



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233414

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 15 11 82
(21) (PV 8129-82)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 121/62
C 07 C 121/64
//A 61 K 31/275

(40) Zveřejněno 17 07 84

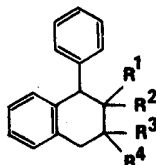
(45) Vydáno 15 08 86

(75)
Autor vynálezu

KRÁLOVEC JAROSLAV ing., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
MELKA MILAN MUDr. RNDr., HRADEC KRÁLOVÉ

(54) Antineoplasticky účinné deriváty 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu
a způsob jejich výroby

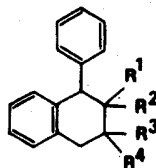
Vynález se týká antineoplasticky účinných
derivátů 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu
obecného vzorce I



(I),

ve kterém R^1 značí skupinu nitrilovou a současně R^2 , R^3 , R^4 jsou vodíkové atomy nebo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 značí skupinu nitrilovou nebo R^1 značí skupinu acetylovou a současně R^2 , R^3 , R^4 jsou vodíkové atomy nebo R^1 a R^3 tvoří spolu dohromady seskupení CO-NH-NH-CO a současně R^2 a R^4 jsou vodíkové atomy. Vynález se týká rovněž způsobu výroby těchto látek. Tyto látky se připravují reakcí alfa-(2-brommethylfenyl)fenylmethylbromidu se sinkem nebo jodidem alkalického kovu v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla a s příslušnou dienofilní komponentou obecného vzorce III.

Vynález se týká antineoplasticky účinných derivátů 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí skupinu nitrilovou a současně R^2 , R^3 , R^4 jsou vodíkové atomy nebo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 značí skupinu nitrilovou nebo R^1 značí skupinu acetylovou a současně R^2 , R^3 , R^4 jsou vodíkové atomy nebo R^1 a R^3 tvoří spolu dohromady seskupení CO-NH-NH-CO a současně R^2 a R^4 jsou vodíkové atomy. Vynález se týká rovněž způsobu výroby těchto látek.

1-Fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenový skelet je součástí některých přírodních látek a protinádorovým účinkem, z nichž některé byly vhodně modifikovány a dnes se používají s úspěchem v klinické praxi (VM-26, VP-16).

Deriváty 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu jsou vhodnými meziprodukty pro syntézu farmakologicky aktivních sloučenin především díky možnosti ovlivňování sterických vlastností hydroaromatického kruhu a lipofilitu celého systému.

K průkazu biologické aktivity látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 , R^2 , R^3 a R^4 byla použita metoda simultánní inkorporace dvou různě značených prekursorů biosyntézy DNA a bílkovin. K pokusům byly použity krysy Wistar 7. den po transplantaci Yoshidova nádoru - samice o hmotnosti v době transplantace cca 130 g. Nádory byly transplantovány 1 ml ascitu intraperitoneálně v rámci údržby nádorové benky. Zvířata byla krměna pelotovanou stravou a vodou ad libitum. Použité prekursory - směs L-/U- 14 C/aminokyselin a 5-Jód-2'-deoxy-/6- 3 H/uridin. Při izolaci ascitických buněk bylo postupováno podle popsaného způsobu /viz. např. Miko M., Drobnica L. Neoplasma 16, 161 (1969)/. Nádorové buňky byly získány punkcí břišní dutiny ze aseptických kautel a přeneseny do ledem vychlazené centrifugační zkumavky obsahující kapku heparinu. Po odstředění byl buněčný sediment po vlití ascitické tekutiny a doplnění na původní objem suspendován v Krebsově roztoku III bez chloridu vápenatého s přídavkem glukózy (540 mg/l) a ascitické tekutiny (25 ml/l). Ke sledování průběhu inkorporace byly použity buňky inkubované ve vodní lázni (37 °C) spolu se zkoumanými látkami rozpuštěnými v dimethylsulfoxidu a prekursory přidanými na počátku inkubace.

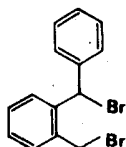
V průběhu inkubace byly odnímány ve 30min. intervalech vzorky 0,1 ml buněčné suspenze a dále zpracovány postupem podle Katterna /viz např. Kattern: Cell Suspension Cultures. V Human Tumors in Short Term Culture (red. Dendy P. F.) str. 29, London, New York, San Francisco, Academia Press 1976/. Aktivita vzorků byla měřena na spektrometru za použití scintilačního roztoku a korekce vzhledem k účinnosti za použití vnějšího standardu. Ze závislosti hodnot aktivity vzorků na době inkubace byla počítána počáteční rychlost inkorporace 3 H nebo 14 C do frakce nádorových buněk nerozpustné ve zředěné kyselině trichloroctové.

