



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

212520

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 27 06 79
(21) (PV 4419-79)

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 08 84

(51) Int. Cl.³

C 07 C 25/22
C 07 C 53/23
C 07 C 69/157

(75)

Autor vynálezu

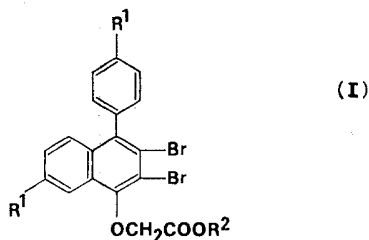
KŘEPELKA JIŘÍ ing., CSc., ROUBÍK JIŘÍ,
SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Deriváty kyseliny 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové

Vynález se týká nových esterů kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyl-1-oxyoctové a ethylesteru, resp. kyseliny 4-fenyl-2,3-dibromnaftyl-1-oxyoctové, které vykazují antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními nádory, projevující se zmenšením velikosti nádoru.

Podle vynálezu se výše zmíněné látky připravují reakcí chloridu kyseliny, připraveného z kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyl-1-oxyoctové reakcí s thionylchloridem, s příslušným alkoholem za zvýšené teploty. Ethylester kyseliny 4-fenyl-2,3-dibromnaftyl-1-oxyoctové se připraví reakcí 4-fenyl-2,3-dibrom-alfa-naftolu s bromoctanem ethylnatým, v přítomnosti ethylátu sodného. Hydrolyzou takto vzniklého ethylesteru, vodně alkoholickým roztokem hydroxidu sodného, se získá odpovídající kyselina 4-fenyl-2,3-dibromnaftyl-1-oxyoctová.

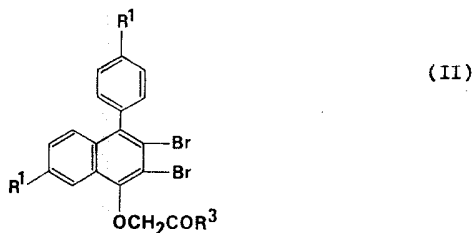
Vynález se týká derivátů kyseliny 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo ethylskupinu a R^2 značí atom vodíku nebo uhlíkatý řetězec, přímý nebo rozvětvený, s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopentylskupinu.

Tyto deriváty vykazaly při biologickém hodnocení u zvířat s transplantovanými nádory antineoplastický účinek, v soulase s již dříve zjištěným účinkem ethylesteru kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové (čs. autorské osvědčení č. 203 291) a jsou tedy potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Látky uvedeného obecného vzorce I v dávce 50 mg/kg/den, podávané myším kmene H po dobu 12 dnů, zmenšovaly významně velikost nádoru o léčených zvířat se sarkomem S 37 o 10 až 20 %, bez ovlivnění doby přežití zvířat. V dávce 50 mg/kg/den, podávané s. c. po dobu 8 dnů, byl nalezen obdobný účinek, snižující velikost nádoru o 20 až 30 %. Nejvýraznější účinek ze sledované skupiny vykázal n-butylester kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí ethylskupinu a R^2 značí uhlíkatý řetězec, přímý nebo rozvětvený, s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopentylskupinu, se například připravují z látky obecného vzorce II

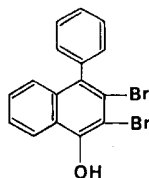


ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I a R^3 hydroxyskupinu, která se převede reakcí s 1 až 2 molekulovými thionylchloridu v prostředí inertního rozpouštědla typu chlorovaného alifatického uhlovodíku nebo aromatického uhlovodíku, například benzenu, na látku obecného vzorce III, ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I a R^3 atom chloru, která se kondenzuje s přebytkem příslušného alkoholu s uhlíkatým řetězcem přímým nebo rozvětveným, s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo cyklopentanolu; použitý alkohol slouží současně jako reakční prostředí. Reakční teplota se může pohybovat od 50 do 100 °C, reakční doba od 2 až do 8 hodin.

K esterifikaci látky obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I a R^3 hydroxyskupinu, lze použít i jiných metod, běžných i speciálních, například kyselé katalyzované esterifikace, popřípadě reakce v přítomnosti karbonyldiimidazolu nebo cyklohexylkarbodiimidu; tyto metody jsou však z ekonomického hlediska méně výhodné.

Výchozí látka obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí totéž co ve vzorci I a R^3 hydroxyskupinu, je látka známa a snadno získatelná podle výše citového čs. autorského osvědčení.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku a R^2 značí ethylskupinu, se výhodně připravuje z látky vzorce III



(III)

a to reakcí s 1 až 2 molekvivalenty ethylesteru kyseliny bromoctové, v prostředí ethanolu, v přítomnosti 1 až 2 molekvivalentů ethylátu sodného, při teplotě od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 8 hodin.

Získaná reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem, například po odfiltrování bromidu sodného se zahustí, odparek se rozpustí v chloroformu, zbaví se nezreagované výchozí látky vytřepáním s vodou a zahustí ke krystalizaci.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí atomy vodíku, se připravuje z látky vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku a R^2 značí ethylskupinu, hydrolýzou, za použití 5 až 10 % roztoku hydroxidu alkalického kovu, s výhodou hydroxidu sodného, v prostředí 40 až 50 % vodného ethanolu, při teplotě od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 8 hodin.

Získaná reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem, například po odfiltrování bromidu sodného se zahustí, odparek se rozpustí v chloroformu, zbaví se nezreagované výchozí látky vytřepáním s vodou a zahustí ke krystalizaci.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí atomy vodíku, se připravuje z látky vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku a R^2 značí ethylskupinu, hydrolýzou, za užití 5 až 10 % roztoku hydroxidu alkalického kovu, s výhodou hydroxidu sodného, v prostředí 40 až 50 % vodného ethanolu, při teplotě od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 8 hodin.

Reakční směs se po hydrolýze zpracuje obvyklým způsobem pro tento typ reakcí, například po okyselení kyselinou chlorovodíkovou (10 %) se vyloučená látka vyjme do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou a přečistí se krystalizací.

Látka vzorce III je snadno získatelná, například podle čs. autorského osvědčení číslo 204 211.

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

P ř í k l a d 1

Methylester kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové

K suspenzi 9,84 g (20 mmol) kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové v 50 ml benzenu se přidá 2,62 g (22 mmol) thionylchloridu a 0,1 ml dimethylformamidu a reakční směs se refluxuje 4 hodiny. Po oddestilování těkavých podílů ve vakuu vodní vývěvy se olejovitý odparek přelije 100 ml ethanolu a vzniklý roztok se refluxuje 4 hodiny a pak se nechá stát přes noc v lednici. Vyloučená látka se odsaje, promyje methanolem a překrystaluje v methanolu. Teplota tání 87 až 88 °C.

Obdobně se s použitím příslušných alkoholů připraví tyto sloučeniny:

isopropylester kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové, t. t. 87 až 89 °C (methanol);

butylester kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové, t. t. 85 až 87 °C (methanol);

cyklopentylester kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové, t. t. 76 až 78 °C (methanol).

P ř í k l a d 2

Etylester kyseliny 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové

K roztoku 151,1 g (0,4 mol) 4-fenyl-2,3-dibrom-alfa-naftolu v ethanolickém roztoku ethylátu sodného, připraveném rozpuštěním 10,1 g (0,44 mol) sodíku ve 1 400 ml ethanolu, se přidá 73,5 g (0,44 mol) bromoctanu ethylnatého a reakční směs se refluxuje 2 hodiny. Po odfiltrování bromidu sodného a oddestilování těkavých složek se vzniklý odparek rozpustí v chloroformu, vytřepe se stejným objemem vody a chloroformový podíl se zahustí ke krystalizaci. Surový produkt se překrystaluje ze směsi benzen-hexan (1:3), t. t. 79 až 81 °C.

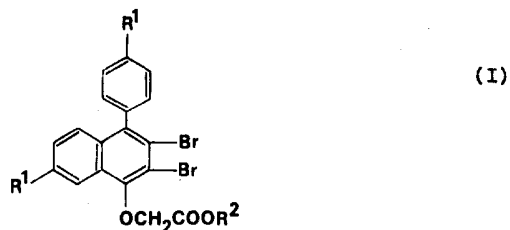
P ř í k l a d 3

Kyselina 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové

Suspenze 139 g (0,3 mol) ethylesteru kyseliny 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové v 1 600 ml vodně ethanolického roztoku (1:1) hydroxidu sodného (7,5 %) se míchá 1 hodinu při teplotě 20 až 25 °C a pak se refluxuje 2 hodiny. Reakční směs se po hydrolýze okyslí 10% kyselinou chlorovodíkovou a oddělená organická vrstva se vyjme do chloroformu, vytřepe se vodou a zahustí ke krystalizaci. Rekrystalizací surového produktu z chloroformu se získá čistá látka s teplotou tání 202 až 203 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty kyseliny 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo ethylskupinu a R^2 značí atom vodíku nebo uhlikatý řetězec, přímý nebo rozvětvený, s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo cyklopentylskupinu.

2. Etylester kyseliny 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové.
3. Kyselina 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctová.
4. Methylester kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové.
5. Isopropyl kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové.
6. Butylester kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové.
7. Cyklopentylester kyseliny 7-ethyl-4-(4'-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-naftyloxyoctové.