



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231183

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 69/738
C 07 C 59/84

(22) Přihlášeno 20 10 81
(21) (PV 7693-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 10 80
(80 22693) Francie

(40) Zveřejněno 15 02 84

(45) Vydáno 15 06 86

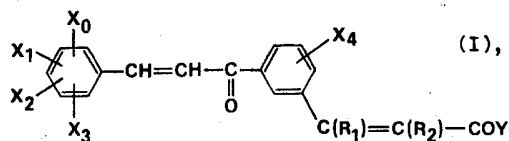
(72) Autor vynálezu PICART FRANÇOIS, DIJON (Francie)

(73) Majitel patentu SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES (S.O.R.I.), Paříž (Francie)

(54) Způsob výroby nových derivátů kyseliny m-cinnamoylskořicové

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů kyseliny cinnamoylskořicové obecného vzorce I, jakož i jejich geometrických isomerů a jejich solí, kterýžto způsob spočívá v tom, že se derivát kyseliny acetylskořicové kondenzuje s derivátem benzaldehydu, načež se vzniklé geometrické isomery popřípadě od sebe oddělí.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu jsou vhodnými léčivy, zejména jakožto regulátory růstu a jsou vhodné zejména pro léčení chorob souvisejících s anarchickým vývojem buněk, zejména pak pro léčení kožních chorob, jako jsou lupénka, kožní keratóza, akne a ekzém.

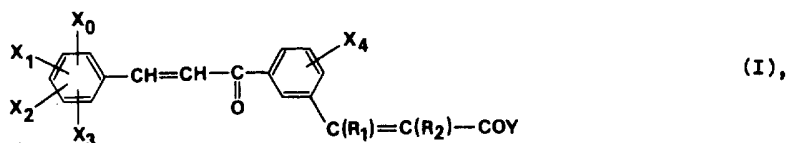


Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů kyseliny m-cinnamoylskořicové níže uvedeného obecného vzorce I, které jsou vhodnými léčivy, zejména použitelné jakožto regulátory růstu.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že sloučeniny níže uvedeného vzorce I, které jsou chalkony náležejícími ke skupině derivátů kyseliny cinnamoylskořicové, jsou vhodnými léčivy, zejména jakožto regulátory růstu. Umožňují restaurování buněčného fenotypu normální buňky u transformované buňky (například buňky s anarchickým růstem) a jsou vhodné zejména pro léčení chorob souvisejících s anarchickým vývojem buněk, obzvláště pro léčení kožních chorob, jako jsou lupénka, kožní keratoza, akné a ekzém.

Nové deriváty kyseliny cinnamoylskořicové, připravené způsobem podle vynálezu, jsou součástí skupiny, zahrnující

a) deriváty kyseliny m-cinnamoylskořicové obecného vzorce I



kde

každý ze symbolů X_0 , X_1 , X_2 , X_3 a X_4 , které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, nitro-skupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu NRR_9 , kde každý ze symbolů R a R_9 , které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

Y znamená hydroxylovou skupinu, skupinu OR_3 , kde R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dále skupinu NRR_9 , kde R a R_9 mají výše uvedený význam, nebo skupinu $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_5$, kde n znamená celé číslo od 1 do 5, s výhodou 2 nebo 3, a každý ze symbolů R_4 a R_5 , které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R_4 a R_5 tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, popřípadě substituovaný heterocyklický kruh o 5 až 7 členech, který popřípadě zahrnuje alespoň jeden další heteroatom, jako je dusík a kyslík,

b) geometrické isomery výše uvedených sloučenin, a

c) soli sloučenin obecného vzorce I a jejich geometrické isomery.

Příklady alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci jsou methylová, ethylová, propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová a terc. butylová skupina. Rovněž alkoxy skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Halogenem se zde rozumí atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, přičemž výhodnými atomy halogenu jsou atom fluoru a chloru.

