto-hydroxamová

Připraví se roztok methylátu sodného za použití 3,7 g (0,16 gramatomu) sodíku a 100 ml bezvodého methanolu a tento roztok se za studena přidá k roztoku 5,6 g (0,08 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 100 ml bezvodého methanolu. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se přidá 22 g (0,078 mol) ethylesteru kyseliny 3,4-dichlorfenylkarbamoyloctové. Reakční směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme vodou, okyselí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové a vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší. Překrytlováním z ethanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 201 až 202 °C. Výtěžek činí 62 %.

Příklad 22

Kyselina (3,4-dichloranilino)acetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 500

1) Kyselina (3,4-dichloranilino)octová

Roztok 32,4 g (0,2 mol) 3,4-dichloranilinu a 28 g (0,2 mol) octanu sodného ve 200 ml kyseliny octové a 40 ml vody se míchá pod zpětným chladičem. Během půl hodiny se přidá roztok 28,5 g (0,3 mol) kyseliny chloroctové a 15,9 g (0,15 mol) uhličitánu sodného ve 100 ml vody. Směs se zahřívá po 3 hodiny pod zpětným chladičem, pak se přidá 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a kyselina octová se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme etherem, roztok se promyje vodou, kyselina se extrahuje zředěným hydrogenuhličitánem sodným, znovu vyloučí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové, načež se sraženina odfiltruje a

vysuší. Tím se získá 27,2 g kyseliny o teplotě tání v rozmezí 128 až 130 °C. Výtěžek činí 62 %.

2) Ethylester kyseliny (3,4-dichloranilino)-octové

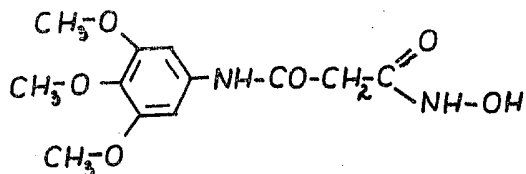
Roztok 27,5 g (0,125 mol) kyseliny 3,4-dichloranilinoctové, 190 ml dichlorethanu, 15 ml (0,2 mol) ethanolu a 1,5 ml koncentrované kyseliny sírové se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se promyje vodou a zředěným roztokem hydrogenuhlíčitánu sodného, načež se vysuší a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Vzniklý ester se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá ve výtěžku 78 %. Jeho teplota tání je v rozmezí 103 až 104 °C.

3) Kyselina (3,4-dichloranilino)acetohydroxamová

K roztoku methylátu sodného, připraveného ze 3,22 g (0,14 gramatomu) sodíku v 75 ml methanolu se za studena přidá roztok 4,9 g (0,07 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 100 ml methanolu. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se přidá 16,1 gramů (0,065 mol) ethylesteru kyseliny 3,4-dichloranilinoctové. Reakční směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme vodou, vzniklý roztok se přefiltruje přes aktivní uhlí a srazí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se odfiltruje. Překrystalováním z ethylacetátu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání v rozmezí 138 až 140 °C (za rozkladu). Výtěžek činí 36 %.

Příklad 23

Kyselina 3,4,5-trimethoxyfenylkarbamoylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 509

1) Ethylester kyseliny 3,4,5-trimethoxyfenylkarbamoyloctové

K roztoku 18,3 g (0,1 mol) 3,4,5-trimethoxyanilinu ve 150 ml bezvodého benzenu se pod zpětným chladičem přidá roztok 7,5 g chloridu kyseliny ethylmalonové v 50 ml bezvodého benzenu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu, načež se ochladí, vyloučená sraženina se odsaje, promyje dvakrát vždy 50 ml etheru. Filtrát se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, načež se vysuší a odpaří. Zby-

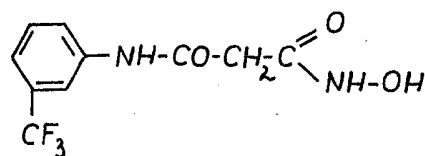
tek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a diisopropyletheru (1 : 1 obj./obj.). Získá se 12 g v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 93 °C. Výtěžek činí 80 %.

2) Kyselina 3,4,5-trimethoxyfenylkarbamoylacetohydroxamová

Do 100 ml bezvodého methanolu se po malých dávkách vnese 4,15 g (0,18 gramatomu) sodíku, načež se tento roztok za studena přidá k roztoku 7 g (0,1 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 100 ml methanolu. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se přidá 23,8 g (0,08 mol) ethylesteru kyseliny 3,4,5-trimethoxyfenylkarbamoyloctové. Reakční směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme vodou a vzniklý roztok se okyslí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje nejprve studenou vodou, pak diisopropyletherem. Překrystalováním z methanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 195 až 196 °C (za rozkladu). Výtěžek činí 49 %.

Příklad 24

Kyselina 3-trifluormethylfenylkarbamoylacetohydroxamová

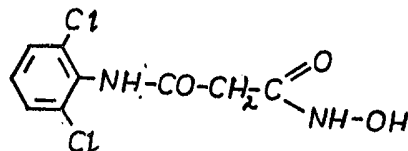


Kódové číslo CRL 40 512

Postupem podle příkladu 23, avšak za použití 3-trifluormethylanilinu místo 3,4,5-trimethoxyanilinu se získá nejprve ethylester kyseliny 3-trifluormethylfenylkarbamoyloctové o teplotě tání 67 °C a pak v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 206 až 207 °C (za rozkladu), která se překrystaluje z ethanolu.

Příklad 25

Kyselina 2,6-dichlorfenylkarbamoylacetohydroxamová



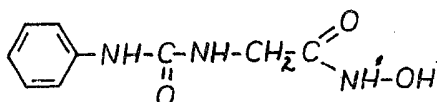
Kódové číslo CRL 40 510

Postupem podle příkladu 23, avšak za použití 2,6-dichloranilinu místo 3,4,5-trimethoxyanilinu se získá nejprve ethylester kyseliny 2,6-dichlorfenylkarbamoyloctové o teplotě tání 115 až 116 °C a pak v záhlaví uve-

dená kyselina o teplotě tání 175 až 176 °C (za rozkladu) po překrystalování ze směsi ethanolu a diisopropyletheru.

Příklad 26

Kyselina 5-fenylureidoacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 513

1) Ethylester kyseliny 5-fenylureidoacetové

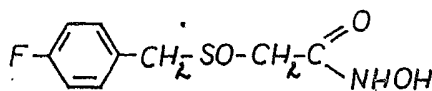
K roztoku 17,6 g (0,17 mol) ethylesteru kyseliny aminoacetové ve 200 ml bezvodého benzenu se přikape 21 g (0,175 mol) fenylisokyanátu, přičemž se teplota udržuje pod 40 °C. Směs se pak ještě míchá 2 hodiny při teplotě 20 °C, načež se ponechá stát přes noc. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje diisopropyletherem a vysuší, čímž se získá 26,6 g uvedeného esteru o teplotě tání 110 až 111 °C. Výtěžek činí 71 %.

2) Kyselina 5-fenylureidoacetohydroxamová

Na 22,2 g (0,1 mol) produktu, připraveného podle odstavce 1, se působí roztokem hydroxylaminu, připraveným z 7,7 (0,11 mol) hydrochloridu hydroxylaminu, 5,07 g sodíku a 200 ml methanolu. Směs se ponechá reagovat po 3 hodiny, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 300 ml vody a roztok se za studena okyslí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje nejprve vodou, pak diisopropyletherem, načež se vysuší. Překrystalováním z ethanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 165 až 166 °C. Výtěžek činí 57 %.

Příklad 27

Kyselina p-fluorbenzylsulfinylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 511

1) Kyselina p-fluorbenzylthioacetová

Do baňky se třemi hrdly o objemu 1 litru, opatřené magnetickým míchadlem, chladičem a kapací nálevkou, se vnese roztok 15,2 g (0,2 mol) thioacetoviny ve 100 ml vody, načež se v jedné dávce přidá při teplotě v rozmezí 50 až 60 °C 28,9 g (0,2 mol) p-fluorbenzylchloridu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem a udržuje přibližně po 15 minut při varu, čímž se roztok vyjasní. Pak

se reakční směs ochladí a při teplotě 60 °C se přikape roztok 32 g (0,8 mol) hydroxidu sodného ve vodě. Reakční směs se pak zahřívá přibližně 30 minut pod zpětným chladičem, načež se ochladí a při teplotě v rozmezí 60 až 70 °C se k ní přikape roztok asi 0,28 molu chloroctanu sodného, získaného neutralizací 26,46 g kyseliny chloroctové ve 200 ml vody přidavkem 23,51 g hydrogenuhlíčitanu sodného. Reakční směs se pak zahřívá po 30 minut pod zpětným chladičem, načež se ochladí. Po okyselení 3 N kyselinou chlorovodíkovou se vyloučený olej vyjme methylenchloridem, promyje zředěným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, zfiltruje přes aktivní uhlí, a znovu okyslí 3 N kyselinou chlorovodíkovou, čímž se vyloučí kyselina p-fluorbenzylthioacetová, která se odfiltruje. Po překrystalování z cyklohexanu se získá 33,4 g této kyseliny o teplotě tání 68 až 69 °C. Výtěžek 83 %.

2) Ethylester kyseliny p-fluorbenzylthioacetové

17 g (0,085 mol) kyseliny, získané podle odstavce 1), se rozpustí v 160 ml 1,2-dichlorethanu a k roztoku se přidá 16 ml bezvodého ethanolu a 1,6 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se pak zahřívá přibližně 6 hodin pod zpětným chladičem, načež se ochladí, organická fáze se oddělí od vzniklé vody, načež se promyje nejprve zředěným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a pak vodou. Reakční směs se pak vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Tím se získá 17,4 g ethylacetátu kyseliny p-fluorbenzylthioacetové ve formě žlutého oleje. Výtěžek 89 %.

