



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

201 187

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 28 02 78
(21) PV 1272-78

(51) Int. Cl.⁷ C 07 D 307/92
A 61 K 31/365

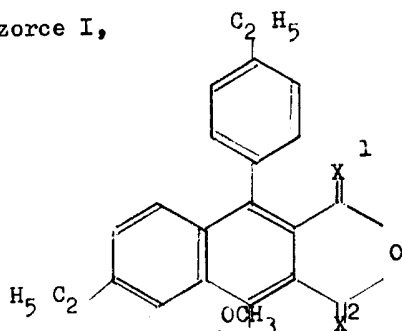
(40) Zveřejněno 29 02 80
(45) Vydáno 01 03 83

(75) SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., a
Autor vynálezu
KŘEPELKA JIŘÍ ing. OSc., PRAHA

(54) Laktony kyselin 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-hydroxymethyl-naftalenkarboxylových

1

Vynález se týká laktonů kyselin 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-hydroxynaftalen-
karboxylových obecného vzorce I,



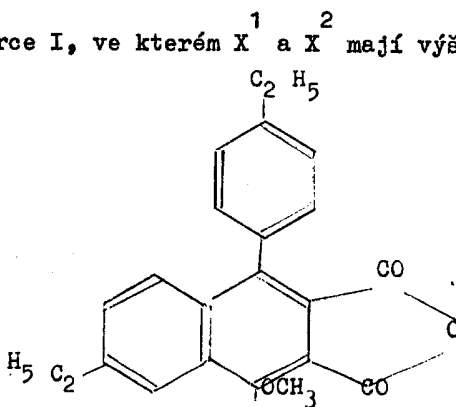
/ I /

ve kterém buď X^1 značí atom kyslíku a X^2 značí dva atomy vodíku, nebo X^1 značí dva atomy vodíku a X^2 značí atom kyslíku.

Látky obecného vzorce I, ve kterém X^1 a X^2 mají výše uvedený význam, vykázaly při biologickém hodnocení na zvířatech s transplantovanými nádory antineoplastický účinek a jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Například lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-3-hydroxymethyl-3-methoxynaftalen-2-karboxylové, v dávce 100 mg/kg/d, podávané subkutánně myším kontinuálně po dobu 10 dnů prodloužil významně dobu života léčených zvířat se sarkomem S 180 ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat neléčených. Mimo to jsou látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu X^1

a X^2 cennými technickými meziprodukty pro syntézu dalších farmakologicky účinných látek.

Látky obecného vzorce I, ve kterém X^1 a X^2 mají výše uvedený význam, se připravují z látky vzorce II,



/ II /

působením minimálně 1 molekvivalentu borohydridu sodného, výhodně s 15 až 30 molekvivalenty, v prostředí nižšího alkoholu, výhodně methanolu, při teplotě od 20 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 2 až 8 hodin.

Reakční směs po redukci borohydridem sodným se zpracuje obvyklým způsobem pro tento typ reakcí, například po oddestilování alkoholu se surový produkt rozpustí ve vodě, okyselí se zředěnou kyselinou solnou a vyloučená látka se vyjme do chloroformu nebo benzenu a směs laktonů se rozdělí chromatografií na sloupci silikagelu a přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Látka vzorce II je snadno získatelná; její příprava je popsána v popise vynálezu k čs. autorskému osvědčení č. 195 766.

K redukci karbonylové skupiny látky vzorce II lze rovněž použít i jiných činidel, běžně používaných v organické chemii jako acetyloxyborohydridu sodného v prostředí kyseliny octové a dioxanu, synhydridu v prostředí benzenu, lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu, atd. Tyto způsoby jsou však z hlediska ekonomického i výtěžkového méně výhodné.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu X^1 a X^2 , vyplynou z následujícího příkladu provedení. V příkladu uvedené teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány; hodnoty teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad

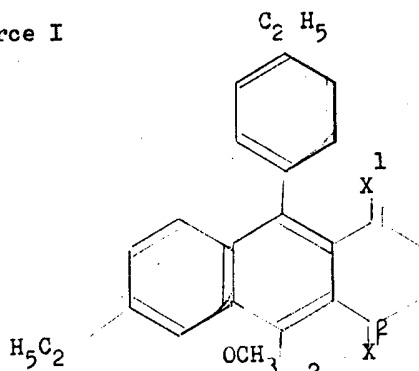
Lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-3-karboxylové a lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-3-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-2-karboxylové.

K roztoku 6,0 g (16,7 mmol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové v 600 ml methanolu, ohřátému na 40 °C, se přidá po malých dávkách, postupně, 12,0 g (0,316 mol) borohydridu sodného a po ukončení vývoje vodíku se reakční směs refluxuje 2 hodiny. Po ochlazení reakční směsi a oddestilování methanolu ve vakuu vodní vývěvy se odparek rozpustí v 600 ml vody a okyselí se zředěnou ky-

selinou solnou (1:1) na pH 3, vyloučený produkt se vyjme do chloroformu, chloroformový roztok se protřepe s vodou a chloroformová vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří se do sucha. Získaná směs laktonů se rozdělí chromatografií na sloupci silikagelu za užití směsi tetrachlormethanu s 5 % benzenu jako elučního činidla. V prvních podílech se oddělí lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-3-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-2-karboxylové, který po krystalizaci ze směsi tetrachlormethan-methanol (1:5) vykázal teplotu tání 93 až 94 °C. V dalších frakcích se získá lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-3-karboxylové, který po krystalizaci ze směsi stejných rozpouštědel vykázal teplotu tání 101 až 103 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Laktony kyselin 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-hydroxymethylnaftalenkarboxylových obecného vzorce I



ve kterém buď X^1 značí atom kyslíku a X^2 značí dva atomy vodíku, nebo X^1 značí dva atomy vodíku a X^2 značí atom kyslíku.

2. Lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen.3-karboxylové.
3. Lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-3-hydroxymethyl-1-methoxynaftalen-2-karboxylové.