

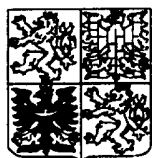
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 419

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3385-91**

(22) Přihlášeno: **07. 11. 91**

(30) Právo přednosti:
07. 11. 90 JP 90/299844
11. 06. 91 JP 91/165174
11. 06. 91 JP 91/165175

(40) Zveřejněno: **13. 05. 92**
(Věstník č. 5/92)

(47) Uděleno: **20. 05. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 07. 97**
(Věstník č. 7/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 221/12
A 61 K 31/47

(73) Majitel patentu:

NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA,
Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Suzuki Masanobu, Omiya-shi, JP;
Nakanishi Takeshi, Yono-shi, JP;
Kogawa Osamu, Kashiwa-shi, JP;
Ishikawa Keizou, Iwatsuki-shi, JP;
Kobayashi Fumiko, Tokyo, JP;
Ekimoto Hisao, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

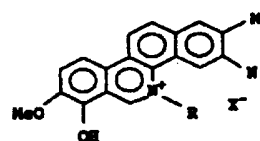
PATENTSERVIS Praha, Jívanská 1/1273,
Praha 4, 14000;

(54) Název vynálezu:

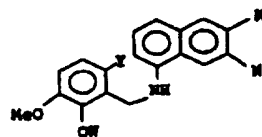
**Benzo[c]fenantridiniové deriváty, způsob
jejich přípravy a farmaceutický přípravek
je obsahující**

(57) Anotace:

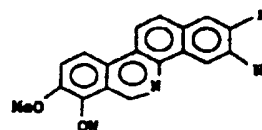
Deriváty mají obecný vzorec A, v němž Me značí methyl, M a N jsou jednotlivě hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo současně značí jednotlivě atom vodíku, nebo tvoří spolu methylen-dioxyskupinu, X⁻ je kyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující halogenidový, sulfátový, nitrátový a p-toluensulfonátový ion, nebo hydrogenkyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující hydrogensulfátový, hydrogensulfonátový a dihydrogenfosfátový ion, a R je (C₁₋₅)alkyl. Vyrábějí se tak, že se sloučenina obecného vzorce C podrobí reakci, vedoucí k uzavření kruhu, v přítomnosti organické sloučeniny cínu v organickém rozpouštědle a potom se oxidačně aromatizuje, načež se získaná sloučenina obecného vzorce D uvede v reakci s N-alkylačním činidlem a potom se N-alkylovaná sloučenina působením kyseliny převede na sloučeninu obecného vzorce A. Farmaceutický přípravek podle vynálezu, obsahující jako účinné látky předmětné sloučeniny, má protinádorový účinek.



(A)



(C)



(D)

CZ 282 419 B6

Benzo[c]fenantridiniové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutický přípravek je obsahující

5 Oblast techniky

Vynález se týká benzo[c]fenantridiniových derivátů, způsobu jejich výroby, jakož i farmaceutického přípravku je obsahujícího. Tyto sloučeniny mají protinádorovou účinnost a též inhibují srážení krevních destiček.

10

Dosavadní stav techniky

15 Do dnešní doby se jako chemoterapeutická léčiva pro pacienty s rakovinami používají alkylační činidla, antagonisté metabolismu nukleových kyselin, antibiotika, rostlinné alkaloidy a podobné.

Rovněž je známo, že trombóza je způsobována kohezí (přilnavostí) a koagulací (srážením) krevních destiček a že souvisí s mozkovými mrtvicemi, poruchami krevního oběhu, rakovinovými DIC atd. a také s metastázou rakovin.

20

2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniumchlorid nebo jodid jako známá sloučenina je popsán v Chem. Pharm. Bull. 33, 1763 (1985). Z japonských patentových přihlášek č. 2-243 628 a 3-184 916 je známo, že tato sloučenina má účinnost, spočívající v inhibici srážení krevních destiček a účinnost protirakovinovou. V Chem. Pharm. Bull. 33, 1763 (1985) je popsán způsob přípravy sloučeniny, která jako výchozí materiál používá berberin a který zpracováním více než deseti stupni poskytne žádanou sloučeninu.