3) Kyselina p-fluorbenzylthioacetohydroxamová

0,0763 molu esteru, připraveného podle odstavce 2), se přidá k roztoku hydroxylaminu, připravenému z 7,92 g (0,114 mol) hydrochloridu hydroxylaminu v 190 ml methanolu a z 4,37 g sodíku ve 190 ml bezvodého methanolu. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě okolí, načež se methanol odpaří, zbytek se vyjme vodou, získaný roztok se prefiltruje přes aktivní uhlí a okyselením 3 N kyselinou chlorovodíkovou se vyloučí kyselina p-fluorbenzylthioacetohydroxamová, která se odfiltruje a promyje vodou. Tím se získá 11,2 g uvedené kyseliny o teplotě tání 115 až 116 °C. Výtěžek 68 %.

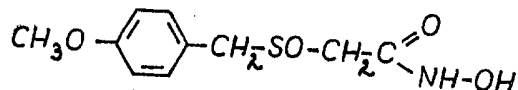
4) Kyselina p-fluorbenzylsulfinylacetohydroxamová

Do baňky se vnese 7,5 g (0,0349 mol) kyseliny hydroxamové, připravené postupem podle odstavce 3, a přidá se 35 ml kyseliny octové a 3,8 ml 30% (obj.) peroxidu vodíku. Směs se ponechá stát přibližně po 3 hodiny při teplotě okolí, čímž se začnou vylučovat

bílé krystaly, které se odsají a promyjí diisopropyletherem. Po překrystalování z methanolu se získá 6,65 g kyseliny p-fluorbenzylsulfanylacetohydroxamové o teplotě tání 176 až 177 °C. Výtěžek 83 %.

Příklad 28

Kyselina p-methoxybenzylsulfanylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 498

1) Kyselina p-methoxybenzylthiooctová

Do baňky se třemi hrdly o objemu 1 litru, opatřené magnetickým míchadlem a chladičem, se vnese roztok 18,24 g (0,24 mol) thiomocoviny ve 104 ml 48% kyseliny bromovodíkové a 20 ml vody. Směs se zahřívá při teplotě 60 °C, načež se přidá 27,6 g (0,2 mol) p-methoxybenzylalkoholu. Teplota se zvýší až na 95 °C, načež se reakční směs ponechá zchladnout. Vyloučí se krystaly thiouroniové soli, které se odfiltrují. Před tím získaná sraženina se vnese do baňky se třemi hrdly o objemu 500 ml spolu se 60 ml hydroxidu sodného. Směs se zahřeje na teplotu 70 °C a přikape se k ní roztok 15,6 g (0,164 mol) kyseliny chloroctové ve 30 ml vody. Pak se směs zahřívá půl hodiny pod zpětným chladičem, načež se ochladí. Po okyselení 3 N kyselinou chlorovodíkovou se vzniklý olej vyjme methylenchloridem, promyje zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, přefiltruje přes aktivní uhlí a novým okyselením 3 N kyselinou chlorovodíkovou se vyloučí kyselina p-methoxybenzylthiooctová, v množství 25,7 g, o teplotě tání 60 °C. Výtěžek 60 %.

2) Ethylester kyseliny p-methoxybenzylthiooctové

24 g (0,112 mol) kyseliny, získané postupem podle odstavce 1), se rozpustí ve 210 ml, 1,2-dichlorethanu a k roztoku se přidá 22 ml bezvodého ethanolu a 2,2 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se pak zahřívá asi 6 hodin pod zpětným chladičem, načež se ochladí, organická fáze se oddělí od vzniklé vody, promyje nejprve zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pak vodou. Po promytí se roztok vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Tím se získá 26,5 g ethylesteru kyseliny p-methoxybenzylthiooctové ve formě čirého žlutého oleje. Výtěžek 96 %.

3) Kyselina p-methoxybenzylthioacetohydroxamová

0,110 molu esteru, získaného postupem

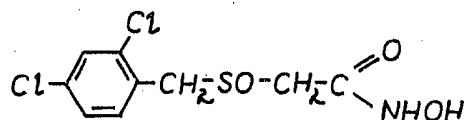
podle odstavce 2) se v 50 ml methanolu přidá k roztoku hydroxylaminu, připravenému z 11,63 g (0,165 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 275 ml methanolu a z 6,32 g sodíku ve 275 ml bezvodého methanolu. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě okolí, načež se methanol odpaří, zbytek se vyjme vodou, vzniklý roztok se přefiltruje přes aktivní uhlí a okyselením 3 N kyselinou chlorovodíkovou se vyloučí kyselina p-methoxybenzylthioacetohydroxamová. Po odfiltrování a promytí vodou se získá 19,1 g této kyseliny o teplotě tání 107 °C. Výtěžek 77 %.

4) Kyselina p-methoxybenzylsulfanylacetohydroxamová

Do baňky se vnese 15,89 (0,07 mol) hydroxamové kyseliny, připravené postupem podle odstavce 3), a přidá se 70 ml kyseliny octové a 7,5 ml 30% peroxidu vodíku. Reakční směs se ponechá stát přibližně 2 hodiny při teplotě okolí, čímž se postupně počnou vylučovat bílé krystaly, které se odfiltrují a promyjí diisopropyletherem. Po překrystalování z methanolu se získá 10 g kyseliny p-methoxybenzylsulfanylacetohydroxamové o teplotě tání 160 °C. Výtěžek 60 %.

Příklad 29

Kyselina 2,4-dichlorbenzylsulfanylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 515

1) Kyselina 2,4-dichlorbenzylthiooctová

Do baňky se třemi hrdly o objemu 1 litru se vnese 15,2 g (0,2 mol) thiomocoviny ve 100 ml vody. Směs se zahřeje na teplotu 50 až 60 °C a v jedné dávce se přidá 39,1 g (0,2 mol) 2,4-dichlorbenzylchloridu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem a udržuje po 15 minut ve varu, čímž se roztok vyjasní. Pak se reakční směs ochladí a při teplotě 60 °C se přikape roztok 32 g (0,8 mol) hydroxidu sodného v 50 ml vody. Reakční směs se znovu zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem, načež se ochladí, a při teplotě v rozmezí 60 až 70 °C se přikape roztok přibližně 0,28 molu chloroctanu sodného, připraveného zneutralizováním 26,46 g kyseliny chloroctové ve 200 ml vody přidáním 23,52 hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se pak znovu zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem, načež se ochladí, zfiltruje a okyselí trojnásobnou kyselinou chlorovodíkovou. Získaná sraženina se odfiltruje, znovu se rozpustí za studena ve zředě-

ném roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, promyje methylenchloridem, zfiltruje a filtrát se znovu okyslí. Tím se získá 41,7 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání v rozmezí 72 až 73 °C. Výtěžek 83 %.

2) Ethylester kyseliny 2,4-dichlorbenzylthiooctové

37,65 g (0,15 mol) kyseliny, získané postupem podle odstavce 1), se rozpustí v 283 ml 1,2-dichlorethanu a k roztoku se přidá 28,5 ml bezvodého ethanolu a 2,9 koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem přibližně 6 hodin, načež se ochladí, organická fáze se oddělí a zbaví vzniklé vody, načež se promyje zředěným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, pak vodou. Poté se roztok vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Tím se získá 43,6 g ethylesteru kyseliny 2,4-dichlorbenzylthiooctové ve formě žlutého oleje. Výtěžek 90 %.

3) Kyselina 2,4-dichlorbenzylthioacetohydroxamová

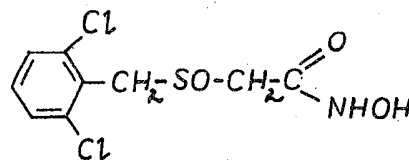
K roztoku hydroxylaminu, připravenému z 16,38 g (0,235 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 300 ml methanolu a z 9 g (0,391 gramatomu) sodíku ve 300 ml bezvodého methanolu, se přidá 0,156 molu esteru, připraveného postupem podle odstavce 2). Reakční směs se ponechá stát přes noc při teplotě okolí, načež se methanol odpaří, zbytek se vyjme vodou, získaný roztok se prefiltruje přes aktivní uhlí a okyselením 3 N kyselinou chlorovodíkovou se vyloučí kyselina 2,4-dichlorbenzylthioacetohydroxamová, která se odfiltruje a promyje vodou. Tím se získá 28 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 116 °C. Výtěžek 67 %.

4) Kyselina 2,4-dichlorbenzylsulfinylacetohydroxamová

Do baňky se vnese 24 g (0,09 mol) kyseliny hydroxamové, připravené postupem podle odstavce 3), a přidá se 90 ml kyseliny octové a 11 ml 30% (obj.) peroxidu vodíku. Směs se ponechá stát přibližně 4 hodiny při teplotě okolí, čím se počnou vylučovat bílé krystaly, které se odsají, promyjí diisopropyletherem, vysuší a znovu rozpustí ve zředěném vodném roztoku hydroxidu sodného. Získaný alkalický roztok se prefiltruje přes aktivní uhlí a okyselením 3 N kyselinou chlorovodíkovou se vyloučí kyselina 2,4-dichlorbenzylsulfinylacetohydroxamová. Po zfiltrování se získá 24 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 204 až 205 °C. Výtěžek 94 %.

Příklad 30

Kyselina 2,6-dichlorbenzylsulfinylacetohydroxamová

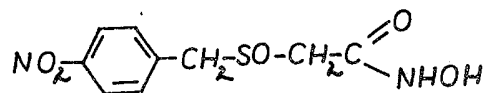


Kódové číslo CRL 40 516

Postupem podle příkladu 29, avšak za použití 2,6-dichlorbenzylchloridu místo 2,4-dichlorbenzylchloridu, se postupně získá nejprve kyselina 2,6-dichlorbenzylthiooctová o teplotě tání 81 až 82 °C ve výtěžku 83 % a pak ethylester kyseliny 2,6-dichlorbenzylthiooctové (výtěžek 89 %) v podobě žluté olejové kapaliny, z níž se pak připraví ve výtěžku 71 % kyselina 2,6-dichlorbenzylthioacetohydroxamová o teplotě tání 124 °C a konečně kyselina 2,6-dichlorbenzylsulfinylacetohydroxamová, která se po překrytlování ze směsi vody a ethylalkoholu (1 ku 1 obj./obj.) získá v množství 22,1 g, což odpovídá výtěžku 78 %. Teplota tání výsledné kyseliny je 201 °C.

