



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204211

(11) (B1)

/22/ Přihlášeno 24 03 78
/21/ /PV 1909-78/

(51) Int. Cl.³
C 07 C 39/17

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 11 82

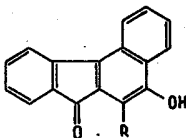
(75)

Autor vynálezu

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

(54) Deriváty 7-oxo-7H-benzo[c]fluorenu

Vynález se týká derivátů 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I,

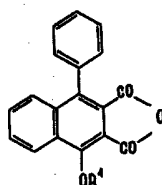


(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu karboxylovou, jakož i způsobu výroby uvedených látek.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, vykazaly při biologickém hodnocení na zvířatech s transplantovanými nádory antineoplastický účinek a jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Např. 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren-6-karboxylová kyselina, podávaná s. c. myším, v dávce 100 mg/kg, kontinuálně po dobu 10 dní, významně prodlužovala dobu života léčených zvířat se serkomem S 180 a S 37, ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat neléčených. Mimoto jsou látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, cennými meziprodukty pro syntézu dalších farmakologicky účinných látek, zvláště látek s protivirovým a interferon generujícím účinkem.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu karboxylovou, se podle vynálezu připravuje z látek obecného vzorce II,



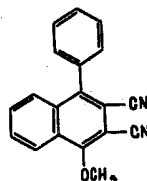
(II)

ve kterém R^1 značí methyl- nebo ethylskupinu, intramolekulární cyklizací, za užití 1 až 2 molekvivalentů bezvodého chloridu hlinitého v prostředí inertního rozpouštědla, výhodně dichlorethanu, při teplotě od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

Reakční směs po cyklizaci se zpracuje obvyklým způsobem pro tento typ reakcí a surový produkt se přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsí rozpouštědel.

K intramolekulární cyklizaci látek vzorce II, o výše uvedeném významu R^1 lze použít i jiných kyselé reagujících katalyzátorů, jako kyseliny sírové, polyfosforečné, chloridu cínititého, titaničititého nebo bortrifluoretherátu, ve vhodném prostředí a za vhodně zvolených reakčních podmínek. Tyto způsoby jsou však z ekonomického hlediska méně výhodné.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, se podle vynálezu připravuje z látky vzorce III,



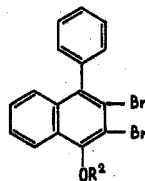
(III)

působením kyseliny sírové v prostředí kyseliny octové, při teplotách od 100 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 10 hodin.

Reakční směs po reakci se nalije do vody a vyloučený organický podíl se odsaje a přečistí krystalizací nebo sloupcovou chromatografií na vhodném adsorbentu.

Vznik látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, z látky vzorce III, spočívá v intramolekulární cyklizaci přechodně vzniklé monokarboxylové kyseliny, působením kyseliny sírové.

Látky obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R^1 , a látka vzorce III, se připravují sledem reakcí, za užití kyseliny gama,gama-difenyl-alfa,beta-dibromisokrotonové, jako výchozí látky. Kyselina gama,gama-difenyl-alfa,beta-dibromisokrotonová je látka známá a snadno připravitelná, např. podle Semonského M. a spol.: Collection Czech. Chem. Commun. 40, 2869 (1975). Cyklizací chloridu kyseliny gama,gama-difenyl-alfa,beta-dibromisokrotonové, připraveného metodami pro přípravu chloridů karboxylových kyselin, působením 1 až 3 molekvivalentů Lewisových kyselin, výhodně chloridu zinečnatého nebo jeho směsi s 10 až 50 % hmotnostními kyslíčnami fosforečného v tavenině, při teplotě 20 až 100 °C, po dobu 1 až 8 hodin, se připraví látka obecného vzorce IV, ve kterém R^2 značí atom vodíku,



(IV)

která methylací, působením 1 až 2 molekvivalentů methylačního činidla, v prostředí inertního rozpouštědla nebo vody, za přítomnosti látek vázajících vznikající kyselinu, při teplotě 20 až 100 °C, poskytne látku vzorce IV, ve kterém R^2 značí methylskupinu, která se nitriluje reakcí s 1 až 5 molekvivalenty kyanidu měďného v prostředí tetramethylmočoviny, při teplotě od 60 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 8 hodin, a poskytne látku vzorce III, která reakcí s kyselinou sírovou v prostředí kyseliny octové, při tep-

lotě od 100 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 2 až 16 hodin, poskytne látku obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí methylskupinu.

