



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 198 480

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 16 05 77
(21) PV 3193 - 77

(11) (B1)

(51) Int. Cl. C 07 C 103/133
(C 07 C 103/133, 103/58)

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

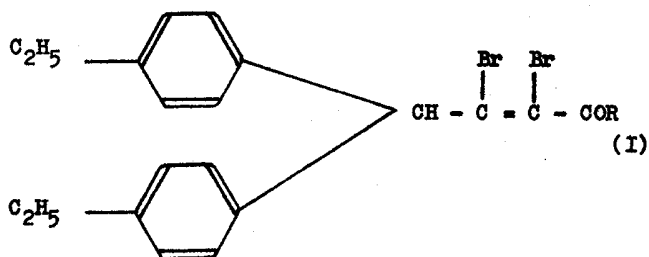
(75)

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

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

1

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



ve kterém R značí seskupení obecného vzorce II,



kde je R^1 atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 2 atomy uhlíku a R^2 atom vodíku nebo lineární alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylskupina s 3 až 7 atomy uhlíku v cyklu,

benzylskupina, fenylskupina, popřípadě substituovaná atomem chloru, methoxyskupinou, methylskupinou v poloze o-, m- nebo p- nebo dvěma methylskupinami, nebo skupinu obecného vzorce III,



kde x má hodnotu 4 až 6, nebo prostřednictvím dusíku vázaný zbytek morfolinu, N-methylpiperazinu, lineárního alkylesteru glycinu, v němž alkylskupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, ethylesteru L- nebo DL-alaninu, L-prolinu, L- a D-valinu, DL-norvalinu, DL-leucinu, L-norleucinu, DL-fenylalaninu, glycylglycinu, glycylglycylglycinu, kyseliny α -aminomáselné, 1-aminocyklopentan-1-karboxylové, 1-aminocyklohexan-1-karboxylové nebo zbytek diethylesteru kyseliny L-asparagové nebo L-glutamové.

Látky obecného vzorce I, které jsou nové, vykazaly při biologickém zkoušení na zvířatech s některými experimentálními nádory antineoplastický účinek a jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Tak například ethylamid kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové zvyšoval u myši s nádorem HK dobu přežití o 16 % při orální aplikaci v dávce 8x po 20 mg/kg. Podobně N-cyklopentylamid prodlužoval při orální aplikaci v dávce 8x po 20mg/kg dobu přežití o 27 % u myši se sarkomem S 37 a N-benzylamid snižoval u myši se sarkomem S 37 při subkutánní aplikaci dávky 8x po 20 mg/kg velikost nádoru o 29 %.

Látky obecného vzorce I lze připravovat takto:

a) chlorid kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, připravený podle čs. autorského osvědčení č. 198 479, se kondenzuje s 2 až 4 moly amoniaku, příslušného aminu, heterocyklické dusíkaté báze nebo esteru aminokyseliny, výhodně se 4 moly, v prostředí inertního rozpouštědla, výhodně dichlormethanu, při teplotě 0 až 40 °C, výhodně 20 °C, po dobu 1 až 48 hodin, výhodně 24 hodin, nebo se zmíněný chlorid kondenzuje s 1 molem uvedené dusíkaté reakční komponenty v přítomnosti 1 molu triethylaminu, za výše uvedených reakčních podmínek;

b) kyselina γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonová, připravená podle čs. autorského osvědčení č. 165753, se kondenzuje s 1 molem N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 1 molem uvedené dusíkaté reakční komponenty, výhodně s jejím 10% nadbytkem, za podmínek popsaných v odstavci a), načež se reakční směs zpracuje obvyklým způsobem pro tento typ reakcí a surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií anebo krystalizací;

c) kyselina γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonová se kondenzuje s 1 molem N,N'-karbenyldiimidazolu v prostředí dimethylamidu při teplotě 20 °C, vzniklý reakční produkt, imidasolid kyseliny, se kondenzuje s 1 molem příslušné dusíkaté bazické komponenty při teplotě 0 až 40 °C, výhodně při 20 °C, po dobu 1 až 48 hodin, výhodně 24 hodin, reakční směs se zbaví těkavých složek destilací a surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií a krystalizací.

Dusíkaté bazické reakční komponenty, použité k přípravě látek obecného vzorce I, jsou

látky známé a dostupné. Estery aminokyselin byly získány působením chloroformového roztoku suchého amoniaku na příslušné hydrochloridy.

Hodnoty teplot uvedené v příkladech provedení jsou vyjádřeny v Celsiových stupních; hodnoty specifických rotací byly měřeny v methanolu a vztahují se na látky prosté rozpouštědel.