Příklad 31

Kyselina 4-nitrobenzylsulfinylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 539

1) Ethylester kyseliny 4-nitrobenzylthiooctové

Do baňky se třemi hrdly o objemu 1 litru se po sobě vnese 43,2 g (0,2 mol) p-nitrobenzylbromidu 200 ml acetonu, 0,2 g jodidu draselného, 24 ml ethylthioglykolátu (tj. malý nadbytek) a 27,6 g (0,2 mol) uhlčitanu draselného. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem přibližně 4 hodiny až do úplného vymizení bromidu. Pak se aceton odpaří, olejovitý zbytek se vyjme etherem a vodou, etherická fáze se promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného k odstranění nadbytku thiolu, pak zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, načež se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Tím se získá 49 g v záhlaví uvedeného esteru v podobě oranžově zbarvené olejovité kapaliny ve výtěžku 95 %.

2) Kyselina 4-nitrobenzylthioacetohydroxamová

0,156 molu esteru, připraveného podle odstavce 1), v 50 ml methanolu se přidá k roztoku hydroxylaminu, získaného z 16,38 g (0,235 mol) hydrochloridu hydroxylaminu v 300 ml methanolu a z 9 g (0,391 gramato-

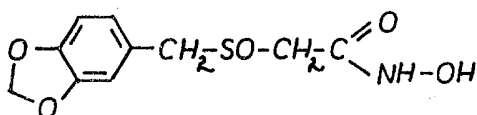
muj sodíku ve 300 ml bezvodého methanolu. Reakční směs se ponechá stát přes noc při teplotě okolí, vyloučený chlorid sodný se odfiltruje, reakční prostředí se okyslí, rozpouštědlo se odpaří, získaná sraženina se vyjme vodou a odfiltruje. Po překrystalování z isopropylalkoholu se získá 27 g kyseliny p-nitrobenzylthioacetohydroxamové o teplotě tání 118 až 119 °C. Výtěžek 72 %.

3) Kyselina 4-nitrobenzylsulfanylacetohydroxamová

Do baňky se vnese 18,15 g (0,075 mol) hydroxamové kyseliny, získané podle odstavce 2, a přidá se 75 ml kyseliny octové a 8 ml 30% obj. peroxidu vodíku. Směs se ponechá stát přibližně 2 hodiny při teplotě okolí. Velmi rychle se počnou vylučovat bílé krystaly, které se odfiltrují a vysuší. Po překrystalování z dimethylformamidu se získá 15 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 227 °C. Výtěžek 77 %.

Příklad 32

Kyselina 3,4-methyldioxybenzylsulfanylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 538

1) Kyselina 3,4-methyldioxybenzylthiooctová

Do baňky se třemi hrdly o objemu 1 litru, opatřené mechanickým míchadlem a chladičem, se vnese roztok 18,24 g (0,24 mol) thiomocoviny ve 104 ml 48% kyseliny bromovodíkové a 20 ml vody. Směs se zahřeje na teplotu 60 °C a přidá se 30,4 g (0,2 mol) piperonylalkoholu. Směs se zahřeje až na 95 °C, načež se ponechá zchladnout. Vyloučené krystaly thiouroniové soli se odfiltrují a vysuší. Získaná sraženina se vnese do baňky se třemi hrdly o objemu 500 ml spolu s 60 ml louhu sodného. Směs se zahřeje na teplotu 70 °C a přikape se roztok 15,6 g (0,164 mol) kyseliny chloroctové ve 30 ml vody. Reakční směs se pak zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem, načež se ochladí a okyslí 3 N kyselinou chlorovodíkovou. Získaná sraženina se rozpustí ve zředěném roztoku hydrogenuhlíčitanu, roztok se promyje methylenchloridem, přefiltruje přes aktivní uhlí a znovu okyslí 3 N kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená kyselina 3,4-methyldioxybenzylthiooctová se odfiltruje. Po překrystalování ze směsi diisopropyletheru s petroletherem (1 : 1 obj./obj.) se získá 18,2 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 87 °C. Výtěžek 40 %.

2) Ethylester kyseliny 3,4-methyldioxybenzylthiooctové

18,08 g (0,08 mol) kyseliny, získané podle odstavce 1), se rozpustí ve 160 ml 1,2-dichlorethanu a k získanému roztoku se přidá 16 ml bezvodého ethanolu a 1,6 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá 6 hodin pod zpětným chladičem, načež se ochladí, organická fáze se odlije a vzniklá voda se odstraní. Po promytí nejprve zředěným roztokem hydrogenuhlíčitanu, pak vodou se roztok vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Tím se získá 21 g oranžově zbarvené olejovité kapaliny, tj. ethylesteru kyseliny 3,4-methyldioxybenzylthiooctové ve výtěžku 36 %.

3) Kyselina 3,4-methyldioxybenzylthioacetohydroxamová

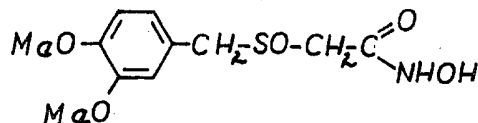
0,085 molu esteru, získaného podle odstavce 2, se přidá k roztoku hydroxylaminu, připravenému z 8,76 g (0,126 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 210 ml methanolu a z 4,83 g (0,21 gramatomu) sodíku ve 210 ml bezvodého methanolu. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě okolí, načež se methanol odpaří, zbytek se vyjme vodou, přefiltruje přes aktivní uhlí, okyslí 3 N kyselinou chlorovodíkovou. Získaná sraženina se odfiltruje a promyje vodou, čímž se získá 14,5 g kyseliny 3,4-methyldioxybenzylthioacetohydroxamové o teplotě tání 127 až 128 °C. Výtěžek 70 %.

4) Kyselina 3,4-methyldioxybenzylsulfanylacetohydroxamová

Do kulaté baňky se vnese 13,1 g (0,054 mol) hydroxamové kyseliny, připravené podle odstavce 3, načež se přidá 60 ml kyseliny octové a 6,5 ml 30% objt. peroxidu vodíku. Směs se ponechá stát přibližně 3 hodiny při teplotě okolí, čímž se vyloučí bílé krystaly, které se odfiltrují a promyjí diisopropyletherem. Po překrystalování ze směsi vody a ethanolu (1 : 1 obj./obj.) se získá 11 g kyseliny 3,4-methyldioxybenzylsulfanylacetohydroxamové o teplotě tání 206 °C. Výtěžek 79 %.

Příklad 33

Kyselina 3,4-dimethoxybenzylsulfanylacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 564

1) Kyselina 3,4-dimethoxybenzylthiooctová

Do baňky se třemi hrdly o objemu 1 litru, opatřené magnetickým míchadlem a chladičem, se vnese 13,07 g (0,172 mol) thiooctoviny a 86 ml vody. Směs se zahřeje na teplotu v rozmezí 50 až 60 °C a v jedné dávce se přidá 32 g (0,172 mol) 3,4-dimethoxybenzylchloridu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem, přičemž se 15 minut udržuje ve varu, čímž se roztok vyjasní. Po ochlazení se při teplotě 60 °C přikape roztok 27,52 g (0,688 mol) hydroxidu sodného ve 43 ml vody. Směs se znovu zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem, načež se ochladí a při teplotě 60 až 70 °C se přikape roztok chloroctanu sodného, získaného zneutralizováním 22,76 g kyseliny chloroctové ve 172 ml vody přidavkem 20,23 g hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná směs se zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem, načež se ochladí, zfiltruje a okyselí 3 N kyselinou chlorovodíkovou. Po překrystalování z toluenu se získá 28,7 g kyseliny 3,4-dimethoxybenzylthiooctové o teplotě tání 94 stupňů C. Výtěžek 69 %.

2) Methylester kyseliny 3,4-dimethoxybenzylthiooctové

Ve 200 ml bezvodého methanolu se rozpustí 24,2 g (0,1 mol) kyseliny, získané podle odstavce 1), a přidá se 4 ml koncentrované kyseliny sírové. Získaná směs se zahřívá přibližně 3 hodiny pod zpětným chladičem, načež se methanol odpaří, zbývající olejovitá kapalina se vyjme etherem, organická fáze se promyje nejprve zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a pak vodou. Po vysušení síranem sodným se rozpouštědlo odpaří. Tím se získá 24,2 g esteru uvedeného v záhlaví ve formě oranžově zbarvené olejovité kapaliny. Výtěžek 94 %.

3) Kyselina 3,4-dimethoxybenzylthioacetohydroxamová

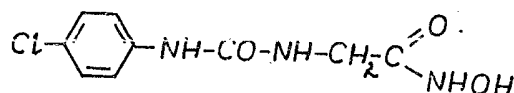
0,0945 mol esteru, připraveného podle odstavce 2), se přidá k roztoku hydroxylaminu, získaného z 9,95 (0,143 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 200 ml methanolu a z 5,45 g (0,237 gramatomu) sodíku ve 200 ml bezvodého methanolu. Reakční směs se ponechá stát přes noc při teplotě okolí, načež se zfiltruje, methanol se odpaří, zbytek se vyjme vodou, přefiltruje přes aktivní uhlí a okyselí 3 N kyselinou chlorovodíkovou. Získaná olejovitá kapalina se vyjme methylenchloridem, vysuší síranem sodným, odpaří a zbytek se vyjme ethylacetátem. Po zfiltrování a promytí etherem se získá 16,9 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 78 °C. Výtěžek 70 %.

