

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195766

(11) (B1)



ŘÁD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08 02 78
(21) (PV 798-78)

(40) Zveřejněno 28 02 79

(45) Vydáno 15 05 82

(51) Int. Cl.³
C 07 C 63/34
(C 07 C 63/34,
63/36, 63/38)

(75)

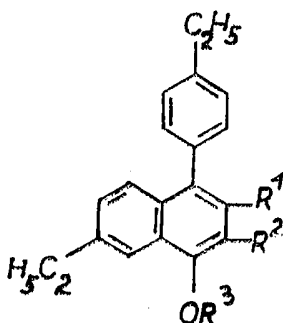
Autor vynálezu

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

(54) Deriváty 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)naftalen-
karboxylových kyselin

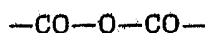
1

Vynález se týká derivátů 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)naftalenkarboxylových kyselin obecného vzorce I



(I)

ve kterém R¹ značí atom vodíku, skupinu karboxylovou, methoxykarboxylovou nebo karboxamidovou, R² značí atom vodíku, skupinu karboxylovou nebo methoxykarboxylovou, přičemž pouze jeden ze substituentů R¹ a R² značí atom vodíku, nebo R¹ a R² spolu dohromady tvoří seskupení

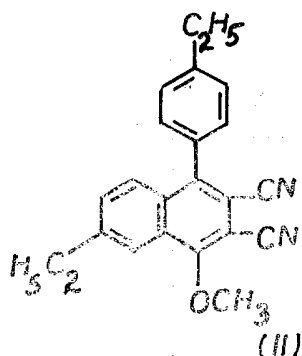


2

a R³ tvoří atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu.

Deriváty obecného vzorce I vykazaly při biologickém hodnocení antineoplastický účinek u zvířat s transplantovatelnými nádory a jsou tedy potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Antineoplastický účinek byl zjištěn v dávce 50 až 200 mg/kg, podávané orálně po dobu 8 dnů zvířatům (myši kmene H) s adenokarcinomem mléčné žlázy HK, sarkomem S 37 a S 180, a projevoval se prodloužením doby přežití pokusných zvířat o 10 až 20 %. Nejvýraznější účinek ze skupiny sledovaných látek měla kyselina 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-3-karboxylová, která v dávce 100 mg/kg na den, podávané orálně po dobu 8 dnů, zvýšila signifikantně dobu přežití u myši s adenokarcinomem mléčné žlázy HK o 27 %.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R¹ značí atom vodíku, skupinu karboxylovou nebo karboxamidovou, R² značí atom vodíku nebo skupinu karboxylovou, přičemž pouze R¹ a R² je atom vodíku a R³ značí atom vodíku, lze připravovat hydrolyzou látky vzorce II



působením 5 až 20 molekvivalentů hydroxidu draselného v prostředí ethylenglykolu, při teplotách od 100 °C až k teplotě varu reakční směsi, po dobu 2 až 10 hodin.

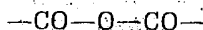
Látka vzorce II je nová, snadno získatelná, její příprava je popsána v čs. autorském osvědčení č. 194 589.

Reakční směs po hydrolýze látky vzorce II se obvykle zpracovává tak, že se zředí vodou a okyslí kyselinou chlorovodíkovou, surový organický podíl se vyjme do chloroformu, směs látek se rozdělí sloupcovou chromatografií a spojené frakce jednotlivých látek se přečistí krystalizací.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methoxykarbonylovou skupinu a R^2 a R^3 atom vodíku, se připraví esterifikací látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí karboxylovou skupinu a R^2 a R^3 značí atom vodíku, methanolem, v přítomnosti 2 až 4 molekvivalentů kyseliny p-toluensulfonové, při teplotě varu reakční směsi, po dobu 4 až 16 hodin.

Po esterifikaci se reakční směs zpracuje obvyklým způsobem a reakční produkt se přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla.

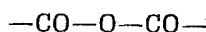
Látku obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 tvoří seskupení



a R^3 značí methylskupinu, lze připravit z dinitrilu vzorce II hydrolýzou, a to působením zředěné (20% až 90%) kyseliny sírové, v prostředí kyseliny octové, při teplotách od 100 °C až k teplotě varu reakční směsi, po dobu 2 až 8 hodin.

Reakční směs se po hydrolýze zpracovává obvyklým postupem, například tak, že po jejím nalití do vody se organický podíl vyjme do chloroformu a přečistí krystalizací nebo sloupcovou chromatografií na vhodném adsorbentu.

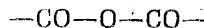
Látka uvedeného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí methoxykarbonylovou skupinu a R^3 značí methylskupinu, se získá esterifikací látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí seskupení



a R^3 značí methylskupinu, methanolem, v prostředí dichlorethanu, v přítomnosti katalytického množství kyseliny sírové, po dobu 2 až 18 hodin, při teplotě varu reakční směsi.

Reakční směs po esterifikaci se na konečný produkt zpracuje způsobem obvyklým pro tento typ reakcí.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí seskupení



a R^3 značí ethylskupinu, se připravuje hydrolýzou látky vzorce II působením 5 až 30 molekvivalentů hydroxidu draselného v prostředí ethanolu s 5 až 50 % obj. vody, při teplotě varu reakční směsi, po dobu 2 až 8 hodin.

