



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210880

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 19 10 79
(21) (PV 7114-79)

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/66//
A 61 K 31/40

(75)

Autor vynálezu

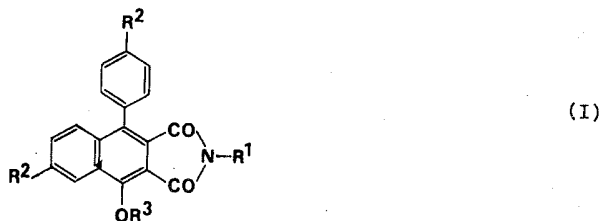
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., VANČUROVÁ IVA prom. chem.
a ROUBÍK JIŘÍ, PRAHA

(54) Substituované imidy kyselin 4-arylnaftalen-2,3-dikarboxylových

Vynález se týká nových substituovaných imidů kyselin 4-arylnaftalen-2,3-dikarboxylových, které při biologickém hodnocení na zvířatech s experimentálními nádory vykazaly antineoplastický účinek, projevující se zmenšením velikosti nádoru a prodloužením doby přežití zvířat. Příprava látek spočívá v kondensaci příslušných anhydridů kyselin 4-aryl-1-alkoxynaftalen-2,3-dikarboxylových s primárními aminy v rozmezí teplot od 50 °C až do teploty varu reakční směsi, nebo v reakci s formamidem, vedoucí ke vzniku příslušného nesubstituovaného imidu, který se dále alkyluje vhodnými alkylačními činidly, po předchozím převedení in situ na sůl s alkalickým kovem.

Předmětem vynálezu je látková ochrana 21 nových látek uvedeného typu.

Vynález se týká substituovaných imidů kyselin 4-arylnaftalen-2,3-dikarboxylových obecného vzorce I,



ve kterém R^1 značí atom vodíku, cyklohexylskupinu, ethoxykarbonylmethylskupinu nebo skupinu obecného vzorce II



ve kterém R^4 značí hydroxy- nebo methoxyskupinu vázanou v poloze 2,3 nebo 4, aminoskupinu vázanou v poloze 2 nebo 3,4-methylenedioxy skupinu, nebo seskupení obecného vzorce III,



ve kterém R^5 značí 3,4-dimethoxyfenyl- nebo N,N-dimethylaminoskupinu, nebo seskupení vzorce IV,



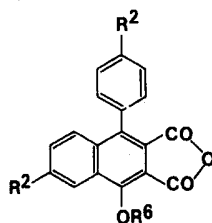
R^2 značí vodík nebo ethylskupinu a R^3 značí hydroxy-, methoxy- nebo ethoxyskupinu.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 a R^3 mají výše uvedený význam, vykazovaly při biologickém hodnocení na antineoplastický účinek u zvířat a experimentálními nádory zajímavé účinky, využitelné při chemoterapii zhoubných nádorových onemocnění a lze je tedy považovat za potenciální chemoterapeutika s využitím v humánní terapii. Pozitivní léčebné účinky vykazovaly látky vzorce I, ve výše uvedeném významu R^1 , R^2 a R^3 , při podání zvířatům, krysám nebo myším, hlavně při p. o. aplikaci v rozmezí dávek 100 až 200 mg/kg, při režimu dávkování lišícím se podle druhu použitého experimentálního nádoru a druhu zvířete.

Tak např. u nádoru Kr 2 a S 37 byly uvedené dávky aplikovány 8x a u nádoru Y, S 180 a HK jednorázově. Účinnost látek byly hodnoceny na základě jednak zmenšování velikosti nádoru, jednak prodloužení doby přežití proti kontrolní skupině zvířat neléčených. Veškeré sledované látky obecně vykazovaly vliv na přežití u krys s Yoshidovým ascitickým nádorem, projevující se prodloužením doby života zvířat o 10 až 20 %, a současně vliv na zmenšení velikosti nádoru u myši se sarkomem S 180, v průměru o 20 až 30 %, ve srovnání s kontrolní skupinou.

Poněkud menší účinky tohoto typu byly zjištěny u nádoru HK a Kr 2, kde se zmenšení velikosti nádoru pohybovalo mezi 10 až 15 %. Nejvýraznější účinek vykázal cyklohexylimid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, který v dávce 100 mg/kg, podané p. o. vykazoval statisticky významné zmenšení velikosti nádoru o 33 %. Stejný účinek u téhož nádoru vykázal 3-(N,N-dimethylamino)-2,2-dimethylpropylimid kyseliny 4-fenyl-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové v dávce 100 mg/kg. Podobně p-methoxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové vykázal významné prodloužení života zvířat s Yoshidovým ascitickým nádorem o 38 % v dávce 200 mg/kg p. o.

