



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217731

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 49/83

(22) Přihlášeno 11 03 80
(21) (PV 1653-80)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 02 85

(75)
Autor vynálezu

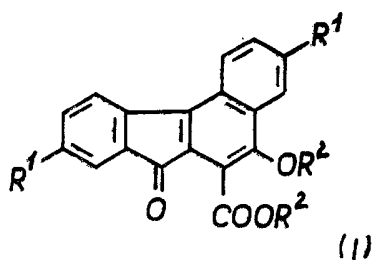
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., VANČUROVÁ IVA prom. chem.,
ŠMEJKAL FRANTIŠEK RNDr. CSc., ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc., PRAHA

(54) Biologicky účinné basické ester-ethery 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu, jejich soli a způsoby jejich přípravy

1

2

Biologicky aktivní ester-ethery 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu a jeho 3,9-dimethyl-, resp. 3,9-diethylanalogů, obecného vzorce I



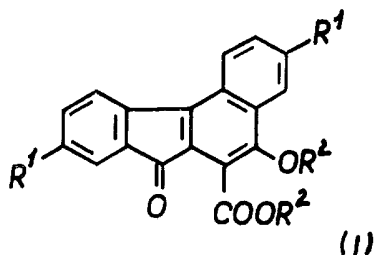
ve kterém

R¹ značí atom vodíku, methyl nebo ethylskupinu,

R² značí bazický zbytek.

Látky se připravují alkylací 5-hydroxy-6-karboxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu, resp. jeho analogů. Látky obecného vzorce I., resp. jejich soli vykazují protivirový, interferonogenní a antineoplastický účinek.

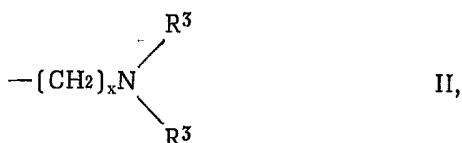
Vynález se týká biologicky účinných bazických ester-etherů 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu,

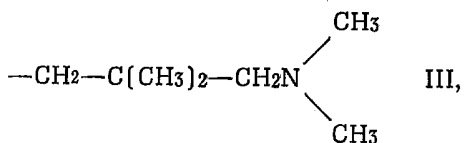
R² značí seskupení obecného vzorce II



ve kterém

R³ je methyl- nebo ethylskupina a

x je celé číslo 2 nebo 3, nebo seskupení vzorce III



a jejich solí s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Vynález se rovněž týká výroby látek obecného vzorce I.

Látky obecného vzorce I, o výše zmíněném významu R¹ a R² vykazaly při biologickém hodnocení protiviřový a antineoplastický účinek.

Protiviřová účinnost látek byla hodnocena proti viru encefalomyokarditidy (EMC) (kmen Bratislava) a viru vakcine (vaccinium variolae, SEVAC, ÚSOL Praha) na samcích SPF myši. Látky byly aplikovány ve formě vodných roztoků nebo v suspenzi s Tweenem 80 p. o. sondou nebo s. c. do řasy kůže na hřbetu. Při p. o. aplikaci byly podávány jednorázově 24 hod. před infekcí, při s. c. aplikaci ve 4 intervalech, 28, 22 a 2 hodiny před infekcí, při s. c. aplikaci ve 4 intervalech, 28, 22 a 2 hodiny před infekcí a 2 hodiny po infekci. [Adrews E. R. a spol.: J. Med. Chem. 17, 882 (1974)].

Virus EMC byl aplikován s. c. a LD₅₀ viru byla stanovena běžnou metodou. Virus vakcine byl aplikován intravenózně v množství 1,25 · 10⁵ a 2,5 · 10⁴ infekčních jednotek, který vytvářel 6. a 8. den na ocásku zvířete nekrotické leze. Hodnocení účinku látek bylo prováděno u EMC viru podle procenta přežití léčených a infikovaných myši a u

viru vakcine podle procenta inhibice nekrotických lezí na ocásku myši, v obou případech ve vztahu k neléčeným kontrolám.

Veškeré studované látky vykazaly protiviřový účinek proti viru EMC i viru vakcine. Intezita účinku závisela na způsobu aplikace a velikosti dávky. Uvádíme účinky některých látek: 5-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-[2-(dimethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren dihydrochlorid při p. o. aplikaci dávky 50 mg/kg působil 50% a v dávce 250 mg/kg 100% přežití infikovaných zvířat s virem EMC. Při s. c. aplikaci 50 mg/kg ve 4 časových intervalech působil 62% přežívání zvířat s virem EMC.