25

Dále je v J. Org. Chem. 53, 1708 až 1713 (1988) popsána známá sloučenina 5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniumchlorid nebo hydroxid obecného vzorce A, v němž M a N znamenají atomy vodíku a X⁻ znamená Cl⁻ nebo OH⁻.

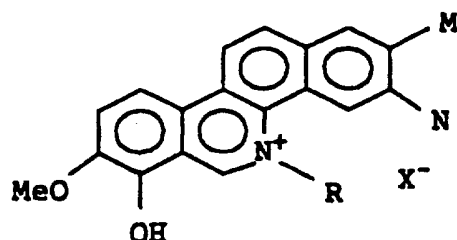
30

Účelem vynálezu je vyvinout nové deriváty s protinádorovou účinností, způsob jejich přípravy a farmaceutické přípravky, jež obsahují takové deriváty jako účinné látky.

35

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou benzo[c]fenantridiniové deriváty obecného vzorce A



(A),

40 v němž

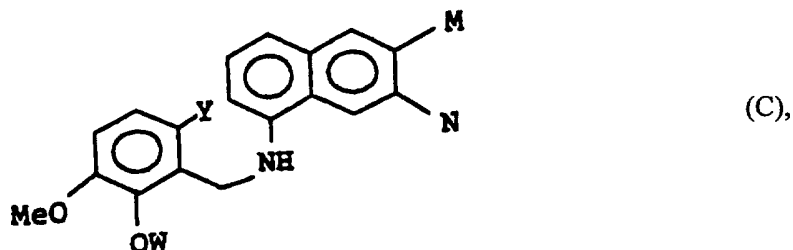
Me značí methyl,

- M a N jsou jednotlivě hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo současně značí jednotlivě atom vodíku, nebo tvoří spolu methylenedioxykupinu,
- 5 X⁻ je kyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující halogenidový, sulfátový, nitrátový a p-toluensulfonátový ion, nebo hydrogenkyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující hydrogensulfátový, hydrogensulfonátový a dihydrogenfosfátový ion, a
- R je (C₁₋₅) alkyl.
- 10 Zvlášť výhodné jsou následující benzo[c]fenantridiniové deriváty obecného vzorce A, v nichž jednotlivé substituenty mají následující významy a jsou v následujících kombinacích:
- X⁻ hydrogenkyselinový zbytek,
- 15 X⁻ hydrogensulfátový ion,
- M a N tvoří spolu methylenedioxykupinu,
- R je methyl, ethyl nebo n-propyl,
- 20 M a N tvoří spolu methylenedioxykupinu a R je methyl,
- M a N tvoří spolu methylenedioxykupinu a R je n-propyl,
- 25 Me je methyl, M a N značí jednotlivě hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo značí současně jednotlivě atom vodíku, nebo spolu tvoří methylenedioxykupinu, X⁻ je kyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující halogenidový, sulfátový, nitrátový a p-toluensulfonátový ion, nebo hydrogenkyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující hydrogensulfátový a dihydrogenfosfátový ion, a R je (C₁₋₅)alkyl, s tou
- 30 výhradou, že značí-li M a N současně jednotlivě atom vodíku, nebo tvoří-li spolu methylenedioxykupinu a X⁻ je kyselinový zbytek, pak R je (C₂₋₅)alkyl,
- X⁻ je kyselinový ion, vytvářející kyselou sůl,
- 35 M a N tvoří spolu methylenedioxykupinu, X⁻ je hydrogenkyselinový zbytek a R a Me značí jednotlivě methyl,
- Me je methyl, M a N tvoří spolu methylenedioxykupinu, X⁻ je kyselinový zbytek a R je atom vodíku,
- 40 Me je methyl, M a N značí jednotlivě atom vodíku, hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo tvoří spolu methylenedioxykupinu, X⁻ je kyselinový zbytek a R je (C₁₋₅)alkyl, s tou výhradou, že značí-li M a N současně jednotlivě atom vodíku nebo tvoří spolu methylenedioxykupinu, pak R je (C₂₋₅)alkyl, přičemž ostatní substituenty mají shora
- 45 uvedené významy.
- Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou 2-(M)-3-(N)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniové kyselé soli obecného vzorce A, v němž M a N značí jednotlivě atom vodíku nebo tvoří spolu methylenedioxykupinu, R a Me značí jednotlivě methyl a X⁻ je
- 50 kyselinový ion, vytvářející kyselou sůl.
- Konkrétním výhodným benzo[c]fenantridiniovým derivátem je 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniová hydrogensulfátová sůl.