Heterocyklickým kruhem o 5 až 7 členech, který je popřípadě substituovaný, a popřípadě zahrnuje alespoň jeden další heteroatom, je zejména pyrrolylový, imidazolylový, pyrazolylový, imidazolidinylový, pyrrolidinylový, pyrazolidinylový, piperidylový, piperazinylový, morfolinylový, homopiperidinylový, 4-methylpiperidylový, 4-methylpiperazinylový, 4-fenylpiperazinylový, 4-p-chlorfenylpiperazinylový a 4-beta-hydroxyethylpiperazinylový kruh.

Geometrické isomery sloučeniny podle vynálezu mohou mít konfiguraci "cis-cis", "trans-trans", "cis-trans" a "trans-cis". Niže popsané postupy vedou k produktům, které mají hlavně konfiguraci "trans-trans", jak je to patrné z resonančního nukleárního magnetického spektra.

Solemi se zde rozumějí (i) minerální soli, získané reakcí kyseliny obecného vzorce I, kde Y znamená hydroxylovou skupinu, s minerální zásadou, zejména s hydroxidem sodným, hydroxidem draselným, amoniakem, hydroxidem vápenatým, (ii) adiční soli s kyselinou, připravené reakcí kyseliny obecného vzorce I, kde Y znamená hydroxylovou skupinu, s organickou zásadou, a (iii) adiční soli s kyselinou, připravené reakcí sloučeniny obecného vzorce I, mající alespoň jeden zásaditý zbytek, a minerální nebo organickou kyselinou.

Výhodnými sloučeninami, připravenými způsobem podle vynálezu, jsou deriváty kyseliny m-cinnamoylskořicové, kde Y znamená hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo beta-(4-methyl-piperazinyl)ethoxykupinu, X_0 znamená vodík nebo methylovou skupinu, X_1 znamená vodík, chlor nebo methoxykupinu, X_2 znamená vodík nebo methoxykupinu, X_3 znamená vodík nebo methoxykupinu, X_4 znamená vodík nebo methoxykupinu, R_1 znamená vodík nebo methylovou skupinu a R_2 znamená vodík.

Způsob k přípravě sloučeniny obecného vzorce I se vyznačuje tím, že se derivát kyseliny acetylskořicové obecného vzorce IV



kde

X_4 , Y, R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, kondenzuje s derivátem benzaldehydu obecného vzorce V



kde

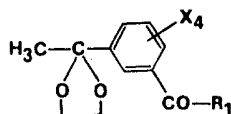
X_0 , X_1 , X_2 a X_3 mají výše uvedený význam, načež se popřípadě vzniklé geometrické isomery od sebe oddělí.

Výhodně se reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V provádí ve vodném roztoku alkalií (s výhodou ve vodném roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 400 g/l), nebo v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, nasyceném plynným chlorovodíkem. Tento postup se velmi dobře hodí pro syntézu kyselin obecného vzorce I, kde Y znamená hydroxylovou skupinu, když se na kyselinu nebo ester obecného vzorce IV působí vodným roztokem alkalií, například hydroxidu sodného. Když se pracuje v prostředí alkoholu nasyceného plynným chlorovodíkem, kyselina obecného vzorce IV skýtá kyselinu obecného vzorce I, resp. ester obecného vzorce IV skýtá ester obecného vzorce I; k získání kyseliny je výhodným alkoholem ethanol a k získání esteru je výhodným alkoholem ten, který odpovídá esterové skupině sloučeniny obecného vzorce IV.

Kyselina obecného vzorce I (kde Y znamená hydroxylovou skupinu) se může popřípadě podrobit esterifikační nebo amidifikační reakci k získání esteru nebo amidu. Rovněž ester obecného vzorce I (kde Y znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku) se může popřípadě podrobit zmydelnění, přeesterifikování nebo přeamidifikování k získání kyseliny, esteru nebo amidu.

Oddělení geometrických isomerů od sebe je možno provést buď po kondenzační reakci nebo po případné výše zmíněné saponifikaci, esterifikaci nebo amidifikaci. Jestliže je toto oddělení nutné, provádí se s výhodou po kondenzační reakci, načež se takto získané geometrické isomery popřípadě zmydelní, esterifikují nebo amidifikují.

