



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231207

(11)

(81)

(22) Přihlášeno 29 07 81
(21) (PV 5776-81)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 97/10
C 07 C 97/10,
49/597, 49/617
//A 61 K 31/14

(40) Zveřejněno 15 02 84

(45) Vydáno 15 06 86

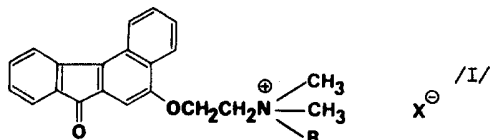
(75)

Autor vynálezu

VANČUROVÁ IVA prom. chem., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
MĚLKA MILAN MUDr. RNDr., HRADEC KRÁLOVÉ

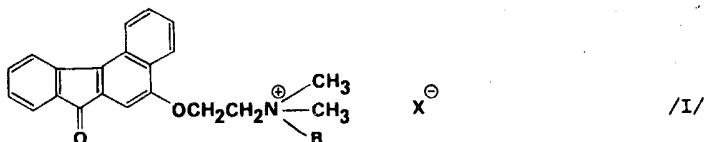
(54) Kvarterní soli 5-/2-(N,N-dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu

Předmětem vynálezu jsou kvarterní soli
obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkylovou skupinu s rovně
probíhající řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku
nebo allylovou, propargylovou nebo benzy-
lovou skupinu a X značí anion chloru, bro-
mu nebo jodu a způsob jejich výroby, spo-
čívající v kvarternisaci 5-/2-(N,N-dimethyl-
amino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu
působením alkyl-alkenyl-, nebo benzylhalogeni-
dů v prostředí ethanolu. Kvarterní soli
vykazují inhibiční účinek na proteosyntesu
nádorových buněk.

Vynález se týká kvarterních solí 5-/2-(N,N-dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu obecného vzorce I,



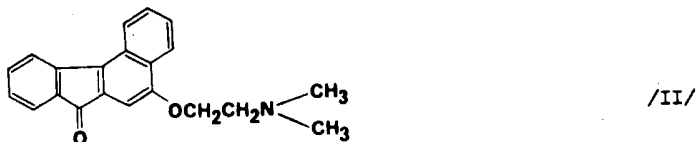
ve kterém R značí alkylovou skupinu s rovně probíhající řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku nebo allylovou, propargylovou nebo benzylovou skupinu a X značí anion chloru, bromu nebo jodu, jakož i způsobu výroby uvedených látek.

Je známo, že deriváty 7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu jsou nositeli různých farmakologických aktivit, v závislosti na poloze substituce benzo/c/fluorenového skeletu a druhu substituce. (Viz např. AO č. 212 669). Za zvlášť významnou vlastnost se považuje protinádorový účinek, prokázaný u zvířat s experimentálními nádory a leukemiemi. Tyto efekty vynikají zvláště u 5-/2-(N,N-dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenhydrochloridu, pracovního označení Benfluron. Bližší podrobnosti o biologických účincích jsou uvedeny v čl. autorském osvědčení č. 212669.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R a X mají výše uvedený význam, jsou kvarterními solemi preparátu Benfluron. Tyto látky vykazaly v pokusech in vitro, zaměřených na sledování ovlivnění proteosynthesy pomocí inhibice inkorporace značených aminokyselin do buněk Yoshidova ascitického nádoru, inhibiční účinek na proteosynthesu nádorových buněk, který je dokumentován hodnotou IC_{50} (koncentrace látky snižující počáteční rychlost inkorporace substrátu na 50 % počáteční rychlosti neovlivněných kontrolních vzorků) pro některé z vybraných látek:

