



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 298

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 07 06 79
(21) PV 3932-79

(51) Int. Cl.³ C 07 C 45/727

14/11 (C 07 C 49/727

49/755)

(40) Zveřejněno 26 03 82
(45) Vydáno 15 07 84

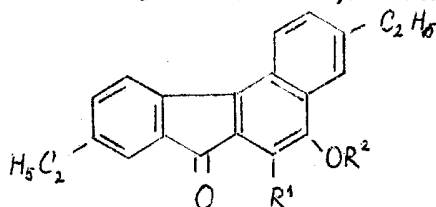
(75)

Autor vynálezu KHEPĚLKA JIŘÍ ing. CSc.,
SMEJKAL FRANTIŠEK RNDr. CSc.,
ROUBÍK JIŘÍ,
SEMONSKÝ MIROSLAV doc.dr.ing.DrSc., PRAHA

(54) Deriváty 3,9-diethyl-7-oxo-7H-benzo(o)-fluorenu

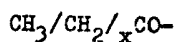
1

Vynález se týká derivátů 3,9-diethyl-7-oxo-7H-benzo(o)-fluorenu obecného vzorce I.



(I)

ve kterém buď R^1 značí atom vodíku a R^2 představuje alkanoylový zbytek monokarboxylové kyseliny obecného vzorce II.



(II)

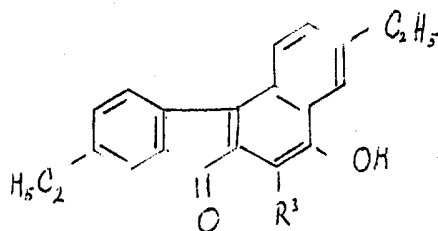
ve kterém x nabývá hodnot 0, 3 nebo 14,
nebo skupinu dichloracetylovou,
nebo R^2 značí atom vodíku a R^1 značí acetyl skupinu nebo seskupení ethoxykarbonylové
nebo beta-piperidinoethoxykarbonylové.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , vykazaly při biologickém hodnocení in vivo protivirový účinek a schopnost indukovat serový interferon. Látky byly aplikovány ve formě roztoku nebo mikrosuspense ve fyziologickém roztoku s obsahem

tweenu 80, myším samičím SPF /Velaz/ buď p.o. pomocí sondy jednorázově v dávce 250 mg/kg, 24 hodin před infekcí, nebo s.o. do hřbetu v dávce 4 x 50 mg/kg, 28, 22 a 2 hodiny před infekcí a 2 hodiny po infekci. Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , byly hodnoceny, za použití standardních metodik, proti virovým kmenům, a vykazovaly výrazný protivirový účinek, speciálně proti viru vakcinie a viru chřipky (A_2 Singapore). Při s.o. aplikaci byl proti viru vakcinie nejúčinnější 3,9-diethyl-5-acetoxy-7-oxo-7H-benzo(o)fluoren, který potlačoval 5. den a 6. den po infekci ze 40 % vakcinální léze, ve vztahu k neléčené kontrole. Při p.o. aplikaci vykazovaly výrazný účinek látky 3,9-diethyl-5-pentanoyloxy-7-oxo-7H-benzo(o)fluoren a ethylester kyseliny 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(o)-fluoren-6-karboxylové, které inhibovaly vakcinální leze 5. den po infekci v průměru o 40 % a 6. den o 30 %. Ostatní látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , vykazovaly inhibiční účinek, pohybující se v rozmezí 10 až 20 % 5. den po infekci.

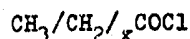
Při hodnocení účinku proti viru chřipky, na základě prodloužení průměrného počtu dní přežívání myši, ve vztahu k neléčené kontrole, vykázal 3,9-diethyl-5-palmitoyloxy-7-oxo-7H-benzo(o)fluoren, res. 3,9-diethyl-5-acetoxy-7-oxo-7H-benzo(o)-fluoren, při s.o. aplikaci prodloužení průměrných dnů přežití o 27 %, resp. o 20 %.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku a R^2 značí acetyl-, pentanoyl-, nebo palmitoyl- skupinu, se podle vynálezu připravují z látky obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R^3 značí atom vodíku, acylací fenolické hydroxylové skupiny 1 až 2 molekulovými ekvivalenty chloridu monokarboxylových kyselin obecného vzorce IV,



(IV)

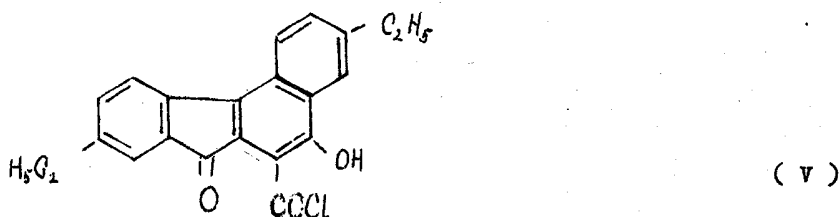
ve kterém x značí 0, 3 nebo 14,

nebo 1 až 2 molekulovými ekvivalenty chloridu kyseliny dichlorotové, v prostředí inertního rozpouštědla, výhodně chloroformu, v přítomnosti látek vztahujících vznikající chlorovodík, výhodně v přítomnosti pyridinu, v rozmezí teplot od 0 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 10 hodin.