Deriváty kyseliny acetylskořicové obecného vzorce IV [které jsou novými meziprodukty a výjimkou kyselin (kde Y znamená hydroxyskupinu a každý ze symbolů R_1 , R_2 a X_4 znamená vodík) a methylesteru (kde Y znamená methoxyskupinu, X_4 znamená 4-hydroxylovou skupinu a každý ze symbolů R_1 a R_2 znamená vodík) popsaných v časopisu Chemical Abstracts 84, 164 457q resp. 89, 108 943m] se mohou připravit z derivátu 2-methyl-2-fenyl-1,3-dioxolanu obecného vzorce II



(II),

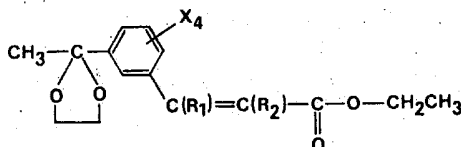
kde

 X_4 a R_1 mají výše uvedený význam.

V prvním stupni se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II pomocí

a) buď triethylfosfonoalkanoátu (zejména triethylfosfonoacetátu nebo triethyl-2-fosfonopropionátu) v podmínkách reakce Horner-Emmonsovy v přítomnosti hydridu sodíku v dimethylformamidu,

b) nebo ethylacetátu v ethanolu podle Claisena v přítomnosti sodíku v xylenu za získání sloučeniny obecného vzorce III



(III),

kde

X_4 , R_1 a R_2 mají výše uvedený význam.

Ve druhém stupni se pak odstraní ochrana dioxolanylové skupiny pomocí koncentrované kyseliny (s výhodou 5N kyseliny chlorovodíkové), načež se k získání sloučeniny obecného vzorce IV, používané jako výchozí sloučeniny při způsobu podle vynálezu, provede například zmydlnění pro přípravu kyseliny obecného vzorce IV s esterifikace (nebo přesterifikování) k získání esteru obecného vzorce IV.

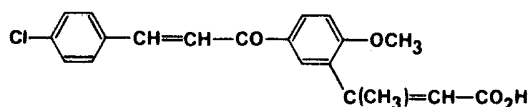
Vynález rovněž popisuje jakožto nové meziprodukty sloučeniny obecného vzorce IV, kde Y , X_4 , R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, s další podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů R_1 a R_2 má jiný význam než vodík v případě, že X_4 znamená vodík nebo hydroxylovou skupinu.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady způsobu přípravy derivátů kyseliny cinnamoylskořicové obecného vzorce I, které však nikterak neomezují jeho rozsah.

Příprava I

3-[5-(p-chlorcinnamoyl)-2-methoxyfenyl]but-2-enkyselina

(příklad 9)



a) Ethylester 3-[5-(1,1-ethyldioxyethyl)-2-methoxyfenyl]but-2-enkyseliny

K 7,2 g (0,3 molu) hydridu sodíku, suspendovaného v 500 ml N,N-dimethylformamidu, se při teplotě 0 °C přikape 54 g (0,24 molu) triethylfosfonoacetátu. Za míchání se teplota reakčního prostředí nechá vystoupit na teplotu v rozmezí 15 až 25 °C. Po 5 hodinách je vývoj vodíku skončen. Reakční prostředí se pak ochladí na teplotu -40 °C, načež se pomalu přidá 47 g (0,2 molu) 5-(1,1-ethyldioxyethyl)-2-methoxyacetofenonu. Teplota reakční směsi se nechá vystoupit na teplotu okolí, načež se reakční směs 12 hodin míchá. Vlitím do ledové vody se provede hydrolýza. Po extrakci etherem, promytí etherové fáze až do neutrální reakce, vysušení a odpaření rozpouštědla se získá 45 g (výtěžek 73 % teorie výše uvedeného produktu v podobě olejovité kapaliny.