V dávce 25 mg/kg p. o. inhiboval 50 % nekrotických lezí a při s. c. aplikaci 4 × 25 mg/kg inhiboval 70 % lezí u zvířat s virem vakcine. LD₅₀ p. o. = 1140 mg/kg, LD₅₀ s. c. = 230 mg (myši SPF).

5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren dihydrochlorid v dávce 100 mg/kg p. o. působil přežití 60 % zvířat a v dávce 4 × 50 mg/kg s. c. působil přežití 50 % zvířat s virem EMC. V dávce 50 mg/kg p. o. inhiboval 50 % a při s. c. aplikaci 4 × 25 mg/kg inhiboval 70 % lezí u zvířat s virem vakcine. LD₅₀ i. v. = 15,5 mg/kg (myši samci), 14,0 mg/kg (samice), p. o. = 400 mg/kg (samice).

3,9-dimethyl-5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren dihydrochlorid v dávce 4 × 50 mg/kg inhiboval 50 % ocasních lezí u zvířat s virem vakcine.

3,9-diethyl-5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren dihydrochlorid v dávce 100 mg/kg p. o. působil přežití 60 % a v dávce 4 × 50 mg/kg s. c. působil přežívání 28 % zvířat s virem EMC. Při p. o. aplikaci 100 mg/kg inhiboval 50 % lezí a v dávce 4 × 25 mg/kg inhiboval 59 % lezí zvířat s virem vakcine. LD₅₀ = 80 mg/kg i. v. (myši samci), 65 mg/kg i. v. (myši samice), 900 mg/kg p. o. (myši samice).

5-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-6-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren dihydrochlorid působil inhibicí ocasních lezí z 60 % v dávce 4 × 50 mg/kg s. c.

5-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-6-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxykarbonyl]-7-oxobenzo-7H-benzo(c)fluoren inhiboval vakcinální léze v dávce 4 × 50 mg/kg s. c. z 90 %.

Některé z hodnocených látek vykazaly interferonogenní aktivitu. Látky byly aplikovány zvířatům v koncentraci 250 mg/kg p. o. a myši byly po 24 hodinách vykrváčeny a sérum v kultuře buněk L-929 kultivováno při 37 °C. Po odstranění séra a promytí byla tkáň infikována EMC virem a cytopatický (CPE) efekt viru byl odečítán 24 a 48 hodin

po infekci. Přítomnost interferonu byla určena podle zábrany cytopatického efektu viru, přičemž titr interferonu se rovnal ředění, které z 50 % potlačovalo CPE viru EMC. Nejúčinnější látkou se ze studované skupiny ukázal 5-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-[dimethylamino]ethoxykarbonyl]-7-oxo-[c]fluoren dihydrochlorid.

Některé vybrané látky byly rovněž hodnoceny na protinádorový účinek u zvířat s experimentálními transplantovatelnými nádory, a to u myši s ascitickými nádory S 37 a Kr 2, se solidním nádorem HK nebo u krys s Yoshidovým sarkonem.

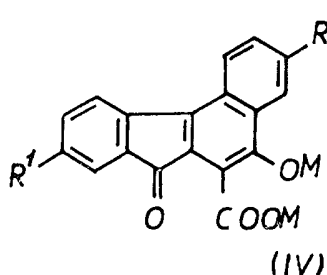
3,9-diethyl-5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid v dávce 100 mg/kg s. c. o 59 %.

5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid v dávce 50 mg/kg s. c. prodlužovala přežívání o 29 % u zvířat s Yoshidovým sarkonem.

3,9-dimethyl-5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid snižoval velikost nádoru Kr 2 o 39 % v dávce 100 mg/kg p. o. a v dávce 50 mg/kg s. c. prodlužoval přežití o 35 % u zvířat s nádorem Yoshidovým.

5-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-6-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid prodlužoval v dávce 100 mg/kg p. o. přežití zvířat s nádorem HK o 18 % a snižovala velikost nádoru Kr 2 o 37 %, přičemž celkový počet buněk v ascitu se zmenšil o 30 %. V dávce 50 mg/kg s. c. snižovala velikost nádoru S 37 o 66 %, přičemž celkový počet buněk v ascitu se zmenšil o 70 % a u zvířat s nádorem Yoshidovým prodlužovala přežití o 42 %.