Předmětem vynálezu je též způsob přípravy benzo[c]fenantridiniových derivátů obecného vzorce A, v němž Me, M, N, X⁻ a R mají významy, uvedené shora.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce C

5



v němž

Me je methyl,

10

M a N značí jednotlivě hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo současně značí jednotlivě atomy vodíku, nebo spolu tvoří methylenedioxykupinu,

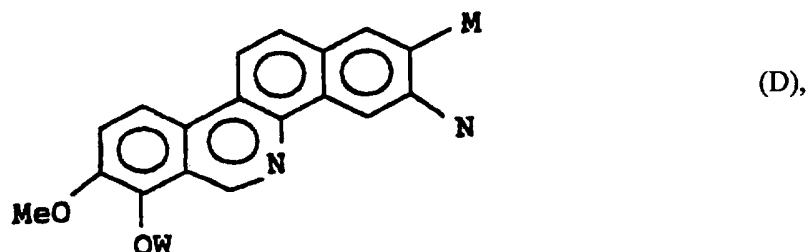
Y je halogenový atom a

15

W je chránicí skupina,

podrobí reakci, vedoucí k uzavření kruhu, v přítomnosti organické sloučeniny cínu, zejména v přítomnosti 1 až 6 ekvivalentů organického hydridu cínu, v organickém rozpouštědle, a potom se oxidačně aromatizuje v přítomnosti oxidačního činidla na sloučeninu obecného vzorce D

20



v němž

25

Me je methyl,

M a N značí jednotlivě hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo M a N současně značí jednotlivě atom vodíku, nebo spolu tvoří methylenedioxy skupinu a

30

W je chránicí skupina,

načež se získaná sloučenina obecného vzorce D uvede v reakci s N-alkylačním činidlem, vybraným ze skupiny, zahrnující (C₁₋₅)alkylem substituovaný benzensulfonát a (C₁₋₅)alkyl-trihalo-genmethansulfonát, v organickém rozpouštědle a ze získané N-alkylované sloučeniny se odstraní chránicí skupina a potom se N-alkylovaná sloučenina působením kyseliny převede na sloučeninu obecného vzorce A.

35

Reakce sloučeniny obecného vzorce C, vedoucí k uzavření kruhu, se provádí při teplotě 60 až 150 °C v přítomnosti tributylhydridu cínu a iniciátoru radikálové reakce, vybraného ze skupiny, zahrnující

- 5 2,2'-azobis(isobutyronitril), 2,2'-azobis(2-methylbutyronitril), 2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitril) a benzoylperoxid, načež se kondenzační produkt bez separace z reakční směsi ale přímo v ní oxidačně aromatizuje oxidem manganičným.

Nebo se reakce, vedoucí k uzavření kruhu, provádí za použití tributylhydridu cínu v množství 1 až 6 ekvivalentů na 1 ekvivalent sloučeniny obecného vzorce C.

10

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutický přípravek s protinádorovým účinkem, který jako účinnou látku obsahuje shora uvedené benzo[c]fenantridiniové deriváty ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo pomocnou látkou.

15

Bylo zjištěno, že jisté nové benzo[c]fenantridiniové deriváty, připravované způsobem podle tohoto vynálezu, mají protinádorové účinky a účinky, spočívající v inhibici srážení krevních destiček. Stabilitu sloučenin podle tohoto vynálezu lze zvýšit tím, že se převedou na hydrogensoli. Tyto hydrogensoli s vynikající stabilitou jsou účinnými látkami při přípravě farmaceutických přípravků podle vynálezu.

20

Syntéza sloučenin obecného vzorce A: Benzo[c]fenantridinová sloučenina obecného vzorce D se N-alkyluje a potom se odstraní ze sloučeniny chránicí skupiny. Kyselým zpracováním se získá benzo[c]fenantridiniový derivát obecného vzorce A.