4) Kyselina 3,4-dimethoxybenzylsulfinylacetohydroxamová

Do kulaté baňky se vnese 15,42 g (0,06 mol) hydroxamové kyseliny, připravené podle odstavce 3), a přidá se 60 ml kyseliny octové a 7 ml 30% peroxidu vodíku (% jsou objemová). Směs se ponechá stát při teplotě 20 °C přibližně 2 hodiny, čímž se postupně vyloučí bílé krystaly, které se odfiltrují a vysuší. Po překrystalování z dimethylformamidu se získá 11 g v záhlaví uvedené kyseliny o teplotě tání 202 °C. Výtěžek 66 %.

Příklad 34

Kyselina 5-(p-chlorfenyl)ureidoacetohydroxamová



Kódové číslo CRL 40 517

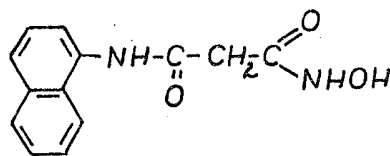
Postupem podle příkladu 26, avšak za použití p-chlorfenylisokyanátu místo fenylisokyanátu se postupně získá

1. ethylester kyseliny 5-(p-chlorfenyl)ureidoacetohydroxamové o teplotě tání 160 až 161 °C ve výtěžku 62 % a

2. kyselina 5-(p-chlorfenyl)ureidoacetohydroxamová o teplotě tání 220 až 222 °C (za rozkladu) po překrystalování ze směsi dimethylformamidu a methanolu (1 : 1 obj./obj.). Výtěžek 58 %.

Příklad 35

Kyselina α -naftylkarbamoylacethydroxamová



Kódové číslo CRL 40 518

1) Ethylester kyseliny α -naftylkarbamoyloctové

Za míchání se pod zpětným chladičem zahřívá roztok 28,6 g (0,2 mol) α -naftylaminu ve 200 ml bezvodého benzenu a přikape se roztok 15 g (0,1 mol) chloridu kyseliny ethylmalonové v 50 ml bezvodého benzenu. Pak se směs ještě jednu hodinu zahřívá pod zpětným chladičem, vyloučený hydrochlorid α -naftylaminu se odsaje a promyje etherem. Filtrát se promyje nejprve zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, pak vodou, načež se vysuší a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme diisopropyletherem, zfiltruje a překrystaluje ze směsi ethylacetátu a petroletheru (1 : 1 obj./obj.). Tím se

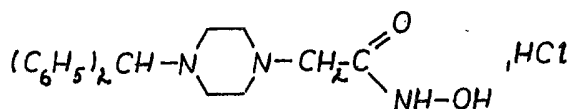
získá 23,5 g v záhlaví uvedeného esteru o teplotě tání 80 až 81 °C. Výtěžek 91 %.

2) Kyselina α -naftylkarbamoylaceto-hydroxamová

Na 19,3 g (0,075 mol) ethylesteru kyseliny α -naftylkarbamoyloctové se působí roztokem hydroxylaminu, připraveným za použití 5,6 g (0,08 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 3,68 g sodíku ve 250 ml methanolu. Reakční směs se ponechá stát 5 hodin, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 400 ml studené vody, přefiltruje přes aktivní uhlí a za studena srazí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Překrystalováním z ethanolu se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání v rozmezí 184 až 186 °C (za rozkladu). Výtěžek 62 %.

Příklad 36

Hydrochlorid kyseliny 1-(4-benzhydrylpiperazino)aceto-hydroxamové



Kódové číslo CRL 40 536

1) Ethylester kyseliny 1-(4-benzhydrylpiperazino)octové

Za míchání se zahřívá po 4 hodiny pod zpětným chladičem směs 17,5 g (0,07 mol) benzhydrylpiperazinu, 12,76 g (0,075 mol) ethylesteru kyseliny bromoctové, 9,8 g (0,07 mol) uhličitany draselného a 0,1 g jodidu draselného ve 180 ml ethanolu. Směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 250 ml etheru, promyje třikrát vodou, extrahuje 3 N kyselinou chlorovodíkovou a extrakt se srazí přidáním uhličitany sodného. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Tím se získá 21,5 g v záhlaví uvedeného esteru o teplotě tání v rozmezí 54 až 56 °C. Výtěžek 91 %.

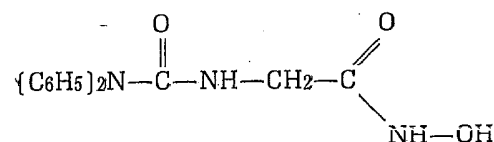
2) Hydrochlorid kyseliny 1-(4-benzhydrylpiperazino)-aceto-hydroxamové

Za použití 4,2 g (0,06 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 2,5 g (0,11 gramatomu) sodíku ve 250 ml methanolu se připraví roztok hydroxylaminu a po zfiltrování se k filtrátu přidá 16,9 g (0,05 mol) esteru, připraveného podle odstavce 1. Směs se ponechá stát přes noc, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme vodou, zneutralizuje 3 N kyselinou chlorovodíkovou, a extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridový roztok se promyje vodou a vysuší. Rozpouš-

tědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyjme ethanolickým roztokem chlorovodíku. Vyloučené krystaly se odfiltrují a překrystalují z ethanolu, čímž se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání v rozmezí 206 až 208 °C (za rozkladu). Výtěžek 42 %.

Příklad 37

Kyselina N,N-difenylureidoaceto-hydroxamová



Kódové číslo CRL 40 537

1) Ethylester kyseliny N,N-difenylureido-octové

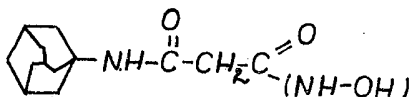
Za použití 4,6 g (0,2 gramatomu) sodíku ve 100 ml bezvodého methanolu se připraví roztok methylátu sodného, který se za studena přidá k roztoku 28 g (0,2 mol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny amino-octové ve 150 ml methanolu. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 200 ml benzenu, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Olejovitý zbytek se rozpustí ve 100 ml benzenu a při teplotě 25 až 30 °C se přikape do roztoku 21 g (0,08 mol) difenylkarbamoylchloridu v 50 ml benzenu. Směs se míchá ještě 4 hodiny při teplotě 30 °C, načež se promyje vodou, vysuší, odpaří do sucha za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Tím se získá 20,8 g esteru uvedeného v záhlaví o teplotě tání 106 °C. Výtěžek 78 %.

2) Kyselina N,N-difenylureidoaceto-hydroxamová

Do 250 ml methanolického roztoku hydroxylaminu, získaného za opuzití 5,6 g (0,08 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 3,45 g sodíku, se přidá 18 g (0,06 mol) esteru, připraveného podle odstavce 1. Směs se ponechá stát po 24 hodiny, načež se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme vodou a roztok se srazí přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje z dimethylformamidu, čímž se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání v rozmezí 228 až 230 °C (za rozkladu). Výtěžek 65 %.

Příklad 38

Kyselina 1-adamantylkarbamoylaceto-hydroxamová



Kódové číslo CRL 40 499

1) Ethylester kyseliny 1-adamantylkarbamoyloctové

Ve 200 ml bezvodého benzenu se při teplotě 20 °C míchá až do rozpuštění 30,4 g (0,2 mol) 1-adamantylaminu, načež se během 1 hodiny přidá roztok 15 g (0,1 mol) chloridu kyseliny ethylmalonové ve 30 ml benzenu. Směs se ponechá stát přes noc, načež se hydrochlorid adamantylaminu odfiltruje, promyje benzenem a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme diisopropyletherem a odfiltruje. V záhlaví uvedený ester o teplotě tání 97 až 98 °C se získá ve výtěžku 70 %.

2) Kyselina 1-adamantylkarbamoylaceto-hydroxamová

15,1 g (0,057 mol) esteru, připraveného podle odstavce 1, se přidá do methanolickeho roztoku hydroxylaminu, připraveného za použití 4,2 g (0,06 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 2,75 g sodíku ve 150 ml bezvodého methanolu. Směs se míchá 4 hodiny při teplotě 25 °C, načež se methanol odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 300 ml vody a okyselí 3 N kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje z ethanolu, čímž se získá v záhlaví uvedená kyselina o teplotě tání 215 až 216 °C (za rozkladu). Výtěžek 57 %.

V dalším jsou uvedeny výsledky pokusů, provedených se sloučeninami vyrobenými způsobem podle vynálezu, které byly intraperitoneálně aplikovány (pokud není jinak uvedeno) suspendované v roztoku arabské klovatiny, v množství 20 ml/kg u myši a 5 ml/kg u krysy.

Pokusy s kyselinou tributylacetohydroxamovou (z příkladu 1)

A. — Toxicita:

Při dávkách 64 mg/kg, 128 mg/kg, 256 mg/kg, 512 mg/kg a 1024 mg/kg nedochází u izolované myši k žádnému uhynutí.

B. — Působení na centrální nervovou soustavu:

1. Účinek spolu s apomorfinem

Každé kryse ze skupiny 6 zvířat se aplikuje subkutánní injekce apomorfinu (0,5 mg/kg) 30 minut po podání kyseliny tributylacetohydroxamové. Stereotypní chování vy-

volaná u krysy apomorfinem, není ovlivněno kyselinou tributylacetohydroxamovou.

2. Účinek spolu s amfetaminem

Amfetamin se aplikuje intraperitoneálně v dávce 2 mg/kg 30 minut po podání kyseliny tributylacetohydroxamové. Tato kyselina inhibuje stereotypní chování vyvolané amfetaminem, přičemž tato inhibice je úměrná velikosti dávky.

3. Účinek spolu s reserpinem

Každé myši ze skupiny 6 zvířat se aplikuje zkoumaná kyselina po intraperitoneální aplikaci reserpínu (2,5 mg/kg). Nedojde ke změně ani hypotermie, ani reserpinové ptéza.

