



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195856

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 65/00

(22) Přihlášeno 27 01 76

(21) (PV 518-76)

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 06 82

(75)

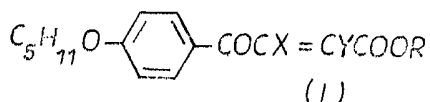
Autor vynálezu

ZIKÁN VIKTOR ing. CSc., VESELÁ HANA MUDr. CSc.
a SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrCc., PRAHA

(54) **Nové antineoplasticky účinné deriváty kyseliny
β-4-pentoxybenzoylakrylové a způsoby jejich výroby**

1

Vynález se týká nových antineoplasticky účinných derivátů kyseliny β-4-pentoxybenzoylakrylové obecného vzorce I



v němž substituenty X a Y, které jsou různé, značí buď atom bromu, nebo atom vodíku, a to ve vzájemné poloze trans nebo cis a R značí ethylskupinu nebo atom vodíku, a způsobů jejich výroby. Uvedené látky jsou potenciálními cytostatiky, tlumí růst experimentálních nádorů u myši a krys, resp. prodlužují dobu přežití zvířat s experimentálními nádory ve srovnání s neléčenými kontrolami. Tak například ethylester kyseliny β-4-pentoxybenzoyl-α-bromakrylové (směs trans- a cis-isomerů), podávaný myším kmene H s nádorem S 180, v denní dávce 100 mg/kg per os, po dobu 10 dnů, počítáno 3. dnem po transplantaci nádoru, tlumil jeho růst o 30 %. U krys kmene Wistar s ascitickým Yoshidovým nádorem vedla aplikace ethylesteru kyseliny β-4-pentoxybenzoyl-α-bromakrylové (směs trans- a cis-isomerů) v dávce 100 mg/kg a příslušné trans-kyseliny v dávce 200 mg/kg, v obou přípa-

2

dech denně per os po dobu 8 dnů, začínaje 2. dnem po implantaci nádoru, k prodloužení doby života léčených zvířat o 34 %.

Podle vynálezu se nové deriváty obecného vzorce I mohou připravovat několika cestami. Například derivát obecného vzorce I, ve kterém X značí atom bromu, Y atom vodíku a R ethylskupinu, lze získat tak, že se kondenzuje ethylester kyseliny glyoxylové s trifenyl(4-pentoxybenzoyl)-fosforanem, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického uhlovodíku, například benzenu, při teplotě bodu varu reakční směsi. Vzniklý ethylester kyseliny β-4-pentoxybenzoyl-β-bromakrylové, který je směsí asi 70 až 75 % trans- a 25 až 30 % cis-isomerů, se z reakční směsi získá chromatografií na sloupci silikagelu, s použitím benzenu jako elučního činidla. Výchozí trifenyl(4-pentoxybenzoyl)brommethylenfosforan se získá ze známého 4-pentoxyacetofenonu (E. Profft, Arzneimitt.-Fortsch 8, 269 1958) přes ω-bromderivát, který reakcí s trifenylylfosfinem poskytuje trifenyl(4-pentoxybenzoyl)methylfosfoniumbromid, resp. trifenyl-(4-pentoxybenzoyl)methylenfosforan a ten bromací žádanou látku.

Zmýdlením získaného ethylesteru kyseliny β-4-pentoxybenzoyl-β-bromakrylové, vý-

hodně varem se směsí kyseliny octové a zředěné kyseliny sírové, se získá energeticky stabilnější kyselina cis- β -4-pentoxibenzoyle- β -bromakrylová, která je totožná s toutéž látkou, získanou jiným, již dříve popsaným způsobem (M. Semonský se sp., Pharmazie **26**, 286, 1971) z γ -4-pentoxyfenyl- α,β -dibrom- Δ - α,β -krotonlaktanu.

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X značí atom vodíku, Y atom bromu a R ethylskupinu, se podle vynálezu připravuje tak, že se známý 4-pentoxyfenylglyoxal (H. Schubert se sp., J. Prakt. Chem. **33**, 265, 1966) kondenzuje se známým trifenylkarbethoxybrommethylenfosforanem (B. B. Denney, T. S. Ross, J. Org. Chem. **27**, 298, 1962), v prostředí netečného organického rozpouštědla, typu aromatického uhlovodíku, například benzenu, při teplotě bodu varu reakční směsi. Běžným zpracováním reakční směsi, výhodně chromatografií na sloupci silikagelu, s použitím benzenu jako elučního činidla, se získá žádaný ethylester kyseliny β -4-pentoxibenzoyle- α -bromakrylové, který je směsí asi 79 % trans- a 21 % cis-isomeru.

Zmýdlením tohoto esteru, s výhodou opět varem se směsí kyseliny octové se zředěnou kyselinou sírovou, se získá příslušná trans- β -4-pentoxibenzoyle- α -bromakrylová kyselina (vzorec I, X = H, Y = Br, R = H).

Další podrobnosti způsobů podle vynálezu vyplývají z příkladů provedení.

Příklad 1

Ethylester kyseliny β -4-pentoxibenzoyle- β -bromakrylové (směs 70 až 75 % trans- a 25 až 30 % cis-isomeru)

K roztoku 4 g (0,0073 mol) trifenyl(4-pentoxibenzoyle)brommethylenfosforanu ve 100 ml benzenu se přidá roztok 0,75 g (0,0073 mol) ethylesteru kyseliny glyoxylové ve 30 ml benzenu a směs se vaří 4 hodiny v atmosféře dusíku. Po stání přes noc se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a odparek (5,26 g) se rozdělí chromatografií na sloupci silikagelu (80 g), za užití benzenu jako elučního činidla. Zpracováním spojených předních frakcí se získá 2,44 g produktu (90 %) s $n_D^{20} = 1,5550$, který je směsí asi 70 až 75 % trans- a 25 až 30 % cis-H,Br-isomeru.

Výchozí trifenyl(4-pentoxibenzoyle)brommethylenfosforan se připraví takto:

K roztoku 75 g (0,36 mol) 4-pentoxyacetofenonu ve směsi 90 ml dioxanu a 140 ml etheru se přikape za míchání při teplotě 20 °C 58,2 g (0,36 ml) bromu a reakční směs se míchá 45 minut. Pak se přidá 90 ml etheru a 90 ml vody, směs se protřepe a organická vrstva se oddělí. Po vysušení síranem sodným se rozpouštědla oddestilují za sníženého tlaku a odparek se překrystaluje z

cyklohexanu. Získá se 35,1 g 4-pentoxy- ω -bromacetofenonu s t. t. 33 °C.

K roztoku 31 g (0,109 mol) předešlé látky ve 165 ml benzenu se při teplotě 20 °C přilije roztok 29 g (0,11 mol) trifenylfosfinu ve 100 ml benzenu. Reakční směs se míchá 5 minut a pak nechá stát 3 hodiny při 0 °C. Vyloučený trifenyl (4-pentoxibenzoyle)methylfosfoniumbromid se odsaje, výtěžek 35,4 g (60 %), t. t. 70 až 72 °C, po krystalizaci z vodného methanolu je t. t. 87 až 89 st. Celsia.

K suspenzi 10 g (0,0183 mol) této látky ve 25 ml ethanolu se během 10 minut, za míchání při teplotě 20 °C, přikape roztok 0,64 g (0,028 g) sodíku ve 25 ml ethanolu. K reakční směsi se pak za míchání přikape 150 ml chloroformu, míchá se ještě 10 minut, vyloučený bromid sodný se odsaje a filtrát odpaří za sníženého tlaku. Odparek (8,5 g, 100 %) surového trifenyl(4-pentoxibenzoyle)methylenfosforanu poskytne krystalizací z ethylacetátu 6 g produktu s t. t. 178 až 180 °C.

Roztok 9,32 g (0,02 mol) získané sloučeniny v 60 ml dichlormethanu se ochladí na -70 °C a při této teplotě se k němu za míchání během 10 minut přikape 3,34 g (0,021 mol) bromu ve 20 ml tetrachlormethanu. Směs se míchá ještě 10 minut za chlazení, potom 1 hodinu při teplotě místnosti. Po oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku se odparek (14 g) rozpustí za míchání při 20 °C v 50 ml směsi acetonu s vodou (4:3), zalkalizuje se 1 M NaOH na fenolftalein, zředí 50 ml vody a odstaví při 0 °C přes noc. Vyloučený surový trifenyl(4-pentoxibenzoyle)brommethylenfosforan se odsaje (9,3 g, 85 %, t. t. 120 až 122 °C) a překrystaluje z vodného acetonu, t. t. 122 až 124 °C.