Imidy 4-arylnaftalen-2,3-dikarboxylových kyselin ve výše uvedeném významu R^1 , R^2 a R^3 se podle vynálezu připravují z látek obecného vzorce V,



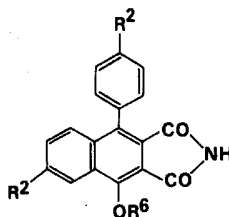
(V)

ve kterém R^2 značí atom vodíku nebo ethylskupinu a R^6 značí methoxy- nebo ethoxyskupinu, a to jednak kondenzací s vhodně substituovanými primárními aminy obecného vzorce VI,



(VI)

ve kterém R^7 značí cyklohexylskupinu, seskupení obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R^4 , seskupení obecného vzorce III, v němž R^5 značí 3,4-dimethoxyfenylskupinu nebo seskupení vzorce IV, přičemž se tyto látky použijí v množství 1 až 10 molekvivalentů, které slouží současně jako reakční prostředí, nebo v přítomnosti indifferetního aromatického rozpouštědla, výhodně v xylenu, v rozmezí teplot od 50 °C až do teploty varu reakční směsi, nebo kondenzací s přebytkem 10 až 50 molekvivalentů formamidu, který slouží za reakční prostředí při teplotách od 50 °C až do teploty varu reakční směsi, se převedou na látky obecného vzorce VII,



(VII)

ve kterém R^2 a R^6 mají výše uvedený význam, které se po převedení na alkalickou sůl sodnou nebo draselnou alkylují alkylačními činidly obecného vzorce VIII,



(VIII)

ve kterém X značí atom chloru nebo bromu a R^8 značí ethoxykarbonylmethylskupinu, seskupení obecného vzorce III, o výše uvedeném významu R^5 , nebo seskupení vzorce IV, v homogenním nebo v heterogenním prostředí, přičemž se látky obecného vzorce VIII, o výše uvedeném významu R^8 , použijí v množství 1 až 2 molekvivalentů a reakce se provádí v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

Reakční směsi po výše uvedených reakcích se zpracují obvyklým způsobem pro tento typ reakcí, např. po oddestilování těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy se surové odparky přečistí krystalizací nebo sloupcovou chromatografií, popř. kombinací obou metod. Průběh kondenzačních reakcí je v mnoha případech doprovázen dealkylací aromatického etheru v poloze 1 naftalenového skeletu, a v závislosti na bazicitě použitého aminu a charakteru látky obecného vzorce V, o výše uvedeném významu R^2 a R^6 , vede ke vzniku 1-hydroxyderivátů.

Látky obecného vzorce V o výše uvedeném významu R^2 a R^6 jsou látky známé a snadno připravitelné např. podle čs. AO č. 195 766.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 , R^2 a R^3 , vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezuje. V příkladech uvedené teploty tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

P ř í k l a d 1

Cyklohexylimid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové

7,2 g (23,2 mmol) anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové a 32,76 g (33 mmol) cyklohexylaminu se refluxuje v dusíkové atmosféře po dobu 7 hodin. Po ochlazení reakční směsi se oddestiluje přebytečný cyklohexylamin ve vakuu vodní vývěvy a odparek se přečistí krystalizací ze směsi benzenmethanol (1:3). Rekrystalizací z téže směsi se získá látka s teplotou tání 172 až 175 °C.

Analogickým postupem za použití anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxy (resp. ethoxy) naftalen-2,3-dikarboxylové se získá: cyklohexylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové s t. t. 177 až 183 °C (benzen-aceton).

P ř í k l a d 2

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

Roztok 36,0 g (0,1 mol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové ve 200 ml formamidu se refluxuje 5 hodin a reakční směs se po ochlazení rozmíchá v 1 l vody, vyloučená sraženina se odsaje a po promytí vodou a vysušení se překrystalizuje ze směsi methanol-benzen (8:1). Získá se látka s t. t. 188 až 190 °C.

Analogickým způsobem se připraví:

Imid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 169 až 170 °C (benzen).

Imid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 248 až 250 °C (benzen).

Imid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 240 až 241 °C (benzen - methanol).

P ř í k l a d 3

3-(N,N-dimethylamino)-2,2-dimethylpropylimid kyseliny 4-fenyl-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové

Směs 3,0 g (10 mmol) anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové v 10 ml N,N,2,2-tetramethylpropan-1,3-diaminu se refluxuje po dobu 3 hodin a po ochlazení se ztuhlá reakční směs rozmíchá s hexanem a vyloučený produkt se odsaje a překrystalizuje z benzenu. Rekrystalizací z téhož rozpouštědla se získá látka s t. t. 144 až 145 °C.

Analogickým postupem se připraví:

2-(3,4-Dimethoxyfenyl)ethylimid kyseliny 4-fenyl-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 178 až 180 °C (chloroform-benzen).

2-(3,4-Dimethoxyfenyl)ethylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 148 až 149 °C (benzen).

P ř í k l a d 4

2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové

K roztoku 10 g (27,8 mmol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové v 50 ml xylenu se přidá 11,0 g (61 mmol) 3,4-dimethoxyfenyl)ethylaminu a reakční směs se refluxuje 3 h a po ochlazení se rozmíchá v benzenu. Vyloučený produkt se odsaje, vysuší a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi benzen-chloroform (1:1) jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce se překrystalují ze směsi chloroform-ethanol (1:1) a získá se látka s t. t. 144 až 146 °C.