b) 3-(5-acetyl-2-methoxyfenyl)but-2-enkyselina

45 g (0,147 molu) esteru, získaného podle odstavce a), se rozpustí v 500 ml ethanolu a 200 ml 10% roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se pak zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem, načež se ochladí a okyselí 5 N kyselinou chlorovodíkovou, čímž se vyloučí vyráběný produkt, který se odfiltruje a promyje nejprve vodou, pak alkoholem. Překrystallizováním z 150 ml methanolu se získá 15 g vyráběného produktu o teplotě tání 194 °C.

c) 3-[5-(p-chlorcinnamoyl)-2-methoxyfenyl]but-2-enkyselina

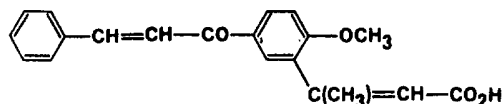
4,7 g (0,02 molu) kyseliny, připravené podle odstavce b), se rozpustí ve 30 ml hydroxidu sodného o koncentraci 200 g/litr. K roztoku se přidá 2,8 g (0,02 molu) p-chlorbenzal-

dehydu a směs se míchá 2 hodiny. Okyselením reakční směsi se vyloučí vyráběný produkt, který se odfiltruje a promyje vodou. Po překrytlování ze 300 ml ethanolu se získají 3 g čistého produktu o teplotě tání 215 °C.

Příprava II

3-(5-cinnamoyl-2-methoxyfenyl)but-2-enkyselina

(příklad 5)

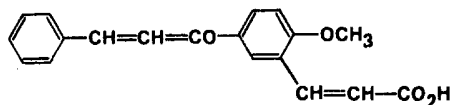


Postupem, popsaným v odstavci c) přípravy I, se z 1 g (4,25 mmolů) 3-(5-acetyl-2-methoxyfenyl)but-2-enkyseliny, 10 ml louhu sodného o koncentraci 200 g hydroxidu sodného v 1 litru a 0,45 g (4,25 mmolu) benzaldehydu získá 1,1 g vyráběného čistého produktu o teplotě tání 190 °C.

Příprava III

Kyselina 5-cinnamoyl-2-methoxyskořicová

(příklad 7)



a) Ethylester 3-[(1,1-ethyldioxyethyl)-2-methoxyfenyl]prop-2-enkyseliny

Při teplotě 0 °C se k suspenzi 3,5 g (0,15 molu) sodíku ve tvaru kuliček ve 200 ml xylenu přikape směs 40 ml ethylacetátu a 1 ml ethanolu. Pak se přidá 22 g (0,1 molu) 5-(1,1-ethyldioxyethyl)-2-methoxybenzaldehydu rozpuštěného v 50 ml xylenu. Teplota reakční směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti a směs se míchá 3 hodiny. Pak se přidá 50 ml kyseliny octové. Jakmile se sodík zcela rozpustí, přidá se 40 ml vody. Po extrakci etherem, promytí louhem sodným a vodou až do neutrální reakce, se etherová fáze odpaří, čímž se získá 24 g vyráběného produktu v podobě olejovité kapaliny.

b) Ethylester 3-(5-acetyl-2-methoxyfenyl)-prop-2-enkyseliny

9,6 g esteru, získaného podle odstavce a), se rozpustí ve 150 ml etheru a přidá se 20 ml 5 N kyseliny chlorovodíkové. Pak se směs míchá 12 hodin. Po extrakci směsí etheru a methylenchloridu (1 : 1) obj./obj., promytí vodou a odpaření organické fáze se získá 7,5 g vyráběného esteru o teplotě tání 90 °C.

c) 3-(5-acetyl-2-methoxyfenyl)prop-2-enkyselina

24 g (0,08 molu) esteru, získaného podle odstavce b) se rozpustí ve 250 ml methanolu a 50 ml louhu sodného o koncentraci 400 g hydroxidu sodného v 1 litru. Reakční směs se pak zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem, načež se nechá zchladnout. Okyselením 5 N kyselinou chlorovodíkovou se vyloučí vyráběný produkt, který se odfiltruje, promyje nejprve vodou, pak ethanolém a posléze isopropyletherem. Získá se 13,6 g vyráběné kyseliny o teplotě tání 203 °C.