4. Účinek spolu s oxotremorinem

30 minut po podání zkoumané kyseliny se každé ze skupiny 12 myši intraperitoneálně aplikuje injekce oxotremorinu (0,5 mg/kg):

- pokud jde o teplotu, má zkoumaná kyselina v dávkách 128 mg/kg a 512 mg/kg hypotermizační účinek a zvyšuje pokles teploty vyvolaný oxotremorinem,
- pokud jde o chvění, nemá zkoumaná kyselina významnější účinek na chvění vyvolané oxotremorinem,
- pokud jde o periferní cholinergické symptomy, zvyšuje zkoumaná kyselina v silných dávkách (128 a 512 mg/kg) nadměrnou tvorbu slin a slz, vyvolanou oxotremorinem.

5. Vliv na test se 4 elektrodami, na trakční zkoušku a na elektrošok

Tento test se provádí na skupinách 10 myši (druhu EVIC — CEBA) 30 minut po aplikaci zkoumané kyseliny. Tato kyselina nezpůsobuje zvýšení počtu potrestaných přechodů, ani nevyvolává podstatnější poruchy koordinace pohybů ani nevyvolává změnu konvulsivních účinků.

6. Účinek na motilitu

a) Spontánní motilita

30 minut po aplikaci zkoumané kyseliny se myši (6 + 12 kontrolních) umístí do aktimetru, kde se během půl hodiny zaznamenává jejich motilita. Vysoké dávky (128 a 512 mg/kg) zkoumané kyseliny vyvolávají snížení motorické aktivity myši.

b) Motilita snížená návykem při pobytu v kleci (residuální motilita)

Myším, které byly uzavřeny 18 hodin v aktimetrech, se aplikuje zkoumaná kyselina. Pak se myši opět ihned umístí do klecí a po uplynutí půl hodiny se počne zaznamenávat jejich motilita po dobu 30 minut (6 myši + 12 kontrolních). Zkoumaná kyselina nevyvolává obnovení původní aktivity u myši zvyklé na své okolí.

c) Motilita snižená hypoxickou agresí

30 minut po aplikaci zkoumané kyseliny se myši (10 + 20 kontrolních) podrobí nízkotlaké anoxii (snížení na 600 mm/g během 90 vteřin, uvolněný po 45 sekundách), načež se umístí do aktimetru, kde se zaznamenává po 10 minut jejich motilita. Zkoumaná kyselina nevyvolává zlepšení regenerace pohybů u myši, jejíž motilita byla snížena nízkotlakou anoxií.

7. Účinek na agresivitu mezi skupinami

Po třítydenním pobytu v každé z obou polovin klece, rozdělené neprůhlednou přepážkou, se myším aplikuje zkoumaná kyselina půl hodiny před odstraněním přepážky. Zaznamenává se počet střetnutí, k nimž dojde během 15 minut; zkoumaná kyselina snižuje v silné dávce počet střetnutí.

Z výsledků těchto zkoušek vyplývá, že kyselina tributylacetohydroxamová je látkou se sedativním účinkem.

Pokusy s kyselinou α -(N,N-difenylkarbamoyl)acetohydroxamovou (z příkladu 3)

A. — Toxicita

Uvedené dávky nevyvolávají uhybnutí pokusných zvířat. U izolované myši vyvolávají silné dávky (1024 mg/kg a 512 mg/kg) utišení se zvýšenou bázlivou reakcí, jakož i zjevení chlupů po 24 hodiny.

Při dávkách 32 mg/kg až 256 mg/kg jsou myši podrážděné a hyperreaktivní.

DL₅₀ při intraperitoneální aplikaci jsou tyto:

DL₅₀ (u izolované myši): 1500 mg/kg

DL₅₀ (u myši ve skupinách): 1050 mg/kg

Zkoumaná kyselina je výrazně toxičtější u myši ve skupinách než u izolované myši, přičemž poměr DL₅₀ (u izolované myši)/DL₅₀ (u myši ve skupinách) činí 1,43. I když dochází ke zhoršení toxicity u myši ve skupinách, nelze hovořit o skupinové toxicitě.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

1. Společný účinek s apomorfinem

Skupinám po 6 krysách se aplikuje subkutánní injekce 0,5 mg/kg apomorfinu 30 minut po aplikaci zkoumané kyseliny. Při silných dávkách vyvolává zkoumaná kyselina

lina prodloužení doby trvání stereotypního chování vyvolaného apomorfinem.

2. Společný účinek s amfetaminem

30 minut po aplikaci zkoumané kyseliny se 6 krysám intraperitoneálně aplikují 2 mg/kg amfetaminu (6 zvířat na každou dávku). Při dávce 256 mg/kg vyvolá zkoumaná kyselina prodloužení doby trvání stereotypního chování vyvolaného amfetaminem.

3. Společný účinek s reserpinem

4 hodiny po aplikaci reserpinu (2,5 mg/kg intraperitoneálně) se myším podá zkoumaná kyselina:

— při dávkách 64, 128 a 256 mg/kg vyvolá zkoumaná kyselina mírný antagonismus vůči hypotermii vyvolané reserpinem,
— zkoumaná kyselina nemá vliv na intenzitu palpebrální ptózy, vyvolané reserpinem.

4. Společný účinek s oxotremorinem

Půl hodiny po aplikaci zkoumané kyseliny se myším (6 na jednu dávku) intraperitoneálně aplikuje 0,5 mg/kg oxotremorinu.

a) Pokud jde o teplotu, vyvolává zkoumaná kyselina v dávkách 32 až 128 mg/kg částečný antagonismus vůči hypotermii způsobené oxotremorinem,

b) pokud jde o chvění, vyvolává zkoumaná kyselina v dávce 128 mg/kg a zejména 512 mg/kg snížení intenzity chvění vyvolaného oxotremorinem,

c) pokud jde o periferní cholinergické symptomy, nemá zkoumaná kyselina vliv na zvýšení tvorby slin, slz a stolice, které nastane po injekci oxotremorinu.

5. Vliv na test se čtyřmi elektrodami, na trakční zkoušku a na elektrošok

Půl hodiny po aplikaci zkoumané kyseliny se skupiny 10 myši podrobí uvedeným testům. Aplikace zkoumané kyseliny nemá za následek zvýšení počtu potrestaných přechodů, nevyvolává větší pohybové poruchy a v silných dávkách působí proti konvulzivním účinkům elektrošoku.

6. Účinek na motilitu

a) Spontánní motilita

Půl hodiny po aplikaci zkoumané kyseliny se myši umístí do aktimetrů, kde se zaznamenává po 30 minutách jejich motilita. V dávkách 128 a 256 mg/kg vyvolává zkoumaná kyselina mírné zvýšení spontánní pohybové aktivity. Při vyšších dávkách tento účinek mizí.

b) Motilita snižená návykem při pobytu v kleci

Po 18 hodinách pobytu v aktimetrech se myším aplikuje zkoumaná kyselina. Pak se ihned znovu umístí v klecích a po půl hodině se začne zaznamenávat motilita po dobu 30 minut. Počínaje dávkou 32 mg/kg vyvolá zkoumaná kyselina obnovení aktivity zvířete, zvyklého na svou klec.

c) Motilita snižená hypoxickou agresí

Půl hodiny po aplikaci zkoumané kyseliny jsou myši (10 na každou dávku, 20 kontrolních) podrobeny nízkotlaké anoxii (snižování na 600 mmHg během 90 sekund, uvolněných po 45 sekundách), načež se umístí do aktimetrů, kde se zaznamenává jejich motilita po následujících 10 minut. Zkoumaná kyselina má za následek zlepšení motorické regenerace u myši, jejíž aktivita byla snižena hypoxickou agresí. Tento účinek se projeví při dávce 32 mg/kg a zvyšuje se se vzrůstající dávkou až po 512 mg/kg intraperitoneálně.

7. Vliv na agresivitu mezi skupinami

Po osmnáctidenním pobytu po obou stranách přepážky, rozdělující uprostřed jejich klec, se skupinám 3 myši aplikuje zkoumaná kyselina, načež se po půl hodině přepážka odstraní. Zaznamenává se počet střetnutí, ke kterým dojde v průběhu 15 minut. Aplikace zkoumané kyseliny má za následek snížení agresivity.

8. Zkoumání antikataleptického účinku

Zkoumaná kyselina nebo amantadin se aplikují intraperitoneálně 4,5 hodiny po injekci prochlorperazinu (12,5 mg/kg intraperitoneálně). Katalepsie se hodnotí každých 30 minut při testu se zátkou (9 cm), se čtyřmi zátkami, s rovnoběžnými tyčemi a se skřížením homolaterálních tlapek. Zkoumaná kyselina působí při dávce 256 mg/kg proti kataleptickému účinku prochlorperazinu. Tento účinek je však méně intenzivní než účinek 8× slabší dávky amantadinu.

9. Vliv na návyk krysy, vyhnout se elektrickému šoku

Krasy, umístěné v kleci, na jejichž stěnách se střídavě aplikuje elektrický šok, jsou navyklé se mu vyhnout tím, že přeběhnou na druhou stranu klece. Šok předchází zvukový a světelný signál, 3 sekundy před šokem, kterýžto signál ustane, když krysa přeběhne na druhou stranu klece nebo po 8 sekundách. Tento sled se opakuje každých 20 sekund. U krys, které si během několika desítek minut zvykly vyhnout se šoku, dosahuje procento případů, kdy se vyhnou šoku, téměř 100 %. V průběhu testu jsou krysy

každých 30 sekund vystaveny signálu a postupně pak přestávají střídat stěny klece během 3 sekund, kdy ještě nedochází k šoku. Po uplynutí 24 hodin se zdá, že krysy pozbyly svého návyku vyhnout se šoku a prakticky se již šoku nevyhýbají.

