



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 198 479

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 16 05 77
(21) PV 3192 - 77

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ G 07 C 69/56

(40) Zveřejněno 17 09 79
(45) Vydáno 30 11 82

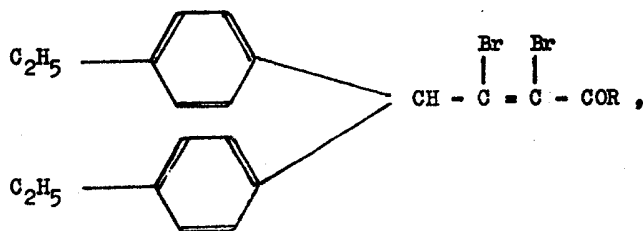
(75)

Autor vynálezu KŘEPELKA JIŘÍ CSc. ing., SEMONSKÝ MIROSLAV DrSc. doc. dr. ing., PRAHA,
HARTL JIŘÍ CSc. RNDr., HRADEC KRÁLOVÉ, CHOCHOLOUŠOVÁ JAROSLAVA RNDr.,
VAMBERK a ŘEŽÁBEK KAREL CSc. MUDr., PRAHA

(54) Deriváty kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové

1

Vynález se týká derivátů kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové obecného vzorce



ve kterém R značí alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s řetězcem rovným nebo rozvětveným, nebo benzyloxykupinu.

Látky obecného vzorce I, které jsou nové, vykazaly při biologickém zkoušení antineoplastický účinek u zvířat s některými transplantovatelnými nádory a jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Výrazný antineoplastický účinek byl zjištěn zvláště u ethylesteru kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, který v dávce 100 mg/kg, podané orálně myším s adenokarcinomem mléčné žlázy HK, zvyšoval dobu přežití o 53 % proti neléčené kontrole a v téže dávce snižoval velikost nádoru u myši s transplantovaným nádorem S 37 o 40 %. Obdobně isopropylester téže kyseliny za stejných podmínek dávkování snižoval u nádoru HK jeho velikost o 20 % a současně prodlužoval dobu

přežití zvířat o 30 %.

Základní výchozí sloučeninou pro přípravu látek obecného vzorce I je rovněž nový chlorid kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové (její příprava je popsána v čs. autorském osvědčení č. 165 753), který se získá reakcí kyseliny s 1 až 2 moly thionylchloridu, výhodně s 1,1 molu v inertním rozpouštědle, v rozmezí teplot od 40 °C k teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 24 h, výhodně 2 h. Po ukončení reakce se ze směsi odstraní těkavé složky vakuovou destilací a odparek, což je olejovitý surový produkt, lze použít bez dalšího čištění k přípravě látek obecného vzorce I. Jako inertní rozpouštědlo pro přípravu chloridu kyseliny je použitelný například methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, benzen nebo toluen. Reakci kyseliny s thionylchloridem je účelné katalyzovat stopovým množstvím N,N-dimethylformamidu (H.H.Bosshard se sp., Helv. Chim.Acta 42, 1653, 1959).

Reakcí získaného surového chloridu nejméně s 1 molem, výhodně s přebytkem příslušného lineárního nebo rozvětveného alkoholu nebo benzylalkoholu, při teplotě 20 až 100 °C, po dobu 1 až 6 hodin, se potom připraví látka obecného vzorce I. Po proběhnutí reakce se směs zpracuje běžným způsobem: po oddestilování těkavých složek se surový ester čistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo sloupcovou chromatografií na neutrálním kysličníku hlinitém.

Příklad 1

Chlorid kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové.

K roztoku 9,04 g (20 mmol) kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové v 30 ml tetrachlormethanu bylo přidáno 0,2 ml N,N-dimethylformamidu a 2,60 g (22 mmol) thionylchloridu a reakční směs byla refluxována 3 h za vyloučení vzdušné vlhkosti. Po oddestilování těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy byl olejovitý produkt vysušen do konstantní hmotnosti (9,4 g; asi 100 %); $n_D^{20} = 1,5932$.

Příklad 2

Ethylester kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové.

K chloridu kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, připravenému za podmínek uvedených v příkladu 1, bylo přidáno 30 ml bezvodého ethanolu a reakční směs 2 h refluxována. Po zahuštění reakční směsi asi na 1/10 objemu bylo získáno 8,25 g (86,3 %) produktu, který po krystalizaci z ethanolu vykázal teplotu tání 36 až 37 °C.

Stejným způsobem byly například připraveny:

isopropylester kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, teplota tání 82 až 83 °C (n-hexan)

methylester kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, teplota tání 29 až 30 °C (n-hexan).

Příklad 3

Benzylester kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové

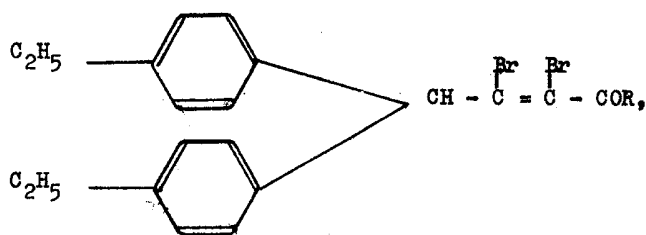
K chloridu kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, připravenému za podmínek uvedených v příkladu 1, bylo přidáno 5 ml benzylalkoholu a reakční směs zahřívána 6 h na 90 °C. Po oddestilování benzylalkoholu ve vakuu olejové vývěvy byl viskózní zbytek chromatografován na sloupci neutrálního kysličníku hlinitého (stupeň aktivity IV) za použití benzenu jako elučního činidla. Jednotné frakce byly spojeny (7,0 g; 64,6 %) a vysušeny do konstantní hmotnosti ($n_D^{20} = 1,6040$).

Stejným způsobem byl připraven například n-butylester kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, $n_D^{20} = 1,5745$.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Deriváty kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové obecného vzor-

ce



ve kterém R značí alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s řetězcem rovným nebo rozvětveným, nebo benzyloxykupinu.