Látka obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí ethylskupinu, se připraví z látky obecného vzorce III působením 5 až 30 molekvivalentů hydroxidu draselného v prostředí ethanolu s 5 až 50 % objemovými vody, při teplotě varu reakční směsi, po dobu 2 až 8 hodin.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, a o přípravě látek vzorce II, o výše uvedeném významu R^1 , látky vzorce III a látek obecného vzorce IV, o výše uvedeném významu R^2 , vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezují. V příkladech provedení uvedené teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány; hodnoty teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

4-fenyl-2,3-dibrom-alfa-naftol

K suspenzi 396 g (1 mol) kyseliny gama,gama-difenyl-alfa,beta-dibromisokrotonové v 1200 ml tetrachlormethanu se přikape 131 g (1,1 mol) thionylchloridu a 0,1 ml dimethylformamidu a reakční směs se refluxuje za vyloučení vzdušné vlhkosti po dobu 2,5 hodiny. Po oddestilování těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy se k odparku chloridu kyseliny gama,gama-difenyl-alfa,beta-dibromisokrotonové přidá 204 g (1,5 mol) bezvodého chloridu zinečnatého a 20,4 g kysličníku fosforečného a směs se zahřívá, za míchání, na 80 °C po dobu 2 hodin. Získaná tavenina se po ochlazení na teplotu 20 až 25 °C rozloží vodou a organické látky se vyjmou do chloroformu. Po zahuštění se vyloučený surový produkt přečistí krystalizací ze směsi chloroform-methanol (1:5) a získá se látka o t. t. 136-138 °C.

P ř í k l a d 2

4-fenyl-2,3-dibrom-1-methoxynaftalen

V roztoku 55 g (1,37 mol) hydroxidu sodného v 700 ml vody se rozpustí 378 g (1 mol) 4-fenyl-2,3-dibrom-alfa-naftolu, přidá se 139 g (1,1 mol) dimethylsulfátu a reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení se reakční směs vyextrahuje chloroformem, chloroformový podíl se vysuší a zahustí ke krystalizaci. Surový produkt se překrystaluje ze směsi chloroform-methanol (1:5) a získá se látka o t. t. 99-102 °C.

P ř í k l a d 3

4-fenyl-2,3-dikyan-1-methoxynaftalen

K suspenzi 56,2 g (0,62 mol) kyanidu měďného v 300 ml tetramethylmočoviny se za míchání přidá 78,4 g (0,2 mol) 4-fenyl-2,3-dibrom-1-methoxynaftalenu a reakční směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu 150 až 160 °C. Po oddestilování tetramethylmočoviny ve vakuu vodní vývěvy se destilační zbytek rozmíchá v 1000 ml směsi benzenu s 10 % objemovými methanolu. Po odfiltrování anorganických podílů se filtrát zahustí na cca 1/5 původního objemu a po naředění 200 ml methanolu se ponechá krystalovat při teplotě 5 °C. Krystalizací surového produktu ze směsi chloroform-methanol (1:5) se získá látka o t. t. 197-198 °C.

P ř í k l a d 4

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

K suspenzi 20,0 g (0,07 mol) 4-fenyl-2,3-dikyan-1-methoxynaftalenu v 600 ml kyseliny octové a 300 ml vody se za míchání přikape 340 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se refluxuje 10 hodin při teplotě 150 až 160 °C. Po ochlazení a naředění reakční směsi 3 l vody se vyloučená organická látka odsaje a po promytí vodou se vysuší. Surový produkt se

čistí chromatografií na sloupci silikagelu za užití tetrachlormethanu jako elučního činidla. Krystalizací spojených jednotných frakcí ze směsi chloroform-methanol (1:2) se získá látka o t. t. 202 až 204 °C.

