

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207966
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 07 78
(21) (PV 4446-78)

(40) Zveřejněno 28 11 80

(45) Vydáno 01 12 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 305/14
A 61 K 31/335

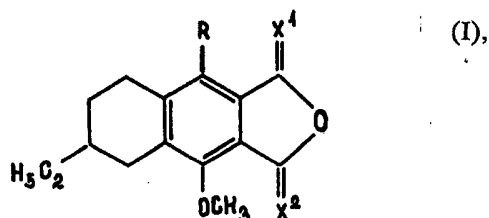
(75)

Autor vynálezu

SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc.,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc. a
ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc., PRAHA

(54) Laktony kyselin 7-ethyl-1-methoxy-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenkarboxylových

Vynález se týká laktonů kyselin 7-ethyl-1-methoxy-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenkarboxylových obecného vzorce I

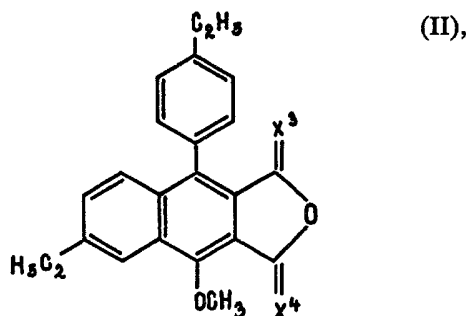


ve kterém R značí 4-ethylfenyl- nebo 4-ethylcyklohexylskupinu, X¹ atom kyslíku a X² dva atomy vodíku nebo X¹ dva atomy vodíku a X² atom kyslíku.

Látky obecného vzorce I vykazaly při biologickém hodnocení na zvířatech s transplantovatelnými nádory antineoplastický účinek a jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Například lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylcyklohexyl/-2-hydroxymethyl-1-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-3-karboxylové v dávce 100 mg/kg/d, podané p. o. myším kmene H, kontinuálně po dobu 12 dní, zmenšil statisticky významně velikost nádoru léčených zvířat se sarkomem S 37 o 24 % ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat neléčených. Mimo to jsou látky obecného

vzorce I cennými technickými meziprodukty pro syntézu dalších farmakologicky účinných látek.

Laktony obecného vzorce I, ve kterém R má výše uvedený význam a X¹ značí atom kyslíku a X² dva atomy vodíku, se připravují z laktonů kyselin 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-hydroxymethyl-naftalen-3-karboxylových obecného vzorce II



ve kterém X³ značí atom kyslíku a X⁴ dva atomy vodíku, katalytickou hydrogenací na platinové černi, v prostředí alkoholického roztoku bromovodíku (2 až 10% hmot. HBr), v autoklávu, při počátečním tlaku vodíku 1013 až 15 200 kPa, výhodně při 10 130 kPa, při teplotě 20 až 100 °C, po dobu 1 až 8 hodin.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R má výše uvedený význam a X^1 značí dva atomy vodíku a X^2 atom kyslíku, se připravují z látky obecného vzorce II, ve kterém X^3 značí dva atomy vodíku a X^4 atom kyslíku, rovněž katalytickou hydrogenací na platinové černi, v prostředí alkoholického roztoku bromovodíku (2 až 10 % hmot. HBr), v autoklávu, při počátečním tlaku vodíku 507 až 10130 kPa, výhodně při 8104 kPa, při teplotě 20 až 100 °C, po dobu 1 až 8 hodin.

Reakční směsi po hydrogenaci se obvykle zpracovávají například tak, že se katalyzátor odfiltruje, filtrát se zahustí a směs hydrogenačních produktů se rozdělí sloupcovou chromatografií na vhodném adsorbentu a spojené jednotné frakce se přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsí rozpouštědel.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou snadno přístupné; jejich příprava je předmětem podle čs. autorského osvědčení č. 201187.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I vyplývají z následujících příkladů provedení, v nichž uvedené teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány; hodnoty teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

Lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2-hydroxymethyl-1-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-3-karboxylové a lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylcyklohexyl/-1-methoxy-2-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-3-karboxylové.

Roztok 1,04 g (3 mmol) laktonu kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-2-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-3-karboxylové v 50 ml ethanolu, obsahující 1 g rozpuštěného bromovodíku, byl hydrogenován v nerezovém kývavém autoklávu v přítomnosti 0,1 g kysličníku platičitého, při počátečním tlaku 10 130 kPa vodíku a teplotě 100 °C, po

dobu 4 hodin. Po odfiltrování katalysátoru byl filtrát zahuštěn a směs laktonů rozdělena sloupcovou chromatografií na silikagelu v soustavě benzen + 10 % cyklohexanu. V prvních frakcích byl získán lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylcyklohexyl/-1-methoxy-2-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-3-karboxylové, který po krystalisaci z n-hexanu poskytl produkt t. tání 105 až 107 °C. V následujících frakcích, za užití téhož elučního systému, byl získán lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-2-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-3-karboxylové, který po krystalisaci z n-hexanu poskytl produkt t. t. 97 až 99 °C.

Příklad 2

Lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-3-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboxylové a lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylcyklohexyl/-1-methoxy-3-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboxylové.

Roztok 1,04 g (3 mmol) laktonu kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-3-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboxylové v 50 ml ethanolu, obsahujícím 1,0 g bromovodíku, byl hydrogenován v kývavém autoklávu v přítomnosti 0,1 g kysličníku platičitého, při počátečním tlaku 8104 kPa, při teplotě 100 °C po dobu 5 hodin, načež byla reakční směs zpracována jako v příkladě 1. V prvních frakcích byl získán lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylcyklohexyl/-1-methoxy-3-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboxylové, který po krystalisaci ze směsi benzen-hexan poskytl produkt t. tání 124 až 126 °C. V dalších frakcích byl izolován lakton kyseliny 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-1-methoxy-3-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboxylové, který po krystalisaci ze směsi benzen-hexan (1 : 2) poskytl produkt t. t. 118 až 120 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Laktony kyselin 7-ethyl-1-methoxy-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenkarboxylových obecného vzorce I

ve kterém R značí 4-ethylfenyl- nebo 4-ethylcyklohexylskupinu, X^1 atom kyslíku a X^2 dva atomy vodíku nebo X^1 dva atomy vodíku a X^2 atom kyslíku.

(I),