25

Při provádění N-alkylace se sloučenina obecného vzorce D a alkylační činidlo mohou rozpustit v organickém rozpouštědle, například v uhlovodíkovém rozpouštědle se šesti až deseti atomy uhlíku, jako je například suchý toluen, suchý benzen nebo suchý xylen, a nebo v podobných rozpouštědlech. Může se však pracovat také bez jakéhokoli rozpouštědla. Tyto reakční složky se zahřívají buď bez katalyzátorů nebo v přítomnosti solí, jako jsou například halogenidy nebo

30

uhličitany alkalických kovů, s výhodou bromid draselný, bezvodý uhličitán draselný, bezvodý uhličitán sodný nebo podobné.

Reakční teplota je obvykle 50 až 180 °C, s výhodou 100 až 150 °C. Obvyklou reakční dobou je doba jedné až 24 hodin, s výhodou dvou až deseti hodin.

35

Jako alkylační činidla ve shora uvedené reakci se mohou používat jakákoliv konvenční činidla, která se obvykle používají při N-alkylačních reakcích pyridinových kruhů. Mezi příklady výhodných alkylačních činidel patří alkylsulfonáty s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, používané pro alkylace, jako jsou například nižší alkylovou skupinou substituované benzensulfonáty (například nižší alkyl-p-toluensulfonáty, a reaktivnější činidla, jako jsou například nižší alkyl-2,4-dinitro-benzensulfonáty a nižší alkyl-2-nitro-benzensulfonáty) nebo nižší alkyl-trihalo-genmethansulfonáty. Alkylačními činidly jsou například methylester kyseliny p-toluensulfonové, ethylester kyseliny 2,4-dinitrobenzensulfonové, methylester 2-nitrobenzen-sulfonové kyseliny, propylester 2-nitrobenzensulfonové kyseliny a methyltrifluormethylsulfonát.

45

Odstraňování chránicí skupiny se provádí podle toho, jaký typ chránicí skupiny se má odstranit. Například u benzylové řady chránicích skupin nebo v případě isopropylové skupiny se tyto chránicí skupiny odstraňují zahříváním na 60 až 150 °C, s výhodou na 80 až 120 °C, za kyselých podmínek, například v přítomnosti koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční doba je

50

obvykle 0,1 až 10 hodin, s výhodou 0,5 až 3 hodiny.

Po odstranění chránicích skupin se sloučenina vystaví působení kyselého prostředí, například tak, že se sloučenina rozpustí v malém množství polárního rozpouštědla, jako je například

methanol nebo podobné rozpouštědlo, načež se smíchá s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou nebo kyselinou p-toluensulfonovou, zředěnou vodou. Hodnota pH roztoku musí být po pH 4. Kyselina se obvykle používá v množství asi 1 až 3 mol na 1 mol sloučeniny. K reakčnímu roztoku se dále přidá organické rozpouštědlo, jako je například
 5 aceton, které je do vysokého stupně mísitelné s vodou. Vytvoří se tak soli, které se vysrážejí. Reakční roztok se pak vysuší, takže se získá sloučenina obecného vzorce A jako žlutý prášek.

Jestliže skupina X^- znamená takový ion kyseliny, který je alespoň dvojmocný, například ion síranový, je nutné snížit množství přidávané kyseliny. Jestliže se používá kyselina sírová
 10 v molárním množství 1,0 až 2,5 krát větším než je kvantitativní množství, potom se vytvoří sůl hydrogensíranu (tedy X^- znamená HSO_4^-). Jestliže se používá kyselina sírová v polovičním množství, potom se vytvoří normální sůl síranu (tedy X^- znamená $1/2 SO_4^{2-}$).

Pokud jde o stabilitu sloučenin ve formě solí podle tohoto vynálezu, kyselé soli (tj. hydrogensoli:
 15 X^- znamená zbytek kyseliny s jedním atomem vodíku nebo s více atomy vodíku), které ještě obsahují protony (atomy vodíku), jsou rezistentní na cizí bázecké materiály. Kyselé soli jsou tedy stabilnější než normální soli, které neobsahují žádné protony.