Reakční směs po hydrolýze se zpracuje např. tak, že se oddestiluje ethanol, vodný roztok se okyslí kyselinou chlorovodíkovou, vyloučená látka se odsaje a přečistí chromatografií na sloupci vhodného adsorbentu.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I vyplývají z následujících příkladů provedení, ve kterých uvedené teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Příklady provedení

Příklad 1

Kyselina 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaphtalen-2-karboxylová, kyselina 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaphtalen-3-karboxylová a 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaphtalen-3-karboxamid

K suspenzi 5,0 g (15,6 mmol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dikyan-1-methoxynaphtalenu ve 100 ml ethylenglykolu se přidá 10 g (0,178 mol) hydroxidu draselného a reakční směs se zahřívá na teplotu 180 až 190 °C po dobu 8 hodin. Po ochlazení se reakční směs naředí 1000 ml vody, odfiltruje se nerozpuštěný podíl, filtrát se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH = 2 a vyloučený produkt se vyjme do chloroformu. Chromatografií na sloupci silikagelu v soustavě benzen + 2 % ethanolu se oddělí v prvních frakcích kyselina 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaphtalen-2-karboxylová, která krystalizací z chloroformu vykazuje t. t. 147 až 149 °C. V dalších frakcích se oddělí kyselina 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaphtalen-3-karboxylová, která krystalizací ze směsi chloroform - aceton (1:1) vykazuje t. t. 226 až 228 °C. V posledních frakcích, za použití směsi benzen + 5 % ethanolu, se získá 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaphtalen-3-karboxamid, který krystalizací z acetonu vykazuje t. t. 210 až 214 °C.

Příklad 2

Methylester kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-3-karboxylové

K suspenzi 640,8 mg (2 mmol) kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-3-karboxylové v 10 ml methanolu se přidá 860 mg (5 mmol) kyseliny p-toluensulfonové a směs se refluxuje po dobu 8 hodin. Po oddestilování methanolu se odparek rozpustí v chloroformu, roztok se vytřepe 2% roztokem uhličitany sodného a zahustí se. Krystalizací ze směsi chloroform - hexan (1:3) se získá čistá látka t. t. 126 až 128 °C.

Příklad 3

Anhydrid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové

K suspenzi 20,5 g (0,06 mol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dikyan-1-methoxynaftalenu v 560 ml kyseliny octové a 320 ml vody se za míchání přikape 480 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se refluxuje 3 hodiny. Po ochlazení a naředění reakční směsi 3 l vody se organická látka vyjme do chloroformu a surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, za použití tetrachlormethanu jako elučního činidla. Krystalizací spojených jednotných frakcí ve směsi tetrachlormethan - methanol (1:2) se získá čistá látka o t. t. 138 až 139 °C.

Příklad 4

Dimetylester kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové

K roztoku 3,6 g (10 mmol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové ve 20 ml dichloroethanu se přidá 5 ml methanolu a 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové a reakční směs se refluxuje 16 hodin. Po odpaření těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy se olejovitý zbytek rozpustí v chloroformu a vytřepe se 2% roztokem kyselého uhličitany sodného. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití benzenu jako elučního činidla. Krystalizací spojených jednotných frakcí ze směsi benzen - hexan byla získána čistá látka t. t. 83 až 84 °C.

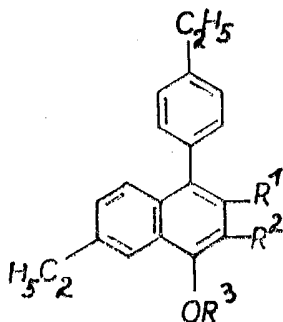
Příklad 5

Anhydrid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové

K suspenzi 1,0 g (3 mmol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dikyan-1-methoxynaftalenu ve 100 ml ethanolu se přidá roztok 4,2 g (75 mmol) hydroxidu draselného v 10 ml vody a reakční směs se refluxuje 3 hodiny. Po oddestilování ethanolu se zbytek rozpustí ve 200 ml vody, roztok se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH = 2 a vyloučený produkt se odsaje a vysuší. Chromatografií surového produktu na sloupci silikagelu za použití benzenu jako elučního činidla se oddělí žádaná látka, která krystalizací ze směsi chloroform - methanol (1:2) vykazuje t. t. 113 až 114 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

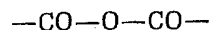
1. Deriváty 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)naftalenkarboxylových kyselin obecného vzorce I



(I)

ve kterém R¹ značí atom vodíku, skupinu karboxylovou, methoxykarbonylovou nebo karboxamidovou, R² značí atom vodíku, skupinu karboxylovou nebo methoxykarbonylo-

vou, přičemž pouze jeden ze substituentů R¹ a R² značí atom vodíku, nebo R¹ a R² spolu dohromady tvoří seskupení



a R³ značí atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu.

2. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-2-karboxylová kyselina.

3. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-3-karboxylová kyselina.

4. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-3-karboxamid.

5. Methylester kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-3-karboxylové.

6. Anhydrid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.

7. Dimethylester kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.

8. Anhydrid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.