Příklad 1

N,N-Diethylamid kyseliny γ, δ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové

K roztoku 2,92 g (40 mmol) diethylaminu v 30 ml dichlormethanu, ochlazenému na -5°C , byl za vyloučení vzdušné vlhkosti přikapán roztok 9,4 g (20 mmol) chloridu kyseliny γ, δ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové v 20 ml dichlormethanu tak, aby teplota nepřestoupila 5°C . Po 24 hodinách stání při 20°C a odfiltrování hydrochloridu diethylaminu byl organický podíl vytřepán vodou, vysušen a odpařen do sucha. Odparek byl chromatografován na silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce (7,2 g; 71 % teorie) byly překrystalizovány ze směsi ethanol-voda (1:1); teplota tání 46 až 48°C .

Stejným způsobem byly připraveny:

Amid kyseliny γ, δ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, teplota tání 137 až 138°C (hexan);

N-methylamid: teplota tání 111 až 113°C (cyklohexan);

N,N-dimethylamid: teplota tání 87 až 89°C (hexan);

N-ethylamid: teplota tání 125 až 128°C (aceton-hexan);

N-propylamid: teplota tání 107 až 109°C (cyklohexan);

N-butylamid: teplota tání 91 až 93°C (cyklohexan);

N-n-pentylamid: teplota tání 96 až 98°C (cyklohexan-hexan);

N-allylamid: teplota tání 99 až 101°C (aceton-hexan);

N-cyklopropylamid: teplota tání 127 až 129°C (heptan);

N-cyklopentylamid: teplota tání 132 až 135°C (cyklohexan);

N-cyklohexylamid: teplota tání 111 až 113°C (cyklohexan);

N-cykloheptylamid: teplota tání 107 až 109°C (heptan);

N-fenylamid: teplota tání 130 až 132°C (cyklohexan);

N-benzylamid: teplota tání 99 až 101°C (hexan);

N-(3-methylfenyl)amid: teplota tání 103 až 105°C (cyklohexan);

N-(4-methylfenyl)amid: teplota tání 47 až 49°C (cyklohexan);

N-(2-methoxyfenyl)amid: teplota tání 90 až 92°C (hexan);

N-(3-methoxyfenyl)amid: teplota tání 93 až 94°C (hexan);

N-(4-methoxyfenyl)amid: teplota tání 61 až 64°C (cyklohexan);

N-(2-chlorfenyl)amid: teplota tání 96 až 98°C (petrolether);

N-(3-chlorfenyl)amid: teplota tání 149 až 151°C (cyklohexan);

N-(4-chlorfenyl)amid: teplota tání 127 až 130°C (aceton-petrolether);

N-(2,6-dimethylfenyl)amid: teplota tání 105 až 107 °C (cyklohexan-hexan);
 N,N-tetramethylenamid: teplota tání 134 až 136 °C (cyklohexan);
 N,N-pentamethylenamid: teplota tání 101 až 103 °C (cyklohexan);
 N,N-hexamethylenamid: teplota tání 78 až 79 °C (methanol);
 N,N-3-oxapentamethylenamid: teplota tání 102 až 104 °C (cyklohexan-hexan);
 N-methylpiperazid: teplota tání 105 až 107 °C (methanol-voda);
 N-(n-propyloxykarbonylmethyl)amid: teplota tání 65 až 67 °C (hexan);
 N-(n-butyloxykarbonylmethyl)amid: teplota tání 63 až 65 °C (hexan);
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-
 -L-alaninu: teplota tání 71 až 73 °C (hexan), $[\alpha]_D^{20} = 6,7^\circ$; c = 0,35;
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-DL-alaninu:
 teplota tání 93 až 95 °C (ethanol-voda);
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-L-prolinu:
 teplota tání 65 až 67 °C (hexan), $[\alpha]_D^{20} = -19,6^\circ$; c = 0,37;
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-L-valinu:
 $n_D^{20} = 1,5666$; $[\alpha]_D^{20} = 6,5^\circ$; c = 0,27;
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-D-valinu:
 $n_D^{20} = 1,5676$; $[\alpha]_D^{20} = -10,4^\circ$; c = 0,41;
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-DL-norvali-
 nu: teplota tání 66 až 68 °C (hexan);
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-
 -DL-leucinu: teplota tání 63 až 66 °C (hexan);
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-L-norleuci-
 nu: $n_D^{20} = 1,5592$; $[\alpha]_D^{20} = 1,8^\circ$; c = 0,32;
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-DL-fenylalani-
 nu: teplota tání 80 až 83 °C (cyklohexan-hexan);
 ethylester N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-glycylglyci-
 nu: teplota tání 125 až 127 °C (ethanol-voda);
 diethylester kyseliny N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-
 -L-asparagové: $n_D^{20} = 1,5636$; $[\alpha]_D^{20} = -16,4^\circ$; c = 0,43;
 diethylester kyseliny N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-
 -DL-glutamové: $n_D^{20} = 1,5577$;
 ethylester kyseliny N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-
 -α-aminomáselné: teplota tání 68 až 70 °C (hexan);
 ethylester kyseliny N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromisokrotonoyl/-
 -l-aminocyklopentan-1-karboxylové: teplota tání 72 až 75 °C (aceton-hexan);
 ethylester kyseliny N-/γ,γ-bis(4-ethylfenyl)-α,β-dibromiso-
 krotonoyl/-l-aminocyklohexan-1-karboxylové: teplota tání 88 až 90 °C (hexan);