Například dokonce v případě 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-
 20 benzo[c]fenantridinium-chloridu, který vypadá, že má relativně dobré vlastnosti (stabilitu), existuje problém, spočívající v tom, že při skladování za teploty místnosti po dlouhou dobu se tato sloučenina postupně rozkládá. Tato sloučenina je bezprostředně po přípravě prášek žluté barvy. Její barva se postupně mění až na hnědou. Po třech měsících od výroby má tato
 25 sloučenina tmavě černohnědou barvu a také její vlastnosti se liší od původně zjištěných vlastností. Je tomu tak proto, že během skladování této sloučeniny vznikl rozkladný produkt, který je obtížně rozpustný ve vodě. Tato sloučenina tedy nemá vlastnosti, které by byly vhodné pro formulaci jako terapeutický prostředek.

2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogensíran
 30 (sloučenina A-O), v němž zbytek kyseliny X^- znamená ion hydrogensíranu HSO_4^- , znamená sloučeninu podle tohoto vynálezu, kterou lze získat jako žlutý prášek. Jestliže se tato sloučenina skladuje za teploty místnosti jeden měsíc, nedochází ke změně její barvy. V tomto ohledu je tedy tato sloučenina zřetelně jiná než shora uvedená chloridová sloučenina, ve které zbytek kyseliny
 35 znamená chloridový ion (tedy X^- znamená Cl^-). Dokonce ani po tříměsíčním skladování produktů nebyla pozorována žádná změna barvy ani žádný rozklad u sloučenin podle tohoto vynálezu, které byly ve formě žlutého prášku. Vodný 0,5 μM roztok 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-
 hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniumchloridu, v němž zbytek kyseliny X^- znamená
 40 chloridový ion Cl^- , má pH 4,3. Vodný 0,5 μM roztok 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-
 hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogensíranu podle vynálezu, v němž zbytek
 kyseliny X^- znamená hydrogensíranový ion HSO_4^- , má pH 3,9. Hydrogensíranová sůl sloučeniny
 má tedy nižší pH a je tedy zřejmé, že tato sloučenina je odolnější na cizí bázecké materiály a tedy
 i stabilnější. Tyto sloučeniny, jestliže jsou ve formě hydrogensolí, jako jsou například
 45 hydrogensíranové soli, nemají žádnou nevýhodu, pokud jde o farmaceutické aktivity takových
 sloučenin. Hydrogensoli těchto sloučenin jsou tedy v praxi užitečné jako léčiva díky jejich
 zvýšené stabilitě.

Reprezentativní příklady benzo[c]fenantridiniových derivátů obecného vzorce A jsou uvedeny
 v tabulce I. Je však třeba poznamenat, že sloučeniny podle vynálezu nejsou omezeny pouze na
 sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

č. sloučeniny	sloučenina
A-0	2,3-(methyendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniová sůl
A-1	2,3-(methyendioxy)-5-ethyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniová sůl
A-2	2,3-(methyendioxy)-5-(propyl)-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniová sůl
A-3	2,8-dimethoxy-3,7-dihydroxy-5-methyl-benzo[c]fenantridiniová sůl
A-4	2,7-dihydroxy-3,8-dimethoxy-5-methyl-benzo[c]fenantridiniová sůl
A-5	2-isopropoxy-3,8-dimethoxy-5-methyl-7-hydroxy-benzo[c]fenantridiniová sůl
A-6	2,3,7-trihydroxy-5-methyl-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniová sůl
A-7	5-ethyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniová sůl
A-8	5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniová sůl

- 5 Reprezentativní příklady meziproduktů obecného vzorce D jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

č. sloučeniny	sloučenina
D-1	2,3-(methyendioxy)-7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridin
D-2	2,3-(methyendioxy)-7-isopropoxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridin
D-3	2,8-dimethoxy-3-isopropoxy-7-benzyloxy-benzo[c]fenantridin
D-4	2-isopropoxy-3,8-dimethoxy-7-benzyloxy-benzo[c]fenantridin
D-6	2,3-diisopropoxy-7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridin
D-7	7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridin

10

Reprezentativní příklady meziproduktů obecného vzorce C jsou uvedeny v tabulce III.