Příklad 5

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

K suspenzi 5,7 g (0,02 mol) 4-fenyl-2,3-dikyan-1-methoxynaftalenu v 570 ml ethanolu se přidá roztok 28,0 g (0,5 mol) hydroxidu draselného v 57 ml vody a reakční směs se refluxuje 3 hodiny. Po oddestilování ethanolu se zbytek rozpustí za horka v 1 l vody, roztok se zfiltruje a filtrát se okyslí koncentrovanou kyselinou solnou na pH 2. Vyloučený produkt se odsaje a vysuší. Chromatografií surového produktu na sloupci silikagelu za užití benzenu jako elučního činidla se oddělí požadovaná látka, která krystalizací ze směsi chloroform-methanol (1:3) vykazuje t. t. 198-201 °C.

Příklad 6

5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren

K suspenzi 20,0 g (0,07 mol) 4-fenyl-2,3-dikyan-1-methoxynaftalenu v 670 ml kyseliny octové a 200 ml vody se přikape, za míchání, 600 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se refluxuje 5 hodin. Po ochlazení směsi a jejím naředění 3 l vody se vyloučená sraženina odsaje a po promytí vodou vysuší. Krystalizací surového produktu ze směsi chloroform-methanol (1:1) se získá produkt o t. t. 255-257 °C.

Příklad 7

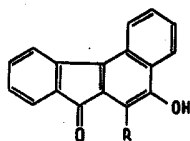
5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren-6-karboxylová kyselina

K suspenzi 9,0 g (0,028 mol) anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové v 250 ml dichlorethanu se přidá při teplotě 20 až 25 °C 7,5 g (0,056 mol) bezvodého chloridu hlinitého a reakční směs se refluxuje 4 hodiny, pak se ochladí a rozloží nalitím do směsi 400 ml vody a 100 ml koncentrované kyseliny solné. Vyloučený surový produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší. Krystalizací surového produktu ze směsi chloroform-ethanol (1:1) se získá látka o t. t. 286-289 °C.

Stejný produkt se získá za užití anhydridu kyseliny 4-fenyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové jako výchozí látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I,



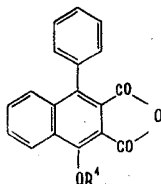
(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu karboxylovou.

2. 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.

3. 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren-6-karboxylová kyselina.

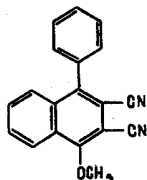
4. Způsob výroby látek obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu karboxylovou, vyznačující se tím, že se intramolekulárně cyklizují látky obecného vzorce II,



(II)

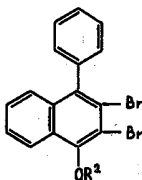
ve kterém R^1 značí methyl- nebo ethylskupinu, působením 1 až 2 molekvivalentů bezvodého chloridu hlinitého v prostředí inertního rozpouštědla, výhodně dichlorethanu, při teplotě od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

5. Způsob výroby látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, vyznačující se tím, že se působí na látku vzorce III, kyselinou sírovou v prostředí kyseliny octové, při teplotách od 100 °C až do teploty varu reakční směsi.



(III)

6. Způsob výroby látky vzorce II, ve kterém R^1 značí methylskupinu, vyznačující se tím, že se kyselina gama,gama-difenyl-alfa,beta-dibromisokrotonová po převedení na chlorid cyklizuje působením 1 až 3 molekvivalentů Lewisových kyselin, výhodně za užití chloridu zinečnatého nebo jeho směsi s 10 až 50 % hmot. kysličníku fosforečného, v tavenině, při teplotě 20 až 100 °C, na látku obecného vzorce IV,



(IV)

ve kterém R^2 značí atom vodíku, která působením 1 až 2 molekvivalentů methylačního činidla, při teplotě 20 až 100 °C, poskytne látku vzorce IV, ve kterém R^2 značí methylskupinu, a ta se nitriluje působením kyanidu měďného (1 až 5 molekvivalentů), v prostředí tetramethylmočoviny, při teplotě od 60 °C až do teploty varu reakční směsi, na látku vzorce III, která se podrobí reakci s kyselinou sírovou v prostředí kyseliny octové, v rozmezí teplot od 100 °C až do teploty varu reakční směsi.

7. Způsob výroby látky obecného vzorce II, ve kterém R^1 značí ethylskupinu, vyznačující se tím, že se působí na látku vzorce III, připravenou podle bodu 6, 5 až 30 molekvivalenty hydroxidu draselného v prostředí ethanolu s 5 až 50 % objemovými vody, při teplotě varu reakční směsi.