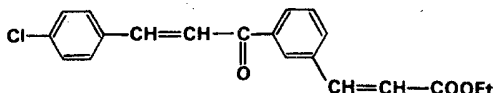
d) 3-(5-cinnamoyl-2-methoxyfenyl)prop-2-enkyselina

Postupem, popsaným v odstavci c) přípravy I, se z 10 g (0,045 molu) kyseliny, získané podle odstavce c), 80 ml 20% louhu sodného a 5 g (0,045 molu) benzaldehydu získá 11,5 g vyráběného čistého produktu o teplotě tání 204 °C.

Příprava IV

Ethylester 3-[m(p-chlorcinnamoyl)]prop-2-enkyseliny

(příklad 3)



jinak označovaný jako ethylester kyseliny m-(p-chlorcinnamoyl)skořicové

Ve 120 ml ethanolu se rozpustí 12 g (0,055 molu) ethylesteru kyseliny 3-acetylskořicové a ke vzniklému roztoku se přidá 8 g (0,057 molu) p-chlorbenaaldehydu a pak 35 ml bezvodého ethanolu nasyceného plynným chlorovodíkem. Reakční prostředí se pak míchá 10 hodin.

Ochlazením reakčního prostředí na teplotu 0 °C se vyloučí vyráběný produkt, který se odfiltruje a promyje hexanem. Tím se získá 13,5 g (výtěžek 72 % teorie) vyráběného čistého produktu o teplotě tání 138 °C.

V dále uvedené tabulce I je uvedeno několik sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, aniž by však způsob podle vynálezu byl na ně omezen.

Sloučenin, získaných způsobem podle vynálezu, lze vhodně použít jako léčiv podporujících restaurování buněčného fenotypu normální buňky na přeměněné buňce. Zejména je jich možno použít pro prevenci a léčení rakovin, pro topickou nebo systemickou léčbu dermatologických chorob, jako jsou například kožní keratózy, akne, lupénka, ekzémy, bradavice nebo jakékoli jiné dermatologické onemocnění zahrnující změnu rohovité tkáně, a pro léčení zánětlivých nebo degenerativních změn sliznic, chrupavek, svalů nebo šlach, jako jsou například arthróza a infekční revmatismus.

Když se pěstují normální (zdravé) buňky na živné půdě v daném prostoru, zjistí se po uplynutí určité doby, že počet přítomných buněk je konstantní (konfluence) a když se pěstují za těchto podmínek změněné buňky (anomální buňky s anarchickým vývojem), nezíská se konstantní počet buněk, poněvadž množení buněk dělením neustává (nenastává konfluence).

V dalším jsou uvedeny farmakologické výsledky, získané při testu restaurování inhibice růstu kultury přeměněných buněk ke konfluenci.

Bylo použito postupu, popsaného L.B.Dionem a spol. v časopisu J.Natl.Cancer Inst. 58 (č. 3), str. 795 - 801 (1977). 20 000 myších buněk se přeneslo na povrch o velikosti 0,2 cm² živné půdy "Minimum Essential Medium" se solemi Eagle a 10% sérem telecího zárodku. Po uplynutí 4 hodin buňky přilnou k podkladu. Živné prostředí se pak nahradí tímž prostředím obsahujícím testovaný produkt rozpuštěný v dimethylsulfoxidu.

V pravidelných intervalech se po dobu 2 týdnů zjišťuje počet buněk po trypsinaci. Získaná křivka růstu se porovnává s křivkou, získanou bez přítomnosti zkoumané látky.

Účinek drogy se vyjádří minimální koncentrací, potřebnou k inhibování veškerého růstu od okamžiku, kdy se dosáhne konfluencce.

Získané výsledky jsou shrnuty v dále uvedené tabulce II, která rovněž obsahuje výsledky zkoušek toxicity (DL-0 nebo DL-50) u myši při intraperitoneální aplikaci.