Příklad 2

N-(Methoxykarbonylmethyl)amid kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové

K roztoku 1,78 g (20 mmol) methylesteru glycinu a 2,02 g (20 mmol) triethylaminu v 30 ml dichlormethanu bylo přidáno 9,4 g (20 mmol) chloridu kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové ve 20 ml dichlormethanu a reakce i zpracování reakční směsi byly provedeny způsobem uvedeným v příkladu 1.

Příklad 3

N-(Ethoxykarbonylmethyl)amid kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové

Roztok 2,26 g (5 mmol) kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové, 1,13 g (5,5 mmol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 0,57 g (5,5 mmol) ethylesteru glycinu v 30 ml dichlormethanu byl udržován při teplotě 10 °C po dobu 24 hodin. Po oddělení dicyklohexylmočoviny a oddestilování těkavých složek ve vakuu byl surový produkt čištěn chromatografií na silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Spojením jednotlivých frakcí (1,23 g; 46 % teorie) a krystalizací z cyklohexanu byla získána látka o teplotě tání 84 až 86 °C.

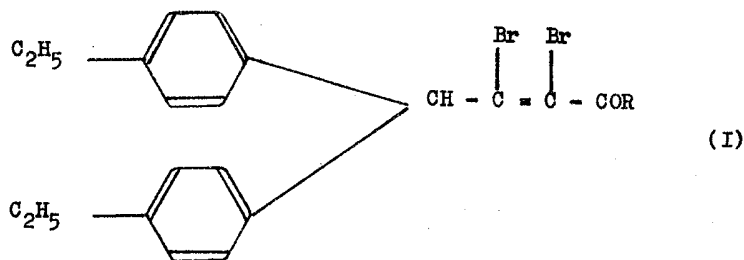
Příklad 4

Ethylester N-/ γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonoyl/-glycylglycylglycinu

K roztoku 0,45 g (1 mmol) kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové v 5 ml dimethylformamidu bylo vneseno za vyloučení vzdušné vlhkosti 0,16 g (1 mmol) N,N'-karbonyldiimidazolu a po 2 hodinách stání při 20 °C přidán roztok 0,22 g (1 mmol) ethylesteru glycylglycylglycinu v 5 ml dimethylformamidu a reakční směs udržována při 20 °C po dobu 24 hodin. Po oddestilování dimethylformamidu za sníženého tlaku a chromatografií odparku na sloupci silikagelu (chloroform s 1 % methanolu) bylo získáno 0,30 g (46 % teorie) látky, která po krystalizaci z ethanolu vykazovala teplotu tání 138 až 141 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Amidy kyseliny γ, γ -bis(4-ethylfenyl)- α, β -dibromisokrotonové obecného vzorce I,



ve kterém R značí seskupení obecného vzorce II,



kde je R^1 atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 2 atomy uhlíku a R^2 atom vodíku nebo lineární alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylskupina s 3 až 7 atomy uhlíku v cyklu, benzylskupina, fenylskupina, popřípadě substituovaná atomem chloru, methoxyskupinou, methylskupinou v poloze o-, m- nebo p- nebo dvěma methylskupinami, nebo skupinu obecného vzorce III,



kde x má hodnotu 4 až 6, nebo prostřednictvím dusíku vázaný zbytek morfolinu, N-methylpiperazinu, lineárního alkylesteru glycinu, v němž alkylskupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, ethylesteru L- nebo DL-alaninu, L-prolinu, L- a D-valinu, DL-norvalinu, DL-leucinu, L-norleucinu, DL-fenylalaninu, glycyglycinu, glycyglycyglycinu, kyselina α -aminomáselné, 1-aminocyklopentan-1-karboxylové, 1-aminocyklohexan-1-karboxylové nebo zbytek diethylesteru kyseliny L-asparagové nebo L-glutamové.