2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethylamoniumjodid, $IC_{50} > 10^{-4}$ mol/l,
 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyldimethylallylamoniumbromid, $IC_{50} = 4,5 \cdot 10^{-5}$ mol/l a
 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyldimethylloktylamoniumbromid, $IC_{50} = 2,0 \cdot 10^{-4}$ mol/l.
 Při hodnocení in vivo u zvířat s experimentálními nádory byl v závislosti na použitých dávkách a režimu dávkování nalezen inhibiční účinek na růst nádorů HK, Sa 37 a Kr 2 v průměru o 10 až 20 %. Při hodnocení antibakteriální účinnosti in vitro vykázal 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyldimethylallylamoniumbromid antibakteriální účinek na Streptococcus beta haemolyticus a Staphylococcus pyogenes aureus v minimální inhibiční koncentraci 6,2 µg/ml v živném mediu.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R a X se podle vynálezu připravují z látky vzorce II



reakcí s 1-2 molekvivalenty halogensloučeniny obecného vzorce III,

XR

/III/

ve kterém R značí výše uvedený význam a X značí atom chloru, bromu nebo jodu, v inertním prostředí, výhodně v ethanolu v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

Látka obecného vzorce II se připravuje podle čl. autorského osvědčení č. 212 669.

Reakční směsi se po ukončení reakce zpracovávají obligátními způsoby pro tyto typy reakcí; např. po ochlazení reakční směsi se vyloučené látky odsají a přečistí krystalizací, nebo se reakční směsi zahustí do sucha a surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R a X, vyplnou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezuji.

P ř í k l a d 1

2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethylamoniumjodid

K roztoku 159 mg (0,5 mmol) 5-/2-(dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu ve 2 ml ethanolu se přidá 70,5 mg (0,5 mmol) methyljodidu a ponechá se při 20 až 25 °C stát 24 hodin. Během reakční doby se vyloučí sraženina, která se odsaje. Po překrystalisování z methanolu se získá látka o teplotě tání 255 až 257 °C.

Analogickým postupem byly připraveny:

2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethylpropargylamoniumbromid, t.t. 175 až 177 °C /chloroform-hexan/a

2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethylallylamoniumbromid, t.t. 225 až 227 °C /chloroform-ethanol/.

P ř í k l a d 2

2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethyloktylamoniumbromid

K roztoku 159 mg (0,5 mmol) 5-/2-(dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu ve 2 ml ethanolu se přidá 193 mg (1 mmol) N-oktylbromidu a reakční směs se refluxuje 8 hodin. Po ukončení reakce se reakční směs odpaří do sucha, odparek rozpustí v chloroformu a přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Spojením jednotných frakcí a krystalizací ze směsi benzen-hexan se získá látka o teplotě tání 201 až 203 °C.

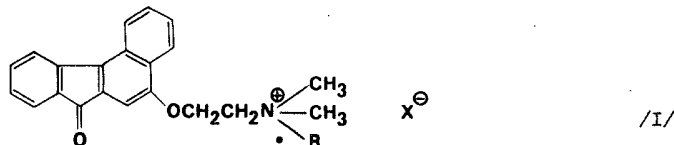
Analogickým postupem byly připraveny:

2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethylpropylamoniumbromid, t.t. 251 až 253 °C /ethanol/ a

2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethylbenzylamoniumchlorid, t.t. 147 až 149 °C /ethanol-benzen/.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Kvarterní soli 5-/2-(N,N-dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu obecného vzorce I,



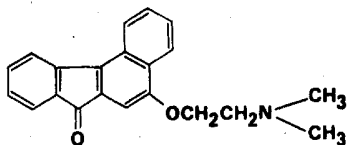
ve kterém R značí alkylovou skupinu s rovně probíhající řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku nebo allylovou, propargylovou nebo benzylovou skupinu a X značí anion chloru, bromu nebo jodu.

2. 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethylamoniumjodid.

3. 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethyltrimethylpropargylamoniumbromid.

4. 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethylidimethylallylamoniumbromid.
5. 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethylidimethyloktylamoniumbromid.
6. 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethylidimethylpropylamoniumbromid.
7. 2-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl)oxy/-ethylidimethylbenzylamoniumchlorid.

8. Způsob výroby kvarterních solí obecného vzorce I podle bodu 1, vzorce II vyznačující se tím, že se látka



/II/

nechá reagovat s látkami obecného vzorce III,

XR

/III/

ve kterém R má výše uvedený význam a X značí atom chloru, bromu nebo jodu, v inertním prostředí, výhodně v ethanolu, v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.