



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

196623

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 57/06

54/42 opr.

(22) Přihlášeno 29 07 76
(21) (PV 4987-76)

(40) Zveřejněno 31 07 79

(45) Vydáno 30 05 82

(75)

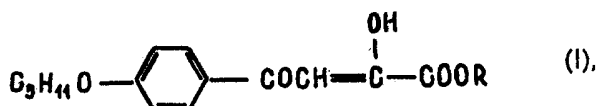
Autor vynálezu

ŽIKÁN VIKTOR, ing., CSc., SEMONSKÝ MIROSLAV, doc., dr., ing., DrSc.,
a REŽÁBEK KAREL, MUDr., CSc., PRAHA

(54) Kyselina β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylová a její ethylester
a způsoby jejich výroby

1

Vynález se týká kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové a jejího ethylesteru obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo ethylskupinu, látek s význačným antineoplastickým účinkem u experimentálních nádorů pokusných zvířat. Tak například ethylester kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové (vzorec I, R = C₂H₅) tlumí růst adenokarcinomu mléčné žlázy u myši kmene H o 41 % při aplikaci denní dávky 100 mg/kg per os, po dobu 10 dnů, počínaje 7. dnem po transplantaci nádoru.

Podle vynálezu se látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, mohou například vyrábět tak, že se kyselina β -4-pentoxybenzoyl- α , α -dialkoxypropionová nebo její ester obecného vzorce II



ve kterém R₁ značí methyl- nebo ethylskupinu a R₂ atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu, podrobí hydrolýze, v prostředí vodného, s výhodou 50% dioxanu, za přítomnosti koncentrované kyseliny sírové jako katalyzátoru, při teplotě varu reakční směsi.

Ethylester kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové, tj. látka obecného vzorce I, ve kterém R značí ethylskupinu, lze podle vynálezu získat tak, že se kyselina β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylová esterifikuje v prostředí ethanolu, za přítomnosti koncentrované kyseliny sírové jako katalyzátoru, při teplotě varu reakční směsi, popřípadě tak, že se sodná sůl kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- β -bromakrylové nechá reagovat s ethylátem sodným, s výhodou v přebytku 10 ekvivalentů, v prostředí ethanolu, při teplotě 60 až 70 °C.

Reakční produkt se ve většině případů izoluje tak, že se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se po případném zředění vodou extrahuje do etheru a odparek tohoto extraktu chromatografuje na silikagelu s použitím chloroformu nebo benzenu jako elučního činidla.

Výchozí kyselina β -4-pentoxybenzoyl- β -bromakrylová je známá (čs. pat. spis č. 131.764).

Bližší podrobnosti způsobu výroby podle vynálezu jsou patrné z následujících příkladů provedení.

Příklady provedení

Příklad 1

Ethylester kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- β -hydroxyakrylové

18,2 g (0,05 mol) rozetřené sodné soli kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- β -bromakrylové se vnese do roztoku 11,5 g sodíku (0,5 mol) v 750 ml ethanolu a reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě 65 °C pod uzávěrem s pevným hydroxidem draselným. Potom se ethanol oddestiluje ve vakuu, odparek se rozpustí v 500 ml vody a po ochlazení na 0 °C se okyslí zředěnou kyselinou sírovou (1 : 2) na kongo-červeně a vytřepe 4× po 150 ml etheru. Spojené etherické výtřepky se vysuší síranem sodným, ether se odpaří ve vakuu a odparek (16,7 g) se chromatografuje na sloupci 60 g silikagelu za užití chloroformu, popř. chloroformu s 10 % obj. ethanolu, jako elučního činidla. Jednotné čelní frakce se spojí a překrystalizují z hexanu; získá se 7,5 g (50 %) ethylesteru kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- β -hydroxyakrylové s t. t. 40 až 41 °C.

Příklad 2

Kyselina β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylová

Směs 1,0 g (0,028 mol) kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α , α -diethoxypropionové, 50 ml 50% vodného dioxanu a 3 kapek kyseliny sírové se refluxuje 2 hodiny. Po stání přes noc při 5 °C se vyloučená látka odsaje. Výtěžek 0,58 g (73,5 %) kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové, t. t. 117 až 118 °C (benzen).

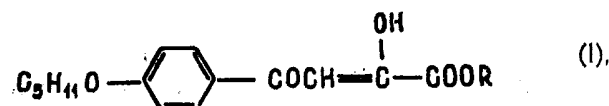
Příklad 3

Ethylester kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové

Směs 1,0 g (0,035 mol) kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové, 100 ml ethanolu a 3 kapek kyseliny sírové se refluxuje 2 hodiny za vyloučení vzdušné vlhkosti. Ethanol se oddestiluje ve vakuu, odparek se vyjme do 100 ml etheru, zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Odparek se rozpustí v benzenu a chromatografuje na sloupci 25 g silikagelu za užití téhož rozpouštědla jako elučního činidla. Jednotné čelní frakce se spojí a překrystalizují z hexanu. Výtěžek 0,83 g (76 %) ethylesteru kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové, t. t. 40 °C.

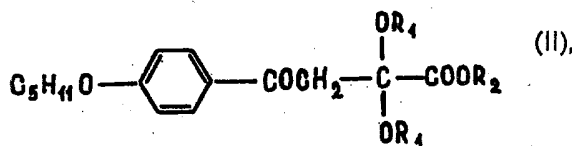
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Kyselina β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylová a její ethylester obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo ethylskupinu.

2. Způsob výroby kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové podle bodu 1 obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, vyznačující se tím, že se kyselina β -4-pentoxybenzoyl- α , α -dialkoxypionová nebo její ester obecného vzorce II



ve kterém R_1 značí methyl-nebo ethylskupinu a R_2 atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu, podrobí hydrolyze v prostředí vodném, s výhodou 50% dioxanu, za přítomnosti koncentrované kyseliny sírové jako katalyzátoru, při teplotě varu reakční směsi.

3. Způsob výroby ethylesteru kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové obecného vzorce I, ve kterém R značí ethylskupinu, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyselina β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylová esterifikuje v prostředí ethanolu, za přítomnosti koncentrované kyseliny sírové jako katalyzátoru, při teplotě varu reakční směsi.
4. Způsob výroby ethylesteru kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- α -hydroxyakrylové obecného vzorce I, ve kterém R značí ethylskupinu, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sodná sůl kyseliny β -4-pentoxybenzoyl- β -bromakrylové nechá reagovat s ethylátem sodným, s výhodou v přebytku 10 ekvivalentů, v prostředí ethanolu, při teplotě 60 až 70 °C.