Příklad 2

Kyselina cis- β -4-pentoxibenzoyle- β -bromakrylová

Směs 2 g (0,0054 mol) ethylesteru kyseliny β -pentoxibenzoyle- β -bromakrylové (směs trans- a cis-isomerů), 35 ml ledové kyseliny octové a 10 ml 33% kyseliny sírové se vaří 1 hodinu. Po ochlazení se reakční směs zředí 200 ml vody a vytřepe 5× po 100 ml etheru. Spojené etherické výtřepky se protřepou 2× s 30 ml vody, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odparek (1,8 g), 97%, t. t. 90 až 95 °C) krystalizací z cyklohexanu poskytne produkt s t. t. 102 až 104 °C.

Příklad 3

Ethylester kyseliny β -4-pentoxibenzoyle- α -bromakrylové (směs asi 79 % trans- a 21 proc. cis-isomeru)

K roztoku 10,1 g (0,042 mol) monohydrátu 4-pentoxifynylglyoxalu ve 200 ml benzenu se přidá roztok 18 g (0,042 mol) trifenyلكarbethoxybrommethylenfosforanu ve 400 ml benzenu a reakční směs se vaří 4 hodiny v atmosféře dusíku. Po 24 hodinách stání při 20 °C se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a odparek (28 g) se rozdělí chromatografií na sloupci silikagelu (80 g), za použití benzenu jako elučního činidla. Zpracováním jednotných čelních frakcí se získá 15 g (96,4 %) produktu o $n_D^{20} = 1,5555$, který je směsí asi 79 % trans- a 21 % cis-isomeru.

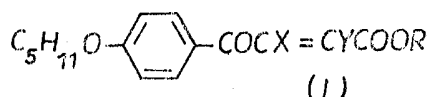
Příklad 4

Kyselina trans- β -4-pentoxibenzoyl- α -bromakrylová

Směs 2 g (0,0054 mol) ethylesteru kyseliny β -4-pentoxibenzoyl- α -bromakrylové (z předešlého příkladu), 35 ml ledové kyseliny octové a 10 ml 33% kyseliny sírové se 1 hodinu mírně vaří. Po ochlazení se reakční směs zředí 200 ml vody a vytřepává 5× po 100 ml etheru. Spojené etherické podíly se protřepou 2× s 30 ml vody, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odparek (1,88 g, 98 %) s b. t. 85 až 86 °C poskytně krystalizací z cyklohexanu produkt s t. t. 87 až 89 °C, který je jednotným trans: H,Br-isomerem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Nové antineoplasticky účinné deriváty kyseliny β -4-pentoxibenzoylakrylové obecného vzorce I



v němž

substituenty X a Y, které jsou různé, značí buď atom bromu, nebo atom vodíku, a to ve vzájemné poloze trans nebo cis a R značí ethylskupinu nebo atom vodíku.

2. Způsob výroby nových antineoplasticky účinných derivátů kyseliny β -4-pentoxibenzoylakrylové obecného vzorce I, ve kterém X značí atom bromu, Y atom vodíku a R ethylskupinu, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kondenzuje ethylester kyseliny glyoxylové s trifenyl(4-pentoxibenzoyl)-brommethylenfosforanem, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aroma-

tického uhlovodíku, například benzenu, při teplotě bodu varu reakční směsi.

3. Způsob výroby nových antineoplasticky účinných derivátů kyseliny β -4-pentoxibenzoylakrylové obecného vzorce I, ve kterém X značí atom vodíku, Y atom bromu a R ethylskupinu podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kondenzuje 4-pentoxifynylglyoxal s trifenyلكarbethoxybrommethylenfosforanem, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického uhlovodíku, například benzenu, při teplotě bodu varu reakční směsi.

4. Způsob výroby nových antineoplasticky účinných derivátů kyseliny β -4-pentoxibenzoylakrylové obecného vzorce I, ve kterém X značí atom vodíku, Y atom bromu a R atom vodíku, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se derivát kyseliny β -4-pentoxibenzoylakrylové obecného vzorce I, ve kterém X značí atom vodíku, Y atom bromu R ethylskupinu, zmýdelní, s výhodou směsí kyseliny octové se zředěnou kyselinou sírovou, například v koncentraci 20 až 35 %.