Tabulka III

č. sloučeniny	sloučenina
C-1	N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-6,7-(methyendioxy)-1-naftylamin
C-3	N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-6-methoxy-7-isopropoxy-1-naftylamin
C-4	N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-6-isopropoxy-7-methoxy-1-naftylamin
C-6	N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-6,7-diisopropoxy-1-naftylamin
C-7	N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-1-naftylamin

15

Dále budou uvedeny příklady farmaceutických testů. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle vynálezu vykazují inhibici růstu různých kultivovaných nádorových buněk, jak bude uvedeno níže. Tyto deriváty vykazují také účinnosti, spočívající v inhibici srážení krevních destiček, způsobeného destičkovými aktivačními faktory.

20

Testovací příklad 1

Aktivita inhibice růstu nádorových buněk

- 5 Různé nádorové buňky byly kultivovány 24 hodin při 37 °C v 5 % plynném oxidu uhličitým. Potom byly vystaveny působení testovaných sloučenin (drog) po dobu dvou až čtyř dnů. Potom byly buňky obarveny 0,05 % methylenovou modří. Pigment byl extrahován z obarvených buněk. Rychlost inhibice růstu buněk byla určována na základě absorbance extrahovaného pigmentu při 10 660 nm. Byla vypočtena koncentrace, potřebná pro 50 % inhibici růstu (IC₅₀). Výsledky testů jsou uvedeny v tabulce IV.

Tabulka IV

15

č. sloučeniny	A-0 (X ⁻ = HSO ₄ ⁻)	A-1 (X ⁻ = HSO ₄ ⁻)	A-2 (X ⁻ = HSO ₄ ⁻)	A-3 (X ⁻ = Cl ⁻)	A-4 (X ⁻ = Cl ⁻)	A-6 (X ⁻ = OTs ⁻)	A-7 (X ⁻ = HSO ₄ ⁻)	A-8 (X ⁻ = HSO ₄ ⁻)
Hela S ₃	0,15	0,177	n. t.	3,0	0,201	2,1	0,69	0,26
MMI	0,12	0,165	0,273	n.t.	0,996	n.t.	n.t.	0,262
SHIN-3	0,192	0,170	0,414	n.t.	1,06	n.t.	n.t.	0,155
N-231	0,036	0,040	0,085	n.t.	0,199	n.t.	n.t.	0,062
Lu-130	0,055	0,250	0,108	n.t.	0,291	n.t.	n.t.	0,051
Nakajima	n.t.	0,426	0,777	n.t.	1,87	n.t.	n.t.	n.t.

- 20 V této tabulce zkrácené výrazy znamenají následující buňky: Hela S₃ znamená karcinom colli, MMI znamená rakovinu vaječníku, SHIN-3 znamená rakovinu vaječníku, N-231 znamená rakovinu malých buněk plic, Lu-130 znamená rakovinu malých buněk plic, Nakajima znamená rakovinu žaludku a výraz n.t. znamená netestováno. Tyto testy byly prováděny způsobem simultánního srovnání s výjimkou Hela S₃.

25 Testovací příklad 2

Účinnost, spočívající v inhibici srážení krevních destiček.

- 30 Z japonských bílých králíků (o hmotnosti 3 až 4 kg) se získá plazma, bohatá na destičky (PRP). Pro indukci srážení krevních destiček se používá destičkový srážecí faktor (PAF) v konečné koncentraci 10⁻⁷ M. Testovaná látka byla přidána k PRP. Po inkubaci, která probíhá určitou dobu, se přidá PAF, který způsobí srážení krevních destiček. Reakce se ukončí přidáním EDTA. Po odstředování supernatant se odstraní. Získají se tak sraženiny destiček. Ke sraženinám destiček se přidá destilovaná voda, přičemž serotonin, který zůstal v destičkách, zreaguje 35 s orthohtalaldehydovým reakčním činidlem za vzniku serotonin-orthohtalaldehydového kondenzátu. Kondenzát byl měřen při excitované vlnové délce 360 nm, a při měřené vlnové délce 475 nm. Anti-PAF účinnost testované látky byla stanovena podle následující rovnice:

- 40
$$\text{Inhibice uvolňování serotoninu (\%)} = \frac{\text{hodnota (testovaná látka + PAF)} - \text{hodnota PAF}}{\text{hodnota kontrolní (bez látky)} - \text{hodnota PAF}} \cdot 100$$

V této rovnici výraz „hodnota“ znamená „hodnota serotoninu“.

Výsledky testů některých sloučenin jsou uvedeny v tabulce V.