Po aplikaci zkoumané látky se sleduje případné obnovení schopnosti krys vyhnout se šoku až do vymizení tohoto vlivu. Zkoumaná látka vyvolává obnovení schopnosti krys vyhnout se šoku u zvířat, jejichž návyk vymizel při deštruktivní zkoušce. Tento účinek je možno v prvním přiblížení připodobnit k obnovení návykové činnosti u unaveného zvířete.

Z těchto pokusů vyplývá, že zkoumaná kyselina působí na centrální nervovou soustavu. Z některých těchto účinků je možno soudit, že účinnost antidepressivního druhu, z jiných pak na účinnost psychostimulačního druhu. Nejvýraznější vlastností je však protiúnavová účinnost, přičemž zkoumaná látka nepůsobí jako amfetaminová látka (nepřítomnost toxicity u myši ve skupinách), avšak spíše jako dopaminomimetická látka (jako například piribedilmethylergometrin, amantadin, apomorfin, dioxyfenylalanin vázaný na karbidioxyfenylalanin, ačkoliv zkoumaná kyselina nemá hypotermizační účinek jako tyto látky).

C. Účinek na kardiovaskulární soustavu

Při níže podepsaných testech byla zkoumaná kyselina aplikována v suspenzi v rozvodu arabské klovatiny v množství 2 ml/kg. Hypotenzivní účinek byl studován na spontánně hypertenzivní kryse v bdělém stavu. Skupině 7 krys se orálně aplikuje 100 mg/kg zkoumané kyseliny a po dvou hodinách další dávka 100 mg/kg téže látky. Po první dávce se tepenný tlak sníží průměrně o 10 procent a frekvence srdečního tepu se sníží o 8 % (statisticky významný výsledek), přičemž klesne z 364 na 334 tepů/min. Po druhé dávce se tepenný tlak postupně snižuje a dosáhne maximálního snížení 4 hodiny po aplikaci druhé dávky, přičemž se sníží ze 166 mmHg na 142 mmHg (což odpovídá 13% statisticky významnému snížení) zatímco frekvence srdečního tepu se nemění.

Psychostimulační vlastnosti zkoumané kyseliny a její hypotenzivní účinek při orální dávce 100 mg/kg umožňuje její použití v lékařství, jakožto prostředku proti únavě.

Pokusy s kyselinou 3-(5,5-difenylhydantoinoyl)acetohydroxamovou (z příkladu 2)

Zkoumaná kyselina má originální psychofarmakologický profil vyznačující se antagonismem vůči stereotypnímu chování vyvolanému amfetaminem bez ovlivnění ostatních vedlejších účinků této látky (hypermotilita, toxicita ve skupinách). Tento antagonismus se zdá být specifickým vůči ste-

reotypnímu chování vyvolanému amfetaminem, protože zkoumaná kyselina nemá vliv na účinek apomorfinu a methylfenidatu.

Kromě toho má aplikace zkoumané kyseliny za následek mírnou hypomotilitu a, i když sama nevyvolává katalepsii, potencuje kataleptigenní účinky mezní dávky neuroleptik.

Mechanismus působení zkoumané kyseliny se zdá být odlišný od mechanismu působení všech látek, které působí proti stereotypnímu chování vyvolanému amfetaminem:

— Zdá se málo pravděpodobné, že zkoumaná kyselina působí jako α -methyltyrosin tím, že inhibuje syntézu dopaminu;

— blokování dopaminergického receptoru, srovnatelné s blokováním pozorovaným u klasických neuroleptik (fenothiazinů a butyrofenonů), se nemůže udržet v nepřítomnosti antagonismu vůči účinkům oxotremorinu;

— nejpravděpodobnější hypotézou se zdá být vyčerpání nebo deaktivace řady aminů citlivých vůči amfetaminu.

V tomto bodu se zkoumaná kyselina odlišuje od reserpinu, jakož i od tetrabenazinu, které vyčerpávají jiné skupiny dopaminu.

Na druhé straně mírná sedativní účinnost a nepřítomnost katalepsie a motorické neschopnosti naznačují, že zkoumaná kyselina vykonává antipsychotický účinek spojený s mírným sedativním účinkem bez nebezpečí vyvolání druhotných neurologických účinků.

Pokusy s kyselinou α -(benzhydrylkarboxamido)acetohydroxamovou (z příkladu 4)

A. — Toxicita

V dávkách 128 mg/kg, 256 mg/kg, 512 mg/kg a 1024 mg/kg nevyvolává zkoumaná kyselina žádné uhynutí izolované myši.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Zkoumaná kyselina nemá vliv na stereotypní chování, vyvolané u krysy apomorfinem a amfetaminem a u myši oxotremorinem a reserpinem. Naproti tomu působí zkoumaná kyselina na motilitu myši.

Pokusy s kyselinou α -(p-chlorbenzylsulfonyl)acetohydroxamovou (z příkladu 5)

Maximální nesmrtící dávka (DL₀) této sloučeniny u myši je vyšší než 1024 mg/kg. U krysy inhibuje zkoumaná kyselina stereotypní chování vyvolané amfetaminem, avšak nemá vliv na chování vyvolané apomorfinem a methylfenidatem. U myši má zkoumaná kyselina mírný inhibiční účinek na

hypotermii vyvolanou reserpinem, aniž by měla vliv na ptózu vyvolanou reserpinem. V dávce 64 mg/kg nebo ve vyšších dávkách vyvolává snížení motorické aktivity u myši. Z veškerých prováděných zkoušek vyplývá, že zkoumaná kyselina se vyznačuje podobným psychofarmakologickým profilem jako výše popsaná kyselina 3-(5,5-difenylhydantoinoyl)acetohydroxamová.

Pokusy s β -(10-fenothiazinyl)propionhydroxamátem sodným (z příkladu 6)

A. — Toxicita

Dávky 1024 mg/kg a 512 mg/kg způsobují uhynutí myši během 35 minut respektive 24 hodin. DL₀ je vyšší než 256 mg/kg.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

1. Společný účinek s reserpinem

V silné dávce zvyšuje zkoumaná látka, která má hypotermní účinky, hypotermii vyvolanou reserpinem. V dávkách 128 mg/kg a 32 mg/kg zvyšuje ptózu vyvolanou reserpinem.

2. Společný účinek s oxotremorinem

U myši spojuje zkoumaná látka svůj účinek s hypotermizačním účinkem oxotremorinu, avšak nemá vliv ani na intenzitu ani na trvání chvění vyvolaného oxotremorinem.

3. Vliv na test se 4 elektrodami, na trakční zkoušku a na elektrošok

V silných dávkách (32 a 128 mg/kg) vyvolává zkoumaná sloučenina u myši výraznou motorickou neschopnost a zvýšení letálních účinků elektrošoku.

4. Vliv na motilitu myši

Počínaje dávkou 8 mg/kg má aplikace zkoumané látky za následek snížení motorické aktivity. Na druhé straně se residuální motilita a motorická regenerace po hypoxii nezlepší.

Pokusy s kyselinou 2-(N,N-difenylkarbamoyl)propionhydroxamovou (z příkladu 7)

A. — Toxicita

U myši je DL₀ vyšší než 1024 mg/kg.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Z pokusů se zkoumanou kyselinou vyplývá určitý počet účinků excitačního druhu:

— hyperreaktivita u myši,

— v silné dávce přítomnost stereotypních

pohybů a potencializace stereotypního chování, vyvolaného apomorfinem a amfetaminem,

— mírné zvýšení spontánní motorické aktivity, avšak velmi zřetelný stimulační účinek, byla-li motilita snížena navyknutím na pobyt v kleci,

— účinek „protiúnavového“ druhu při testu, při němž se pokusná zvířata vyhýbají elektrošoku.

Na druhé straně má zkoumaná kyselina mírné účinky proti hypotermii a ptóze, vyvolané reserpinem, proti chvění vyvolanému oxotremorinem a v silné dávce zmírňuje agresivní chování myši.

Účinky, pozorované po aplikaci zkoumané kyseliny, se podobají účinkům pozorovaným při aplikaci kyseliny α -(N,N-difenylkarbamoyl)acetohydroxamové a je možno z nich usuzovat na aktivitu antidepresivního nebo psychostimulačního druhu.

Metoda a výsledky při testu, při němž se pokusná zvířata vyhýbají elektrošoku, jsou tyto:

krysy, umístěné v kleci, na jejíchž stěnách se střídavě aplikuje elektrický šok, jsou navyklé se mu vyhnout tím, že přeběhnou na druhou stěnu klece. Šok se aplikuje po dobu 5 sekund a předchází mu zvukový a světelný signál, který ustane, když krysa přeběhne na druhou stranu klece nebo po uplynutí 8 sekund. Mezi skončením signálu a elektrošokem uplynou 3 sekundy. Tento sled se opakuje každých 20 sekund. U krysy, které si během několika desítek minut uvykly vyhnout se šoku, dosahuje procento vyhnutí se šoku téměř 100 % (přeběhnutím na druhou stranu klece během zvukového a světelného signálu, aby nebyly zasaženy elektrickým šokem). V dalším průběhu testu jsou pokusná zvířata každých 30 sekund vystavena signálu a postupně již přestávají střídat stěny klece během 3 sekund, kdy ještě nedochází k šoku, aby se vyhnula šoku. Po uplynutí 24 hodin se zdá, že zvířata ztratila veškerý návyk a již se prakticky nevyhýbají šoku.

Po aplikaci zkoumané kyseliny se sleduje případné obnovení schopnosti vyhnout se šoku až do vymizení tohoto vlivu.

Při intraperitoneálních dávkách 64, 128 až 256 mg/kg vyvolává zkoumaná kyselina obnovení schopnosti vyhnout se šoku u zvířat, jejichž návyk při déletrvajících zkouškách vymizel.