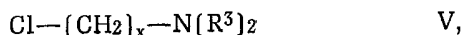
Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, se podle vynálezu připravují z látek obecného vzorce IV



ve kterém

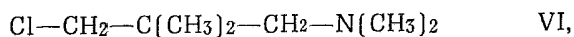
R^1 má výše uvedený význam a

M značí atom sodíku nebo draslíku kondenzací se sloučeninou obecného vzorce V



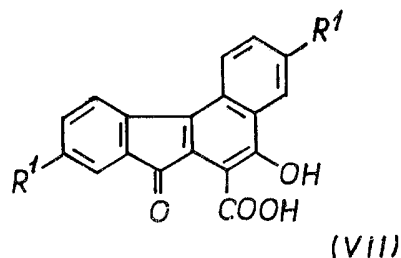
ve kterém

x a R^3 značí totéž co ve vzorci II, nebo se sloučeninou vzorce VI



přičemž se látky obecného vzorce V, resp. vzorce VI popíjí v množství 2 až 3 molekulivalentů a vlastní reakce sloučenin obecného vzorce IV s látkami obecného vzorce V a VI se provedlo v bezvodém prostředí, tvořeném netečným rozpouštědlem, výhodně chlorovaným aromatickým uhlovodíkem, při teplotě varu použitého rozpouštědla.

Látky obecného vzorce IV, ve kterém R^1 a M mají výše uvedený význam se připravují z látek obecného vzorce VII



náhradou vodíkových atomů alkalickými kovy, například sodíkem nebo draslíkem, běžnými metodami v nevodném prostředí.

Jako inertní nevodné rozpouštědlo lze použít k provedení reakce aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, xylen, výše vroucí chlorovaná rozpouštědla, například dichlorethan, tetrachlorethan atd. Zvláště výhodné z hlediska výtěžku se jeví použití chlorbenzenu. Etherifikace a současná esterifikace látek obecného vzorce IV s látkami obecného vzorce V a vzorce VI lze provádět rovněž v prostředí dvoufázovém, například v systému inertní rozpouštědlo nemísitelné s vodou — vodný roztok alkalického hydroxidu, a to v přítomnosti nebo nepřítomnosti katalyzátorů fázového přenosu, přičemž jako inertní rozpouštědlo lze použít všech výše jmenovaných rozpouštědel. Provedení reakce v těchto systémech nepřináší žádné podstatné výhody a z hlediska výtěžku se jeví jako méně výhodné.

Reakční směsi po reakci se zpracovávají obličátnými postupy pro uvedené typy reakcí, například tak, že se po ukončení reakce reakční směs vyextrahuje vodou a poté 10% roztokem alkalického hydroxidu a organická vrstva se zahustí. Surový reakční produkt se přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla, nebo směsí rozpouštědel a charakterizuje se ve formě báze, anebo ještě výhodněji se převede reakcí s 10% nadbytkem vhodné organické nebo anorganické kyseliny v prostředí nižšího alkoholu, výhodně ethanolu nebo methanolu, na příslušnou farmaceuticky akceptovatelnou a-

diční sůl, která se přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla.

Jako vhodné kyseliny pro přípravu adičních solí se z farmaceutického hlediska jeví některé anorganické kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná a organické kyseliny jako maleinová, vinná, methan- a ethansulfonová, napsylová, fumarová, citrónová a další.

Výchozí látky pro uvedené reakce, tj. látky obecného vzorce VII, jsou látky známé a snadno připravovatelné, například podle našich čs. autorských osvědčení č. 200 094, 202 213, 204 211.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , a opřipravě jejich soli s organickými a anorganickými kyselinami, vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezuji. V příkladech provedení uvedené teploty tání látek jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány; hodnoty teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

5-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-6-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren

K roztoku methylátu sodného, připraveného rozpouštěním 0,9 g (0,04 mol) sodíku v 15 ml methanolu, se přidá 50 ml chlorbenzenu a 5,8 g (0,02 mol) 5-hydroxy-6-karboxy-7-oxo-7H-benzo[c]fluorenu a reakční směs se postupně zahřívá až na teplotu varu chlorbenzenu, za současného oddestilování methanolu, načež se k reakční směsi přidá roztok 5,98 g (0,04 mol) 3-dimethylamino-2,2-dimethylpropylchloridu ve 20 ml chlorbenzenu a reakční směs se refluxuje 5 hodin. Po ochlazení a rozložení reakční směsi vodou se organická vrstva oddělí, vyextrahuje se 10% roztokem hydroxidu draselného a vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří se do sucha. Odparek se překrystaluje z benzenu a získá se látka o teplotě tání 133 až 135 °.

Příklad 2

5-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-6-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid

Roztok 5,16 g (0,01 mol) 5-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-6-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluorenu, připraveného postupem uvedeným v příkladu 1, ve 30 ml ethanolu se okyselí ethanolickým roztokem chlorovodíku a po ochlazení vyloučená krystalická látka se odsaje a přečistí krystalizací ze směsi ethanol-chloroform 1:1. Získá se látka o teplotě tání 245 až 248 °.

Příklad 3

Analogickým postupem jako v příkladu 1 a 2 se připraví:

5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(dimethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid; teplota tání 235 až 237 ° (ethanol-aceton 2:1).

5-[2-dienylamino)ethoxy]-6-[diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid; teplota tání 211 až 213 ° (ethanol)

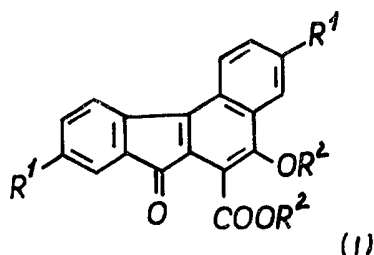
3,9-dimethyl-5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid; teplota tání 231 až 232 ° (ethanol-benzen 1:1).

3,9-diethyl-5-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid; teplota tání 236 až 238 ° (ethanol).

5-[3-(dimethylamino)propoxy]-6-[3-(dimethylamino)propoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid; teplota tání 259 až 262 ° (ethanol-tetrachlormethan 1:1).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

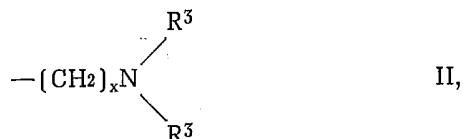
1. Biologicky účinné bazické ester-ethery 7-oxo-7H-benzo[c]fluorenu obecného vzorce I



ve kterém

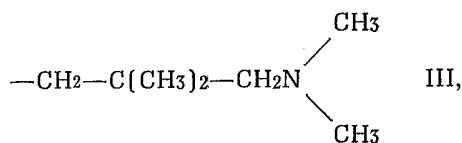
R¹ značí atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu,

R² značí seskupení obecného vzorce II



ve kterém

R³ je methyl- nebo ethylskupina a x je celé číslo 2 nebo 3, nebo seskupení vzorce III



a jejich soli s farmaceuticky přijatelnými organickými a anorganickými kyselinami.

2. 5-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-[2-(dimethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid.

3. 5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid.

4. 3,9-dimethyl-5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid.

5. 3,9-diethyl-5-[2-(diethylamino)ethoxy]-6-[2-(diethylamino)ethoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid.

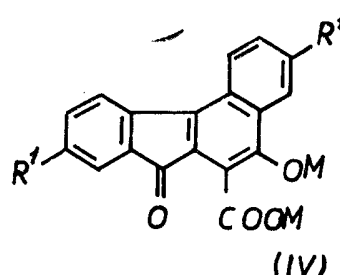
6. 5-[3-(dimethylamino)propoxy]-6-[3-(dimethylamino)propoxykarbonyl]-7-

-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid.

7. 5-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-6-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren.

8. 5-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-6-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxykarbonyl]-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren dihydrochlorid.

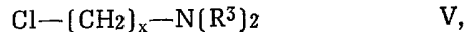
9. Způsob výroby biologických účinných bazických ester-etherů 7-oxo-7H-benzo[c]fluorenu obecného vzorce I, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R¹ značí totéž co ve vzorci I a

M značí atom sodíku nebo draslíku, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

x a R³ značí totéž co ve vzorci II nebo se sloučeninou vzorce VI



načež se vzniklý produkt, izolovaný ve formě báze, převádí neutralizací farmaceuticky přijatelnou organickou nebo anorganickou kyselinou v příslušnou sůl.

10. Způsob výroby podle bodu 9 vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V nebo VI, použitou v množství 2 až 3 molekvivalentů, provádí v prostředí netečného organického rozpouštědla, jako halogenovaného aromatického uhlovodíku, s výhodou chlorbenzenu, při teplotě bodu varu reakční směsi.