Reakční směs po acylaci se zpracovává obvyklým postupem pro tento typ reakcí a surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií nebo krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, popř. za použití obou metod.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí atom vodíku a R^1 značí skupinu ethoxykarbonylovou nebo beta-piperidinethoxykarbonylovou, se podle vynálezu připravují

z látky obecného vzorce III, ve kterém R^3 značí skupinu karboxylovou, která se převede reakcí s thionylchloridem na látku vzorce V.



která se ponechá reagovat s přebytkem ethanolu, který slouží současně za reakční prostředí, nebo s 2 až 5 molekvivalenty, beta-piperidinoethylalkoholu, při teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 8 hodin.

Reakční směs po reakci se zpracuje obvyklým postupem pro tento typ reakcí.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí atom vodíku a R^1 značí acetylskupinu, se podle vynálezu připravuje z látky obecného vzorce III, ve kterém R^3 značí atom vodíku. Friedel-Craftsovu reakcí, za použití acetylchloridu jako druhé reakční komponenty, katalysovanou bezvodým chloridem hlinitým, v prostředí inertního rozpouštědla, výhodně dichlorethanu, při teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 4 hodiny.

Reakční směs po Friedel-Craftsově reakci se zpracuje obvyklým postupem pro tento typ reakcí a surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na vhodném adsorbentu.

Výchozí látky pro výše uvedené reakce, tj. látky obecného vzorce III, ve kterém R^3 má výše uvedený význam, jsou látky známé a snadno připravitelné podle šs. autorského osvědčení č. 202213.

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

Příklad 1

3,9-Diethyl-5-pentanoyloxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren

K roztoku 2,42 g (8 mmol) 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu ve směsi 12 ml chloroformu a 12 ml pyridinu, ochlazenému na 0 °C se za míchání přidá po kapkách 1,92 g (16 mmol) pentanoylchloridu a reakční směs se ohřeje během 1 hodiny k varu a refluxuje se dalších 8 hodin. Po zahuštění reakční směsi za vakua vodní vývěvy se surový produkt přečistí chromatografií na sloupci silikagelu, za použití chloroformu jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce se překrystalizují z ethanolu a získá se látka o teplotě tání 133 až 134 °C.

Analogickým postupem byly připraveny rovněž:

3,9-Diethyl-5-acetoxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren, t.t. 138 až 140 °C (ethanol),

3,9-Diethyl-5-dichloracetoxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren, t.t. 185 až 187 °C (benzen-hexan, 1:1) a

3,9-Diethyl-5-palmitoyloxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren, t.t. 94 až 95 °C (ethanol).

Příklad 2

3,9-Diethyl-5-hydroxy-6-acetyl-7-oxo-7H-benzo(o)fluoren

K roztoku 302 mg (1mmol) 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(o)fluorenu v 10 ml dichlorethanu se při teplotě 20 až 25 °C přidá 267 mg (2mmol) bezvodého chloridu hlinitého a 162 mg (1,1 mmol) chloridu kyseliny dichlorooctové a reakční směs se refluxuje po dobu 2 hodin a po ochlazení se rozloží ledem a kyselinou ohlorovodíkovou a organický podíl se vyjme do chloroformu. Po oddestilování těkavých složek se surový produkt přečistí sloupcovou chromatografií za použití benzenu jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce se přečistí krystalizací z benzenu a získá se čistá látka o teplotě tání 173 až 174 °C.

Příklad 3

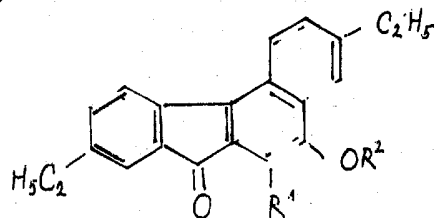
Beta-piperidinoethylester kyseliny 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(o)fluoren-6-karboxylové

K suspensi 3,81 g (11 mmol) 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(o)fluoren-6-karboxylové kyseliny ve 120 ml tetrachlormethanu 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 odparek suspenduje ve 100 ml benzenu a přidá se 4,26 g (33 mmol) beta-piperidinoethylalkoholu a reakční směs se refluxuje 8 hodin. Surový reakční produkt, získaný po oddetilování těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy, se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi benzen-chloroform (1 : 1) jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce se překrystalizují ze směsi benzen-methanol (1 : 2) a získá se čistá látka o teplotě tání 186 až 187 °C.

Analogickým postupem se připraví ethylester kyseliny 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(o)fluoren-6-karboxylové t.t. 110 až 113 °C (ethanol).

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

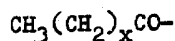
1. Deriváty 3,9-diethyl-7-oxo-7H-benzo(o)fluorenu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R¹ značí atom vodíku a R² představuje alkanoylový zbytek monokarboxylové kyseliny obecného vzorce II,

(II)



ve kterém x nabývá hodnot 0, 3 nebo 14

nebo skupinu dichloroacetylovou,

nebo R² značí atom vodíku a R¹ představuje acetylskupinu,

seskupení ethoxykarbonylové nebo beta-piperidinoethoxykarbonylové.

2. 3,9-diethyl-5-acetoxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.
3. 3,9-diethyl-5-pentanoyloxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren
4. 3,9-diethyl-5-palmitoyloxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.
5. 3,9-diethyl-5-dichloracetoxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.
6. 3,9-diethyl-6-acetyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.
7. Ethylester kyseliny 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)-fluoren-6-karboxylové.
8. Beta-piperidinoethylester kyseliny 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren-6-karboxylové.

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 217 298

V popise vynálezu k autorskému osvědčení č. 217 298 je chybně
vytištěno první zařídění.

Správně: (51) Int. Cl.³ C 07 C 49/727

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