Pokusy s kyselinou 2-(N,N-difenylkarbamoyl)butyrohydroxamovou (z příkladu 8)

A. — Toxicita

U myši je DL₅₀ vyšší než 1024 mg/kg. Při dávce 1024 mg/kg se u pokusných zvířat

projeví mírné podráždění během 10 minut, po němž následuje uklidnění se zmenšením citlivosti na dotyk a se zmenšením svalové síly. Při dávkách 512 mg/kg a 256 mg/kg se pozoruje jen uklidnění a snížení svalové síly. Při dávce 128 mg/kg nedochází k žádnému z těchto symptomů.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Zkoumaná kyselina zvyšuje v dávce 512 mg/kg hypotermizační účinek reserpinu a oxotremorinu. Nemá vliv na ptózu vyvolanou reserpinem a mírně snižuje intenzitu chvění, vyvolaného oxotremorinem.

U myši vyvolává aplikace zkoumané kyseliny v dávce 512 mg/kg velmi značné snížení spontánní motility, při dávce 128 mg/kg vyvolává oživení motorické aktivity u zvířete navyklého na klec a nezpůsobuje motorickou regeneraci u zvířete, jehož motilita byla snížena nízkotlakou anoxií.

Uvedená kyselina rovněž mírně snižuje agresivitu mezi skupinami u myši.

Pokusy s kyselinou N,N-(dicyklohexyl)karbamoylacetohydroxamovou (z příkladu 9)

A. — Toxicita

V dávkách 16, 32, 64, 128, 512 a 1024 mg/kg nevyvolává zkoumaná kyselina u myši žádné uhynutí.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

V dávce 512 mg/kg má zkoumaná kyselina částečný účinek proti hypotermii vyvolané reserpinem. Naopak, ptóza vyvolaná reserpinem není zkoumanou látkou nijak ovlivněna. Zkoumaná kyselina snižuje spontánní motilitu u myši v dávkách 128 a 512 mg/kg, nezpůsobuje žádné obnovení motorické aktivity u myši (navyklé na svou klec nebo která byla podrobena nízkotlaké anoxii). Snižuje mírně agresivitu mezi skupinami u myši.

Pokusy s kyselinou 2-[3-(5,5-difenylhydantoinyl)]propionhydroxamovou (z příkladu 10)

A. — Toxicita

U myši je DL₅₀ vyšší než 1024 mg/kg. V dávkách 8 a 32 mg/kg (u myši) a 64 mg/kg (u krysy) vyvolává zkoumaná kyselina uklidnění během 30 až 60 minut.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

V dávce 512 mg/kg snižuje zkoumaná kyselina spontánní motilitu u myši.

Pokusy s kyselinou 3-(5-ethyl-5-fenylhydantoinyl)-acetohydroxamovou (z příkladu 11)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

V silné dávce (512 mg/kg) zvyšuje zkoumaná sloučenina hypotermii vyvolanou reserpinem a oxotremorinem, zmenšuje intenzitu chvění způsobenou oxotremorinem. Kromě toho vyvolává snížení spontánní motility u myši v dávce 512 mg/kg. V dávkách 512 a 256 mg/kg snižuje agresivitu mezi skupinami u myši.

Pokusy s kyselinou N-(4-chlorfenyl)karbamoylacetoxyhydroxamovou (z příkladu 12)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Zkoumaná kyselina v dávce 256 mg/kg snižuje intenzitu stereotypního chování vyvolaného amfetaminem. Zvyšuje hypotermii vyvolanou oxotremorinem a mírně snižuje intenzitu chvění vyvolaného rovněž oxotremorinem. Zkoumaná kyselina snižuje spontánní motilitu u myši a v dávce 128 mg/kg vyvolává motorické aktivity u pokusných zvířat, zvyklých na svou klec.

Pokusy s kyselinou 2-(p-chlorbenzylsulfinyl)propionhydroxamovou (z příkladu 14)

A. — Toxicita

U myši nezpůsobuje zkoumaná kyselina v dávkách 256 mg/kg, 512 mg/kg a 1024 mg/kg žádné uhynutí. Po její aplikaci se u pokusných zvířat projeví utišení s vyšší citlivostí na dotek, vyšší ptózou a hypotermií.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Zkoumaná kyselina nemá výrazný vliv na stereotypní chování krysy, způsobené apomorfinem a amfetaminem. Nepůsobí proti hypotermii vyvolané oxotremorinem; v silných dávkách ji prohlubuje. Snižuje velikost chvění vyvolaného oxotremorinem.

V silné dávce (512 mg/kg) potlačuje zkoumaná kyselina spontánní motilitu u myši; ve slabé dávce (8 mg/kg) se zdá mít stimulační účinek na motilitu.

Z psychofarmakologických testů, provedených se zkoumanou kyselinou, vyplývají účinky sedativního a psychostimulačního druhu. Sedativní účinky jsou:

— uklidnění u myši se snížením (při silné dávce) spontánní motility, hyporeaktivita a motorické neschopnosti,

— ptóza,

— hypotermie,

— snížení agresivity při silné dávce,

— antagonismus vůči křečím vyvolaným elektrošokem.

Účinky psychostimulačního druhu jsou:

— podráždění s hyperreaktivitou u krysy a (při nízké dávce) u myši,

— mírné zvýšení motility, snížené návykem nebo hypoxickou agresí,

— v malé dávce zvýšení agresivity.

Na druhé straně vyvolává zkoumaná kyselina mírné (avšak výrazné) zvýšení počtu potrestaných přechodů při testu se čtyřmi elektrodami, avšak tento účinek pravděpodobně jen odráží excitační složku této látky.

Pokusy s kyselinou 3-(5,5-di-p-chlorfenylhydantoinyl)acetoxyhydroxamovou (z příkladu 15)

A. — Toxicita

V dávce 1024 mg/kg způsobuje zkoumaná kyselina uklidnění s ptózou, snížení citlivosti vůči dotyku a respirační depresi; myši hynou do 24 hodin po injekci. V dávce 512 mg/kg vyvolává zkoumaná kyselina obdobné symptomy, avšak nedochází k uhynutí. Při nižších dávkách (256, 128, 64 a 32 mg/kg) je chování myši srovnatelné s chováním kontrolních zvířat.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Zkoumaná kyselina působí na agresivitu mezi skupinami u myši. V silné dávce snižuje počet střetnutí.

Pokusy s kyselinou 5-(10,11-dihydrodi-benz[b,f]azepino)karbonylacetoxyhydroxamovou (z příkladu 16)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg. Při dávkách 1024, 512, 256, 128 a 64 mg/kg vyvolává zkoumaná kyselina snížení motility u myši.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

U krysy nemá zkoumaná kyselina vliv na stereotypní chování vyvolané amfetaminem a apomorfinem. U myši vyvolává mírný antagonismus vůči hypotermii způsobené reserpinem.

V silné dávce (512 mg/kg) snižuje zkoumaná kyselina velmi značně spontánní motilitu myši. Zkoumaná kyselina nevyvolává obnovení motorické aktivity u myši, navyklé na svou klec. Konečně zkoumaná kyselina nezlepšuje motorickou regeneraci u myši, jejíž motilita byla snížena následkem nízkotlaké anoxie. Přesto je třeba uvést, že myši, jimž byla aplikována silná dávka zkoumané kyseliny (512 mg/kg) se vyznačují motorickou regenerací srovnatelnou s regenerací kontrolních zvířat, i když tato dávka vyvolává velmi značné snížení spontánní motorické aktivity.

V silných dávkách snižuje zkoumaná kyselina intraspecifickou agresivitu u myši.

Závěrem možno říci, že zkoumaná kyselina se vyznačuje sedativním účinkem. Je však nutno poznamenat, že se jednak projevuje účinek antiagresivního typu bez jakékoliv hypomotility, jednak že depresivní vliv na motilitu, pozorovaný při silných dávkách, se neprojevuje, když motorická aktivita byla potlačena nízkotlakou hypoxií.

Pokusy s kyselinou α -naftyl-methylsulfonilacetohydroxamovou (z příkladu 19)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

V dávkách 32, 128 a 256 mg/kg snižuje zkoumaná kyselina intenzitu stereotypního chování, vyvolaného amfetaminem, u krysy. Nemá vliv na stereotypní chování vyvolané apomorfínem. U myši má částečný opačný vliv na hypotermizační účinek oxotremorinu.

V silných dávkách (128 mg/kg) (a výše) vyvolává zkoumaná kyselina výrazné snížení spontánní motorické aktivity u myši, zatímco při nejnižší použité dávce (8 mg/kg) je možno zjistit mírnou hypermotilitu.

V dávkách 2, 8 a 32 mg/kg vyvolává zkoumaná kyselina mírné oživení aktivity u myši, navyklé na svou klec.

Aplikace zkoumané kyseliny nemá za následek zlepšení motorické regenerace u myši, jejíž motilita byla snížena nízkotlakou anoxií. Přesto však je třeba poznamenat, že dávka 128 mg/kg, která vyvolá snížení spontánní motorické aktivity, nemění aktivitu myši, která byla podrobena nízkotlaké anoxii.

Závěrem možno říci, že z výsledků psychofarmakologických zkoušek se zkoumanou kyselinou vyplývá, že tato látka je sedativním a antikouvlivním prostředkem.

Pokusy s kyselinou 2-[1-fenylbenzimidazolyl]acetohydroxamovou (z příkladu 20)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Zkoumaná kyselina v dávce 128 mg/kg působí proti hypotermii vyvolané reserpinem. V dávce 512 mg/kg snižuje motorickou aktivitu myši.

Pokusy s kyselinou 3,4-dichlorfenylkarbamoylacetohydroxamovou (z příkladu 21)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg (během 24 hodin po aplikaci nedojde k uhytní).

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

V dávce 256 mg/kg snižuje zkoumaná kyselina intenzitu stereotypního chování vyvolaného amfetaminem. V dávce 512 mg/kg způsobuje snížení spontánní motility myši. V dávce 256 mg/kg snižuje agresivitu mezi skupinami u myši a mírně zvyšuje obnovu aktivity myši navyklých na své klece.