Tabulka V

testovaná látka (sloučenina č.)	koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)	inhibice (%)
A-1 (X^- znamená HSO_4^-)	100	96,5
	50	74,1
	25	49,6
	12,5	25,2
A-8 (X^- znamená HSO_4^-)	100	46,4
	50	26,5
	25	10,9
fyziologický solný roztok	-	0,0

Z tabulky V je zřejmé, že testované látky vykazovaly silnou účinnost, spočívající v inhibici srážení krevních destiček.

Testovací příklad 3

Akutní toxicita

V testu akutní toxicity se sloučeniny podle vynálezu intravenózně podávaly myším samičkám CDF_1 ve stáří 6 týdnů. Myši přežily dávku 100 mg/kg, aniž by vykazovaly jakoukoliv letální toxicitu.

Jestliže se benzo[c]fenantridiniové deriváty obecného vzorce A podle vynálezu používají jako léčiva, pak se tyto sloučeniny mohou formulovat ve farmaceutických prostředcích. Tyto prostředky se mohou aplikovat různými konvenčními způsoby. To znamená, že se tyto prostředky mohou aplikovat parenterálně, orálně, intrarektálně atd. Tyto prostředky se mohou připravovat ve formě injekcí, prášků, granulátu, tablety, čípku atd. Jestliže je to žádoucí, mohou se při přípravě farmaceutických prostředků používat rozmanitá pomocná činidla, konkrétně nosiče a další pomocná činidla, například stabilizátory, antiseptická činidla, činidla odstraňující bolest, emulgační činidla atd.

Obsah benzo[c]fenantridiniových derivátů obecného vzorce A podle vynálezu ve farmaceutických prostředcích se může pohybovat v širokém rozmezí podle druhu prostředku. Obvykle prostředky obsahují tyto deriváty obecného vzorce A v množství od 0,01 do 100 hmotnostních procent, s výhodou 0,1 do 50 hmotnostních procent. Doplnění do 100 % se provede přidáním nosiče nebo jiných pomocných činidel, používaných pro konvenční farmaceutické prostředky.

Dávkování benzo[c]fenantridiniových derivátů obecného vzorce A je různé. Závisí na stavu pacientů, obvykle se však pohybuje v mezích přibližně 50 až 500 mg za den pro dospělé osobu.

Na základě shora uvedených dat v testech lze říci, že benzo[c]fenantridiniové deriváty obecného vzorce A podle vynálezu mají nejen protinádorovou účinnost na různé nádorové buňky, ale vykazují také účinnost, spočívající v inhibici srážení krevních destiček. O posledně uvedené účinnosti se předpokládá, že souvisí s účinností, spočívající v inhibici metastáz rakoviny. Lze tedy očekávat, že sloučeniny podle vynálezu mohou být efektivně používány jako léčiva při

lčení rakoviny. Jestliže se tyto sloučeniny podle vynálezu používají ve formě solí, s výhodou se používá hydrogensoli těchto sloučenin, neboť hydrogensoli těchto sloučenin zvyšují stabilitu farmaceutických prostředků, obsahujících tyto sloučeniny.

- 5 Dále bude na příkladech uvedeno podrobné vysvětlení výroby několika reprezentativních benzo[c]fenantridiniových derivátů obecného vzorce A. Je však třeba poznamenat, že rozsah tohoto vynálezu není omezen pouze na tyto příklady.

10 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

15 Syntéza 2,3-(methylendioxy)-5-nitronaftalenu (sloučenina 1)

Výchozí sloučenina 2,3-(dihydroxy)-5-nitronaftalen (19,3 g 0,094 mol) a 71,5 g fluoridu cesného se přidá ke 290 ml suchého dimethylformamidu. Výsledná směs se míchá, aby se vytvořil roztok. Tento roztok se smíchá se 6,63 ml (0,103 mol) dichlormethanu a směs se zahřeje na 110 °C. Potom se přidá stejné množství dichlormethanu, což se zopakuje čtyřikrát v intervalu jedné hodiny. Reakční směs se pak zahřívá dvě hodiny, aby se reakce dokončila. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou a extrahuje diethyletherem. Extrahovaný roztok se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Výsledný odparek se překrystalizuje z ethylacetátu. Získá se tak 10,7 g prvního podílu krystalů a 1,82 g druhého podílu krystalů. Matečné louhy se dále zahustí a přečistí se chromatografií na koloně silikagelu, při čemž se jako eluent používá směs petroletheru s ethylacetátem (9 : 1). Získá se tak dalších 2,00 g krystalického materiálu. Celkový výtěžek sloučeniny 1 byl 14,55 g (výtěžek: 71 %). Sloučenina 1 byla získána jako žlutý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6,26 (s, 2 H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,55 (široký dublet, J = 8,0 Hz, 2 H).