Z hodnot počátečních rychlostí byla počítána hodnota frakční inhibice a hodnoty IC_{50} jako hodnoty odpovídající frakční inhibici $f = 0,5$. Snížení počáteční rychlosti charakter. hodnotou IC_{50} , rychlosti inkorporace radioaktivních prekursorů do DNA a bílkovin nádorových buněk in vitro, je považováno za míru cytotoxické účinnosti látek a citlivosti nádorů k chemoterapii in vivo. Získané hodnoty demonstruje tabulka.

Tabulka 1

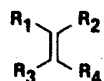
č. VÚFE	č. š.	m. hm.	IC ₅₀		(μmol.l ⁻¹)		IC ₀		EC ₅₀		EC ₀	
			³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C
15 705	181 182	233,32	154	45	2,7	2,2	93	120	29	18		
15 706	221 182	308,35	3,5	1,6	0,6	0,05	6,2	6,1	2,3	2,4		
15 704	251 182	250,34	41	48	4,9	8	37	+	8	19		
15 707	161 182	292,34	++)	++)	++)	++)	11	250	0,07	1,6		
15 255	281 181	340,82	22	173	0,8	22	37	+	1,7	0,5		
15 299	220 382	431,95	28	219	0,09	22	20	660	0,8	13		

Deriváty 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R¹, R², R³, R⁴ nejsou popsány. Podle vynálezu lze tyto sloučeniny výhodně připravit kondenzací látky vzorce II



(II)

s 2 až 20 molekvivalenty dienofilní komponenty obecného vzorce III



(III),

ve kterém R¹ značí skupinu nitrilovou a současně R², R³, R⁴ jsou vodíkové atomy nebo R¹, R², R³ a R⁴ značí skupinu nitrilovou nebo R¹ značí skupinu acetylovou a současně R², R³, R⁴ jsou vodíkové atomy nebo R¹ a R³ tvoří spolu dohromady seskupení CO-NH-NH-CO a současně R² a R⁴ jsou vodíkové atomy, za katalýzy jodidu alkalického kovu, použitým v množství 3 až 15 molekvivalentů, výhodně natriumjodidu v množství 7,5 molekvivalentu, v rozmezí teplot od 0 °C až do teploty varu použitého rozpouštědla nebo za katalýzy práškovým zinkem, použitým v množství 2 až 4 molekvivalentů v teplotním rozmezí od -20 do 60 °C, přičemž použití obou katalytických metod je podmíněno použitím dipolárního aprotického rozpouštědla, výhodně dimethylformamidu.

Vlastní průběh reakce je založen na Diels-Alderově cyklizaci přechodně vzniklého 5-benziliden-6-methylen-1,3-cyklohexadienu (vytvořeného působením katalytického systému na látku vzorce II) s příslušným dienofilem obecného vzorce III.

Vhodným prostředím pro realizaci reakce jsou obecně indiferentní rozpouštědla s dipolárně aprotickými vlastnostmi - dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylfosfortriamid, dimethylacetamid a tetramethylmočovina. Použití dimethylformamidu je zcela univerzální, není-li na závaží rozpustnost výchozích látek a je zvláště výhodné z důvodu snadného zpracování reakčních směsí a rovněž z ekonomického hlediska.

Výhodné množství dienofilu vzatého do reakce je dáno jeho reaktivitou. Pro reakci s maleinhydrazidem představuje 15 molekvivalentů na 1 molekvivalent látky vzorce II, pro ostatní výše uvedené dienofily 4 molekvivalenty.

Po skončení cykloadice se reakční směs zpracovává konvenčním postupem, tzn. odstraněním vzniklého jodu či přebytečného zinku, rozložením zředěnou minerální kyselinou a extrakcí vhodným rozpouštědlem. Surový produkt se čistí frakční krystalizací nebo sloupcovou chromatografií.

Výchozí látka vzorce II je sloučenina známá (viz. např. Bream J. M., Schmutz J. Helv. Chim. Acta 60, 2 872-80 (1977)).

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I jsou uvedeny v příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezují. Teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Příklad 1

1-fenyl-2-kyeno-1,2,3,4-tetrahydronaftalen

K roztoku 0,85 g (16 mmol) akrylonitrilu v 10 ml suchého dimethylformamidu se se míchá přisype 1,04 g (16 mmol) aktivovaného zinku. Poté se během jedné hodiny přikape 1,4 g (4 mmol) alfa-(2-brommethylfenyl)fenylmethylbromidu v 10 ml suchého dimethylformamidu a reakční směs se míchá při 20 °C šest hodin. Po ukončení reakce se přebytečný zinek odfiltruje, směs vlije do 100 ml 2 NHCl a extrahuje etherem. Po neutralizaci roztoku, vysušení bezvodým síranem sodným a odpeření rozpouštědla, se surový produkt chromatografuje na sloupci silikagelu (eluent bensen) a získá se tak 1-fenyl-2-kyeno-1,2,3,4-tetrahydronaftalen v olejovité formě s $n_D^{20} = 1,1374$.

Obdobným postupem se získá v kapalně formě 2-acetyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen s $n_D^{20} = 1,4141$.

Obdobným postupem se získá 1-fenyl-2,2,3,3-tetrakýeno-1,2,3,4-tetrahydronaftalen ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 126 až 127 °C (aceton/petrolether).

Obdobným postupem se získá hydrazid kyseliny 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2,3-dikarboxylové, o teplotě tání 280 až 282 °C (dimethylsulfoxid).

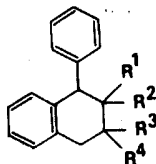
Příklad 2

Hydrazid kyseliny 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2,3-dikarboxylové

K roztoku 6,7 g (60 mmol) maleinhydrazidu ve 120 ml suchého dimethylsulfoxidu se za míchání přidá 4,5 g natriumjodidu (30 mmol) ve 25 ml suchého dimethylformamidu. Poté se během jedné hodiny přikape 1,4 g (4 mmol) alfa-(2-brommethylfenyl)fenylmethylbromidu v 10 ml suchého dimethylformamidu a reakční směs se zahřívá 4 hodiny při 60 °C. Po ukončení reakce se odstraní přebytečný jod přidáním 10 ml 15% roztoku dithioničitanu sodného a reakční směs se nalije do 100 ml vody a dále zpracuje výše uvedeným postupem. Získaný hydrazid vykazoval t. t. 280 až 282 °C jako u výše uvedeného postupu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Antineoplasticky účinné deriváty 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu obecného vzorce I

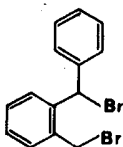


(I),

ve kterém R^1 značí skupinu nitrilovou a současně R^2 , R^3 , R^4 jsou vodíkové atomy nebo R^1 , R^2 , R^3 a R^4 značí skupinu nitrilovou nebo R^1 značí skupinu acetylou a současně R^2 , R^3 , R^4

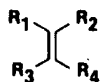
jsou vodíkové atomy nebo R^1 a R^3 tvoří spolu dohromady seskupení CO-NH-NH-CO a současně R^2 a R^4 jsou vodíkové atomy.

2. 1-Fenyl-2-kyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.
3. 1-Fenyl-2,2,3,3-tetrekyno-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.
4. 2-Acetyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen.
5. Hydrazid kyseliny 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2,3-dikarboxylové.
6. Způsob výroby antineoplasticky účinných derivátů obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že kondenzuje látka vzorce II



(II)

s 2 až 20 molekvivalenty dienofilní komponenty obecného vzorce III



(III),

ve kterém R^1 značí skupinu nitrilovou a současně R^2 , R^3 , R^4 jsou vodíkové atomy nebo R^1 , R^2 , R^3 a R^4 značí skupinu nitrilovou nebo R^1 značí skupinu acetylovou a současně R^2 , R^3 , R^4 jsou vodíkové atomy nebo R^1 a R^3 tvoří spolu dohromady seskupení CO-NH-NH-CO a současně R^2 a R^4 jsou vodíkové atomy, za přítomnosti cyklizačních katalyzátorů typu jodidu alkalického kovu nebo práškového zinku v prostředí dipolárních aprotických rozpouštědel, výhodně v dimethylformemidu.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru použije 3 až 15 molekvivalentů jodidu alkalického kovu, výhodně 7,5 molekvivalentu natriumjodidu a reakce se provádí v rozmezí teplot 0 °C až do teploty varu použitého rozpouštědla.

8. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se reakce katalyzuje práškovým zinkem, použitým v množství 2 až 4 molekvivalentů a reakce se provádí v teplotním rozmezí od -20 do 60 °C.