

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

203291
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 04 07 78
(21) (PV 4445-78)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 59/66 //
A 61 K 31/22

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 12 82

[75]

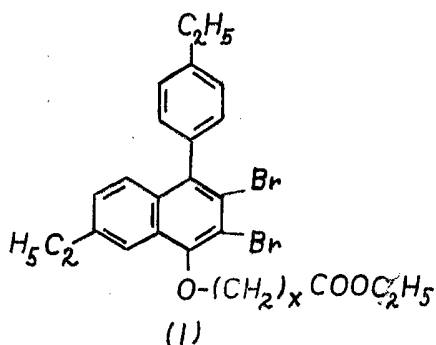
Autor vynálezu

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

(54) Ethylestery kyselin ω -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]-
alkankarboxylových

1

Vynález se týká ethylesterů kyselin ω -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]alkankarboxylových obecného vzorce I



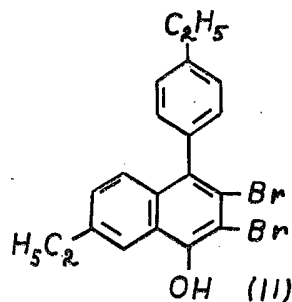
ve kterém x má hodnotu 1, 3, 4 a 5.

Látky obecného vzorce I vykazaly při biologickém hodnocení na zvířatech s experimentálními nádory antineoplastický účinek a jsou tedy potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Tak například ethylester kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxyctové v dávce 50 mg/kg/den, podané p. o. myším kmene H kontinuálně po dobu 12 dnů, zmenšil statisticky významně velikost nádoru u léčených zvířat se sarkomem S 180 o 35 % ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat ne-

2

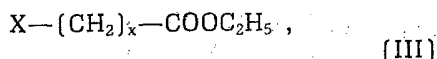
léčených. V dávce 100 mg/kg/den, podané za výše uvedených podmínek, statisticky významně snížil velikost nádoru u sarkomu S 37 o 31 % při současném prodloužení doby života o 27 % a prodloužil dobu přežití u zvířat s Yoshidovým ascitickým nádorem Y o 39 %. Podobně ethylester kyseliny ϵ -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]kapronové v dávce 200 mg/kg/den, podané za výše uvedených podmínek, prodloužil statisticky signifikantně přežití zvířat s adenokarcinomem mléčné žlázy HK o 36 %.

Látky obecného vzorce I se připravují z látky vzorce II



reakcí s 1 až 2 molekvivalenty ethylesteru

kyseliny ω -halogenalkankarboxylové obecného vzorce III



ve kterém X značí atom chloru nebo bromu a x má výše uvedený význam, za použití 1 až 2 molekvivalentů ethylátu sodného v prostředí ethanolu, při teplotě od 20 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 8 hodin.

Získané reakční směsi se zpracují obvyklým způsobem, například zahuštěním po odfiltrování halogenidu sodného, rozpuštěním odparku v chloroformu nebo v aromatickém rozpouštědle, například v benzenu nebo toluenu, odstraněním nezreagované výchozí látky vytřepáním s vodou a zahuštěním ke krystalizaci; v případě kapalných látek lze použít přečištění chromatografií na sloupci vhodného adsorbentu.

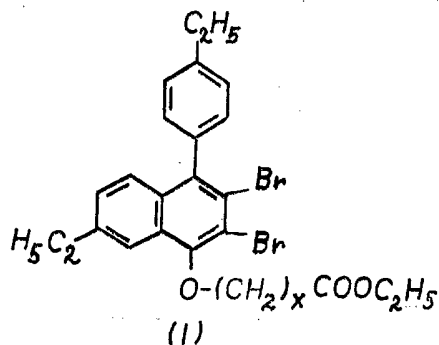
Výchozí látka vzorce II je snadno získatelná, například podle čs. autorského osvědčení č. 203 290.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I vyplývají z následujících příkladů provedení; uvedené teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány; indexy lomu se vztahují na látky bezvodé.

Příklad 1

Ethylester kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxyoctové

K roztoku 21,7 g (50 mmol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom- α -naftolu v ethanolicím roztoku ethylátu sodného, připrave-



1. Ethylestery kyselin ω -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]alkankarboxylových obecného vzorce I

ném rozpuštěním 1,38 g (60 mmol) sodíku v 300 ml ethanolu, se přidá 10,0 g (60 mmol) bromoctanu ethylnatého a reakční směs se refluxuje 2 hodiny. Po odfiltrování bromidu sodného a oddestilování těkavých složek se odparek rozpustí v chloroformu, vytřepe se stejným objemem vody a chloroformový podíl se zahustí ke krystalizaci. Rekrystalizací surového produktu z n-hexanu se získá produkt t. t. 87 až 88 °C.

Obdobným způsobem, za použití γ -brommáseľnanu ethylnatého, se získá ethylester kyseliny γ -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]máseľné t. t. 79 až 81 °C (n-hexan).

Příklad 2

Ethylester kyseliny δ -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]valerové

K roztoku 4,34 g (10 mmol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom- α -naftolu v ethanolicím roztoku ethylátu sodného, připraveném rozpuštěním 0,25 g (11 mmol) sodíku v 60 ml ethanolu, se přidá 2,3 g (11 mmol) δ -bromvaleranu ethylnatého a reakce i zpracování reakční směsi se provede za podmínek uvedených v příkladu 1. Surový olejovitý produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy cyklohexan-benzen (10:1). Spojené jednotlivé frakce se vysuší při 80 °C/26,7 Pa;

$$[n]_D^{20} = 1,5769.$$

Analogickým postupem, za použití ϵ -bromkapronanu ethylnatého, se připraví ethylester kyseliny ϵ -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]kapronové;

$$[n]_D^{20} = 1,5958.$$

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

ve kterém x má hodnotu 1, 3, 4 a 5.

2. Ethylester kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxyoctové.

3. Ethylester kyseliny γ -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]máseľné.

4. Ethylester kyseliny δ -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]valerové.

5. Ethylester kyseliny ϵ -[7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibromnaftyloxy]kapronové.