Analogickým postupem se za použití anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové připraví 3,4-methylendioxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 204 až 205 °C (chloroform-aceton) (1:1).

P ř í k l a d 5

4-Methoxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové

Roztok 12,1 g (40 mmol) anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové a 12,3 g (100 mmol) p-anisidinu ve 100 ml xylenu se refluxuje po dobu 7 hodin. Látka vyloučená po ochlazení se odsaje a překrystalizuje z chloroformu a získá se produkt s t. t. 203 až 205 °C.

Analogickým postupem se připraví:

2-Methoxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 183 až 185 °C (methanol).

3-Methoxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 167 až 168 °C (chloroform-methanol).

P ř í k l a d 6

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

Roztok 11,2 g (30 mmol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové a 7,63 g (70 mmol) a-aminofenolu se refluxuje v 50 ml xylenu po dobu 6 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se odfiltruje vyloučená látka a po vysušení se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití chloroformu jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce se překrystalizují z tetrachlormethanu a získá se látka s t. t. 175 až 176 °C.

Analogickým postupem byl připraven:

4-Hydroxyfenylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 210 až 211 °C (chloroform-methanol).

2-Aminofenylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 206 až 207 °C (chloroform-ethanol).

Za použití anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové byly připraveny:

2-Hydroxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 257 až 259 °C (chloroform-hexan).

2-Aminofenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, t. t. 240 až 241 °C (chloroform-hexan).

Příklad 7

2-(N,N-dimethylamino)ethylimid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové

Směs 3,17 g (10 mmol) imidu kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové, 4,25 g (25 mmol) 2-(N,N-diethylamino)ethylchloridu hydrochloridu a 3,3 g (60 mmol) hydroxidu draselného se refluxuje ve směsi 20 ml vody a 45 ml toluenu po dobu 8 hodin. Po reakci se toluenová vrstva oddělí, vyextrahuje se 10% roztokem hydroxidu draselného, vysuší se síranem sodným a po oddestilování rozpouštědla se odparek překrystalizuje ze směsi chloroformhexan (1:5) a získá se látka s t. t. 210 až 213 °C.

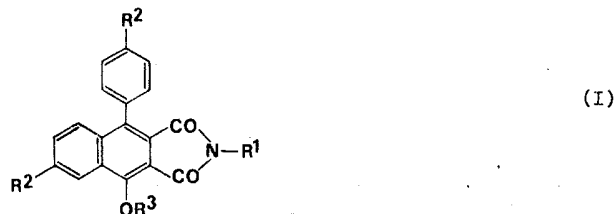
Příklad 8

Ethoxykarbonylmethylimid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové

K roztoku ethylátu sodného získaného z 50 ml ethanolu a 0,69 g (30 mmol) sodíku se přidá 6,34 g (20 mmol) imidu kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové a reakční směs se míchá po dobu 10 minut, načež se přidá 5,0 g (30 mmol) bromoctanu ethylnatého a reakční směs se refluxuje 12 hodin. Po zahustění do sucha se odparek rozmíchá ve vodě, okyselí se kyselinou chlorovodíkovou a látka se vyjme do chloroformu. Chloroformový podíl se po vysušení a oddestilování rozpouštědla přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití benzenu jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce se překrystalují ze směsi benzen-ethanol (1:1) a získá se látka s t. t. 147 až 148 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Substituované imidy kyselin 4-arylnaftalen-2,3-dikarboxylových obecného vzorce I,



ve kterém R^1 značí atom vodíku, cyklohexylskupinu, ethoxykarbonylmethylskupinu nebo skupinu obecného vzorce II,



ve kterém R^4 značí hydroxy- nebo methoxy skupinu vázanou v poloze 2, 3 nebo 4, aminoskupinu vázanou v poloze 2 nebo 3, 4-methyldioxy skupinu, nebo seskupení obecného vzorce III,



ve kterém R^5 značí 3,4-dimethoxyfenyl- nebo N,N-dimethylaminoskupinu, nebo seskupení vzorce IV,



R^2 značí atom vodíku nebo ethylskupinu a R^3 hydroxymethoxy- nebo ethoxyskupinu.

2. Cyklohexylimid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
3. Cyklohexylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
4. Imid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
5. Imid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
6. Imid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
7. Imid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
8. 3-(N,N-Dimethylamino)-2,2-dimethylpropylimid kyseliny 4-fenyl-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
9. 2-(3,4-Dimethoxyfenyl)ethylimid kyseliny 4-fenyl-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
10. 2-(3,4-Dimethoxyfenyl)ethylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
11. 2-(3,4-Dimethoxyfenyl)ethylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-hydroxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
12. 3,4-Methylendioxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
13. 4-Methoxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen -2,3-dikarboxylové.
14. 2-Methoxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
15. 3-Methoxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
16. 3-Hydroxyfenylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
17. 4-Hydroxyfenylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
18. 2-Aminofenylimid kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
19. 2-Hydroxyfenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
20. 2-Aminofenylimid kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
21. 2-(N,N-Diethylamino)ethylimid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.
22. Ethoxykarbonylmethylimid kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové.