



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 213

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 39/17

(22) Přihlášeno 13 03 78

(21) PV 1584-78

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 30 06 82

(75)

Autor vynálezu

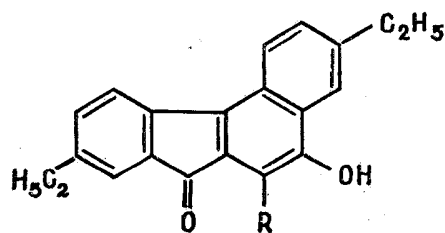
KŘEPELKA Jiří, Ing., CSc. a

SEMONSKÝ Miroslav, doc., dr., Ing., DrSc., Praha

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

1

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



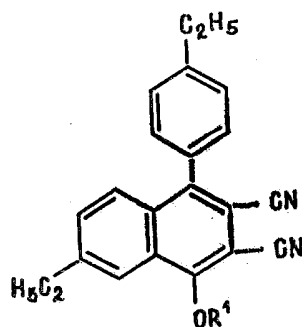
(I),

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. 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren-6-karboxylová kyselina, v dávce 100 mg/kg/den, podávaná myším s. c., kontinuálně po dobu 10 dní prodloužila významně dobu života léčených zvířat se sarkomem S 37, ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat neléčených. Mimo to jsou látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, cennými technickými meziprodukty pro syntézu dalších farmakologicky účinných látek, zvláště pak látek s protivirovým a interferon generujícím účinkem.

2

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



(II),

ve kterém R¹ značí atom vodíku, methyl- nebo acetylskupinu, hydrolýzou nitrilových skupin působením zředěné kyseliny sírové (20 až 90 %) v prostředí kyseliny octové, při teplotách od 100 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 10 hodin.

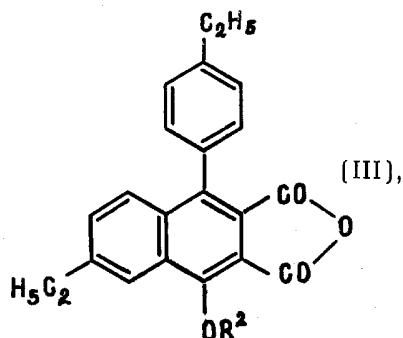
Reakční směs po hydrolyse se zpracuje obvyklým způsobem, např. po nalití reakční směsi do vody se vyloučený organický podíl ve formě sraženiny odsaje a přečistí se krystalizací nebo sloupcovou chromatografií na vhodném adsorbentu.

Vznik látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, z výchozí látky obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R¹, spočívá v intramolekulární cyklisaci

přechodně vzniklé karboxylové kyseliny působením kyseliny sírové.

Látky obecného vzorce II, kde R^1 má výše uvedený význam, jsou látky známé a snadno připravitelné podle naší čs. pat. přihlášky A. O. 194 589.

Látka obecného vzorce I, kde R značí skupinu karboxylovou, se podle vynálezu připravuje z látek obecného vzorce III,



ve kterém R^2 značí methyl- nebo ethylskupinu, intramolekulární Friedel-Craftsovou cyklisací, za užití 1 až 2 molekulvalentů bezvodého chloridu hlinitého v prostředí inertního rozpouštědla, výhodně dichlor-ethanu, při teplotě od 20 °C až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 8 hodin.

Reakční směs po Friedel-Craftově reakci se zpracuje obvyklým způsobem pro tento typ reakcí a surový produkt se přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Látky obecného vzorce III, o výše uvedeném významu R jsou snadno získatelné ve vysokém výtěžku a vyhovující čistotě.

K intramolekulární cyklisaci látek vzorce III, o výše uvedeném významu R^2 , lze použít i jiných kysele reagujících katalysátorů, jako kyseliny sírové, polyfosforečné, chloridu cínčitého, titaničitého nebo bor-trifluoretherátu, za užití vhodného prostředí a reakčních podmínek. Tyto způsoby však poskytují požadovanou látku v nižším výtěžku a z tohoto hlediska jsou méně vhodné.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezuje. V příkladech provedení uvedené teploty tání jsou stanoveny na Koflerově

bloku a nejsou korigovány; hodnoty teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklady provedení

Příklad 1

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

a) k suspensi 5,0 g (13,6 mmol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dikyan-1-acetoxynaftalenu ve 140 ml kyseliny octové a 80 ml vody se přikape 120 ml koncentrované kyseliny sírové, reakční směs se refluxuje po dobu 3 hodin, po ochlazení se nalije do vody a vyloučená látka se odsaje, promyje vodou a po vysušení se překrystalisuje ze směsi chloroform-ethanol. Rekrystalizací z téže směsi rozpouštědel se získá produkt o t. t. 255 až 257°.

b) k suspensi 1,0 g (3,05 mmol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dikyan-alfa-naftolu ve 20 ml kyseliny octové a 10 ml vody se přikape 20 ml koncentrované kyseliny sírové a reakční směs se refluxuje 2 hodiny a zpracuje se stejným způsobem jako v případě a).

c) k suspensi 20,5 g (0,06 mol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dikyan-1-methoxynaftalenu v 500 ml kyseliny octové a 150 ml vody se přikape 500 ml koncentrované kyseliny sírové a reakční směs se refluxuje 5 hodin a reakční směs se zpracuje stejným způsobem jako v případě a).

Příklad 2

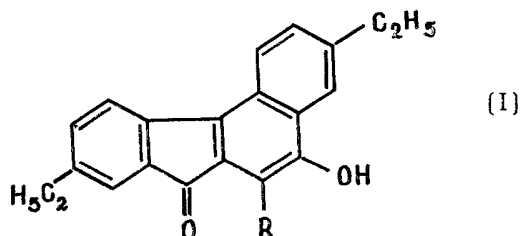
Kyselina 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren-6-karboxylová

K roztoku 14,4 g (0,04 mol) anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové v 240 ml dichlor-ethanolu se přidá při teplotě 20 až 25° 10,6 g (0,08 mol) bezvodého chloridu hlinitého a reakční směs se refluxuje 4 hodiny, pak se ochladí a rozloží se nalitím do směsi obsahující 540 ml vody a 160 ml kyseliny solné. Vyloučený surový produkt se vyjme do chloroformu a přečistí se krystalizací ze směsi chloroform-ethanol (1:1); získá se látka o t. t. 257 až 260°.

Stejný produkt se získá za užití anhydridu kyseliny 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-1-ethoxynaftalen-2,3-dikarboxylové jako výchozí látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

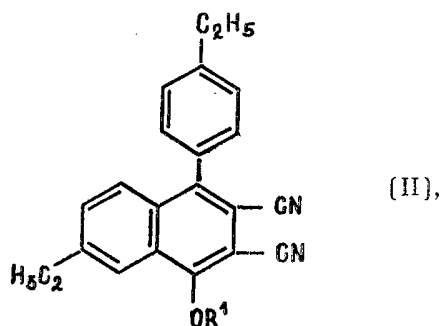
1. Deriváty 3,9-diethyl-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu karboxylovou.



2. 3,9-Diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren.

3. Kyselina 3,9-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren-6-karboxylová.

4. Způsob výroby látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, vyznačující se tím, že se působí na látku obecného vzorce II,



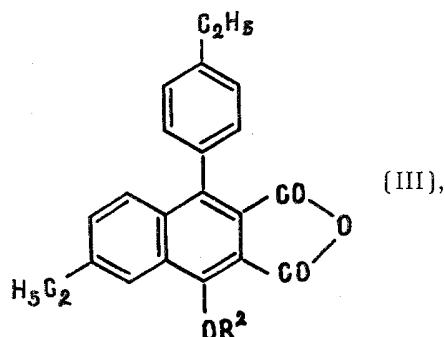
ve kterém R¹ značí atom vodíku, zředěnou kyselinou sírovou (20 až 90%) v prostředí kyseliny octové, v rozmezí teplot od 100 °C

až do teploty varu reakční směsi, po dobu 1 až 10 hodin.

5. Způsob výroby látky obecného vzorce I, podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije látka vzorce II, ve kterém R¹ značí skupinu acetylovou.

6. Způsob výroby látky obecného vzorce I, podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije látka vzorce II, ve kterém R¹ značí methylskupinu.

7. Způsob výroby látky obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu karboxylovou, vyznačující se tím, že se intramolekulárně cyklisuje látka obecného vzorce III,



ve kterém R² značí methylskupinu, 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, po dobu 1 až 8 hodin.

8. Způsob výroby látky obecného vzorce I, podle bodu 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije látka obecného vzorce II, ve kterém R² značí ethylskupinu.