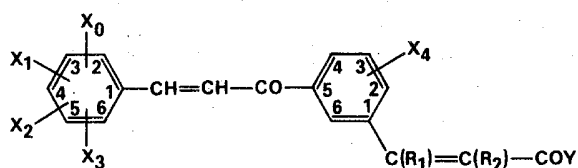
Dále se provede pokus s produktem z příkladu 9 podle testu inhibice aktivity ornithin-dekarboxylázy, vyvolané 12-O-tetradekanoylforbol-13-acetátem, jak jej popsal A.K.Verma a spol. v časopisu Cancer Research 38, str. 793 až 801 (1978).

Produkt, rozpuštěný ve 100 µl acetonu, se zkouší na myších topickou aplikací hodinu před topickou aplikací 34 nmolů 12-O-tetradekanoylforbol-13-acetátu. 4,5 hodiny po aplikaci 12-O-tetradekanoylforbol-13-acetátu se měří aktivita ornithindekarboxylázy. Za těchto podmínek se dosáhne 48% inhibice aktivity ornithindekarboxylázy topickou aplikací 34 nmolů produktu z příkladu 9.

Vynález tedy popisuje terapeutickou směs, vyznačující se tím, že spolu s fyziologicky vhodným excipientem obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, alespoň jeden z jejích geometrických isomerů nebo jeden z jejích farmaceuticky vhodných solí.

Vhodná denní dávka sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, je v rozmezí 0,1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti (s výhodou 0,1 až 5 mg/kg) v podobě pilulek nebo tablet pro orální aplikaci.

Tabulka I



Příklad	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	R ₁	R ₂	Y	teplota tání (°C)
1	H	4-Cl	H	H	H	H	H	OH	250
2	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	H	OC ₂ H ₅	133
3	H	4-Cl	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	138
4	H	H	H	H	H	H	H	OH	188
5	H	H	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	OH	190
6	H	H	H	H	2-OCH ₃	H	H	O(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₄ -N-CH ₃ difumarát	180
7	H	H	H	H	2-OCH ₃	H	H	OH	209
8	H	4-OCH ₃	H	H	2-OCH ₃	H	H	OH	230
9	H	4-Cl	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	OH	215
10	H	4-Cl	H	H	2-OCH ₃	H	H	OH ₂	242
11	H	4-Cl	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	NH ₂	199
12	H	4-CH ₃	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	OH	210
13	H	4-Cl	H	H	2-OCH ₃	H	CH ₃	OH	222
14	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	2-OCH ₃	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	120
15	H	2-CH ₃	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	OH	202
16	H	2-Cl	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	OH	232
17	H	3-Cl	4-Cl	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	OH	212
18	2-CH ₃	3-CH ₃	4-OCH ₃	6-CH ₃	2-OCH ₃	CH ₃	H	OH	117
19	H	4-Cl	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	129
20	H	4-Cl	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	-O-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	120
21	H	4-Cl	H	H	2-OCH ₃	CH ₃	H	-N(CH ₂) ₄ -O- OH	140
22	H	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H		189

Pozn.: Přítomnost konfigurace "trans-trans" produktu z příkladu 18 byla prokázána resonančním nukleárním magnetickým spektrem, které ukazuje:

- dvojnou vazbu C=C chalconové skupiny $J_{H-H} = 16$ Hz
- dvojnou vazbu C=C cinnamové skupiny $J_{H-H} = 1,1$ Hz

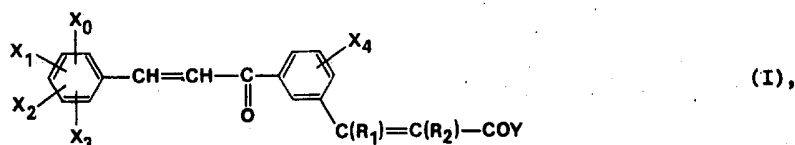
T a b u l k a II

Příklad	Toxicita na myši i.p. (mg/kg)	Inhibiční koncentrace růstu ke konfluenci ($\mu\text{g/ml}$) x)
1	DL-0 $\geq$ 1 600	5 až 10
2	DL-0 $\geq$ 1 600	10
3	DL-0 $\geq$ 1 600	-
4	DL-50 = 450	> 10
5	DL-50 = 550	5 až 10
6	DL-50 = 300	-
7	DL-50 = 1 000	-
8	DL-0 $\geq$ 800	> 10
9	DL-0 $\geq$ 1 600	5

x) referenční produkt: kyselina retinová: 5 $\mu\text{g/ml}$

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů kyseliny cinnamoyl-skořicové obecného vzorce I



kde

každý ze symbolů X_0 , X_1 , X_2 , X_3 a X_4 , které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu NRR_9 , kde každý ze symbolů R a R_9 , které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci,

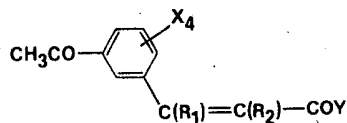
R_1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

Y znamená hydroxylovou skupinu, skupinu OR_3 , kde R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dále skupinu NRR_9 , kde R a R_9 mají výše uvedený význam, nebo skupinu $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_5$, kde n znamená celé číslo od 1 do 5, s výhodou 2 nebo 3, a každý ze symbolů R_4 a R_5 , které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R_4 a R_5 tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány,

popřípadě substituovaný heterocyklický kruh o 5 až 7 členech, který popřípadě zahrnuje alespoň jeden další heteroatom, jako je dusík a kyslík,

jakož i jejich geometrických isomerů a jejich solí, vyznačující se tím, že se derivát kyseliny acetylskořicové obecného vzorce IV

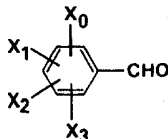


(IV),

kde

X_4 , Y, R_1 a R_2 mají výše uvedený význam,

kondenzuje s derivátem benzaldehydu obecného vzorce V



(V),

kde

X_0 , X_1 , X_2 a X_3 mají výše uvedený význam,

a popřípadě se vzniklé geometrické isomery od sebe oddělí.

2. Způsob podle bodu 1 k přípravě kyseliny obecného vzorce I, kde Y znamená hydroxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se derivát kyseliny acetylskořicové obecného vzorce IV, kde Y znamená hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s benzaldehydem obecného vzorce V ve vodném roztoku alkalie, s výhodou ve vodném roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 400 g/litr.

3. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, kde Y znamená hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se derivát kyseliny acetylskořicové obecného vzorce IV, kde Y znamená hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s benzaldehydem obecného vzorce V v prostředí alkoholu o 1 až 4 atomech uhlíku nasyceného plynným chlorovodíkem, přičemž výhodným alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku k získání esteru obecného vzorce I, kde Y znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je alkohol, jenž odpovídá esterové skupině sloučeniny obecného vzorce IV.

4. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, u nichž se heterocyklická skupina NR_4R_5 volí ze skupiny sestávající z pyrrolylové, imidazolylové, pyrazolylové, imidazolidinylové, pyrrolidinylové, pyrazolidinylové, piperidylové, piperazinylové, morfolinylové, homopiperidinylové, 4-methylpiperidylové, 4-methylpiperazinylové, 4-fenylpiperazinylové, 4-p-chlorfenylpiperazinylové a 4-beta-hydroxyethylpiperazinylové skupiny.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se připraví sloučenina obecného vzorce I, kde Y znamená hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, skupinu $O(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$, morfolinovou skupinu nebo beta-(4-methylpiperazinyl)-ethoxy skupinu, X_0 znamená vodík nebo methylovou skupinu, X_1 znamená vodík, chlor nebo methoxy skupinu, X_2 znamená vodík nebo methoxy skupinu, X_3 znamená vodík nebo methoxy skupinu, X_4 znamená vodík nebo methoxy skupinu, R_1 znamená vodík nebo methylovou skupinu a R_2 znamená vodík.