Pokusy s kyselinou (3,4-dichloranilino)-acetohydroxamovou (z příkladu 22)

A. — Toxicita

Tato kyselina je toxičtější než až dosud zkoumané látky. V dávkách 1024 a 512 mg/kg vyvolává rychlé utišení se snížením svalové síly a svalového napětí, dále hypotermii; krok je vrávoravý; smrt nastává průměrně po uplynutí 2,5 hodiny, popřípadě 18 hodin. Při dávce 256 mg/kg jsou symptomy stejné, avšak myš neuhyne. Při nižších dávkách (1238, 64 a 32 mg/kg) zůstává pouze utišení.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Zkoumaná kyselina nemá vliv na stereotypní chování, vyvolané apomorfínem (u krysy a myši) a amfetaminem (u krysy). Způsobuje prohloubení hypotermie, vyvolané reserpinem a oxotremorinem. Zvyšuje periferní účinky oxotremorinu v dávkách 128 a 32 mg/kg.

V dávkách 32 a 128 mg/kg zkoumaná kyselina mírně snižuje spontánní motilitu myši. V dávce 128 mg/kg vyvolává mírné oživení motorické aktivity myši, uvyklé na svou klec. Nezpůsobuje zřetelné zlepšení motorické regenerace myši, utlumené nízkotlakou anoxií.

Ve všech zkoumaných dávkách snižuje uvedená kyselina agresivitu mezi skupinami u myši. Nicméně však se tento účinek, pro-

jevující se již od nejnižší použité dávky (8 mg/kg) se značnou intenzitou, nezvyšuje se zvyšujícími se dávkami, nýbrž se spíše pozoruje snížení tohoto účinku při silných dávkách (64, 128 mg/kg).

Souhrnem je možno říci, že psychofarmakologický profil zkoumané kyseliny zahrnuje mírný sedativní účinek v silných dávkách a snížení agresivity, které je výrazné při nízkých dávkách.

Pokusy s kyselinou 3,4,5-trimethoxyfenylkarbamoylacetoxyhydroxamovou (z příkladu 23)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 512 mg/kg, avšak nižší než 1024 mg/kg.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

V psychofarmakologické oblasti se zkoumaná kyselina vyznačuje:

— sedativním účinkem při vyšší dávce (256 mg/kg),

— účinkem antianoxického druhu při nižších dávkách (64 a 18 mg/kg),

— účinkem antiagresivního typu při velmi nízkých dávkách (8 a 16 mg/kg).

Pokusy s kyselinou 2,6-dichlorfenylkarbamoylacetoxyhydroxamovou (z příkladu 25)

Uvedená kyselina, suspendovaná v roztoku arabské klovatiny nebo rozpuštěná v destilované vodě (hranice rozpustnosti \approx 1,3 procenta), se aplikuje intraperitoneálně v množství 20 ml/kg u myši a 5 ml/kg u krysy.

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Z výsledků psychofarmakologických testů se zkoumanou kyselinou vyplývá, že má účinky anxiolytického druhu (test se čtyřmi elektrodami) a antikonvulsivního druhu (tyto účinky pozorované po intraperitoneální aplikaci, se projevují rovněž po aplikaci orální). Na druhé straně má zkoumaná kyselina v silných dávkách mírný sedativní účinek.

Zkoumaná kyselina se tedy svými anxiolytickými a antikonvulsivními účinky blíží benzodiazepinům, od nichž se však liší tím, že nevyvolává motorickou neschopnost a dále poměrnou odolností vůči utišení.

Kromě toho se zkoumaná kyselina vyznačuje, stejně jako benzodiazepiny, mírným

antagonistickým účinkem vůči chvění vyvolanému oxotremorinem.

Pokusy s kyselinou 5-fenylureidoacetoxyhydroxamovou (z příkladu 26)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg. Při silných dávkách má sedativní a hypotermický účinek.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Z výsledků psychofarmakologických pokusů vyplývá, že zkoumaná kyselina má antiagresivní účinek a zlepšuje motorickou regeneraci u myši, jejíž motilita byla snížena nízkotlakou onaxíí.

Pokusy s kyselinou p-methoxybenzylsulfinylacetoxyhydroxamovou (z příkladu 28)

A. — Toxicita

U myši je DLo vyšší než 1024 mg/kg. V dávkách 256 mg/kg a vyšších má zkoumaná kyselina utišující účinek, vyvolává nižší frekvenci dýchání a reakci vůči dotyku.

B. — Účinek na centrální nervovou soustavu

Z výsledků psychofarmakologických zkoušek se zkoumanou kyselinou vyplývá,

— utišující účinek se snížením motility, agresivity, reaktivity a hypotermie, v silné dávce, bez motorické neschopnosti,

— zvýšení počtu potrestaných přechodů při testu se čtyřmi elektrodami při dávkách v rozmezí od 512 do 2 mg/kg aplikovaných intraperitoneálně, při dávkách v rozmezí 512 až 32 mg/kg (a i méně) aplikovaných orálně,

— částečný antagonismus vůči hypotermií vyvolané reserpinem, bez vlivu na ptózu a bez vlivu na ostatní hypotermie (vyvolané oxotremorinem, apomorfinem),

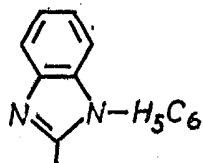
— mírný stimulační účinek na motilitu u myši, jejíž motorická aktivita byla snížena nízkotlakou anoxíí.

Obecně řečeno, ze souhrnu farmakologických a klinických pokusů vyplývá, že sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, jsou látkami, které působí na centrální nervovou soustavu jakožto psychotropní, přesněji sedativní, antidepressivní, psychostimulační nebo anxiolytické prostředky, přičemž sedativní účinek je společný všem těmto produktům.

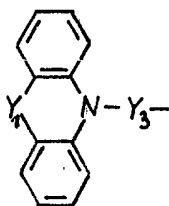
Obzvláště výhodnými sloučeninami, získanými způsobem podle vynálezu, jsou slou-

příčemž Z_4 může znamenat benzhydroxylovou skupinu, znamená-li A jinou skupinu než skupinu $-\text{CONH}-$,

fenylbenzimidazolylový zbytek vzorce



nebo tricyklický zbytek (T) obecného vzorce



kde

Y_1 znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{S}-$, a

Y_3 znamená skupinu $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CO}-$, jejich solí s kovy a jejich adičních solí s kyselinami, zahrnuje-li substituent R zásaditý zbytek, vyznačující se tím, že se nechá reagovat derivát kyseliny octové obecného vzorce II

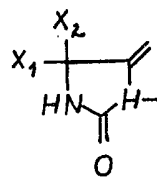


kde

R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, a Z znamená atom halogenu nebo alkoxy-skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s hydroxylaminem.

2. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, kde symbol R_1 znamená skupinu $(\text{Z}_1\text{Z}_2)\text{N}-\text{CO}$, kde $\text{Z}_1 = \text{Z}_2 =$ cyklohexylová nebo fenylová skupina, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_2 , R_3 a Z mají výše uvedený význam a R_1 znamená skupinu $(\text{Z}_1\text{Z}_2)\text{N}-\text{CO}$, kde $\text{Z}_1 = \text{Z}_2 =$ cyklohexylová nebo fenylová skupina.

3. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, kde symbol R_1 znamená hydantoinylovou skupinu obecného vzorce



kde X_1 znamená fenylovou nebo halogenfenylovou skupinu a X_2 znamená metylovou, etylovou, fenylovou nebo halogenfenylovou skupinu vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_2 , R_3 a Z mají výše uvedený význam a R_1 znamená uvedenou hydantoinylovou skupinu, v níž X_1 znamená fenylovou nebo halogenfenylovou skupinu a X_2 znamená metylovou, etylovou, fenylovou nebo halogenfenylovou skupinu.

4. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená skupinu $\text{Z}_3-\text{CH}_2-\text{SO}-$, kde Z_3 má v tomto bodě dále uvedený význam, vyznačující se tím, že jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_2 , R_3 a Z mají výše uvedený význam a R_1 znamená skupinu $\text{Z}_3-\text{CH}_2-\text{SO}-$, v níž Z_3 znamená α -naftylovou, β -naftylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou, 2,6-dichlorfenylovou, 2,4-dichlorfenylovou, 4-fluorfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 3,4-methylendioxyfenylovou nebo 4-nitrofenylovou skupinu.

5. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená $\text{Z}_4-\text{A}-$, kde Z_4 má v tomto bodě dále uvedený význam, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_2 , R_3 a Z mají výše uvedený význam a R_1 znamená skupinu $\text{Z}_4-\text{A}-$, v níž Z_4 znamená adamantylou, α -naftylovou, β -naftylovou, halogenfenylovou, 4-aminofenylovou, 3,4,5-trimethoxyfenylovou, 3-trifluormethylfenylovou skupinu a A znamená skupinu $-\text{NHCO}-$.

6. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená skupinu Z_4-A , kde Z_4 má v tomto bodě dále uvedený význam, vyznačující se tím, že jako výchozí látky se použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_2 , R_3 a Z mají výše uvedený význam a R_1 znamená skupinu Z_4-A , v níž Z_4 znamená fenylovou nebo halogenfenylovou skupinu a A znamená skupinu $-\text{NHCONH}-$ nebo $-\text{N}-(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CONH}-$.

7. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená

skupinu Z_4-A , kde Z_4 má v tomto bodě dále uvedený význam, vyznačující se tím, že jako výchozí látky se použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_2 , R_3 a Z mají výše uvedený význam a R_1 znamená skupinu Z_4-A , v níž Z_4 znamená buď fenylovou, halogenfenylovou nebo aminofenylovou skupinu a A znamená skupinu $-CONH-$, nebo

Z_4 znamená halogenfenylovou nebo benzhydrylovou skupinu a A znamená skupinu $-NH-$ nebo