Příklad 2

35 Syntéza 2,3-(methylendioxy)-5-naftylaminu (sloučenina 2)

4,687 g (0,0216 mol) sloučeniny 1 se rozpustí ve 200 ml ethanolu. Výsledný roztok se smíchá s 10 ml hydrazinhydrátu, přidá se 1 g katalyzátoru (5 % palladium na uhlí) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem 80 minut. Po ochlazení se katalyzátor (palladium na uhlí) odfiltruje a filtrát se odpaří. Surový krystalický materiál, který se takto vytvořil, se přečistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí petroletheru s ethylacetátem v poměru 1 : 2. Získá se tak 3,566 g sloučeniny 2 (výtěžek: 88 %). Sloučenina 2 byl světle žlutohnědý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6,07 (s, 2 H), 5,44 (široký singlet, 2 H), 6,54 (dd, J = 7,2 Hz a 1,5 Hz, 1 H), 6,92 (široký dublet, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,02 (dublet dubletu, J = 8,0 Hz a 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H).

Příklad 3

50 Syntéza N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-6,7-(methylendioxy)-1-naftylaminu (sloučenina C-1)

Ve 100 ml toluenu se rozpustí 3,548 g (18,95 mol) sloučeniny 2 a 6,304 g (19,63 mol) 2-(benzyloxy)-3-methoxy-6-brombenzaldehydu. Výsledný roztok se zahřívá jednu hodinu na

110 °C, potom se zahustí za sníženého tlaku na rotačním odpařováku. Takto získaný odparek se smíchá s 80 ml čerstvého toluenu a výsledná směs se zahřívá jednu hodinu. Potom se reakční směs zahustí za sníženého tlaku stejným způsobem, jak shora uvedeno. Výsledný odparek (Schiffova báze) se smíchá s 50 ml toluenu, ochladí se v lázni ledu s vodou a k tomuto ochlazenému roztoku se za míchání během 45 minut přikape 1,31 g (20,85 mmol kyanhydridoboritanu sodného v 50 ml methanolu. Po jedné hodině se reakční směs smíchá s vodou a produkt se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se oddělí, vysuší nad bezvodým síranem sodným, síran sodný se odfiltruje a filtrát se zahustí; výsledný odparek se rozpustí v malém množství chloroformu. K tomuto chloroformovému roztoku se po částech přidává stejné množství petroletheru, aby se vysrážel krystalický materiál. Tento krystalický materiál se pak oddělí odfiltrováním, vysuší a získá se tak 5,674 g sloučeniny C-1. Matečné louhy se zahustí a přechází se chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí petroletheru s chloroformem a ethylacetátem v poměru 16 : 4 : 1. Získá se tak 1,415 g sloučeniny C-1. Celkové množství takto vytvořené sloučeniny C-1 bylo 7,089 g (výtěžek 76 %). Sloučenina C-1 byla získána jako bílý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, ppm): 3,90 (s, 3 H), 4,37 (široký signál, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 6,74 (dublet dubletu, J = 7,4 Hz a 1,2 Hz, 1 H), 5,99 (s, 2 H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,11 (široký dublet, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 až 7,37 (m, 6 H). IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 396, 3 096, 3 064, 2 998, 2 944, 2 906, 2 845, 1 621, 1 603, 1 573, 1 538 (s), 1 501, 1 464 (vs), 1 435, 1 400, 1 393, 1 371, 1 316, 1 285 (s), 1 271 (s), 1 251 (s), 1 218, 1 202, 1 194, 1 173, 1 144, 1 131, 1 099, 1 072, 1 040 (s), 993, 960, 948, 916, 907, 862, 831, 795, 778, 757, 739 a 687.

Příklad 4

Syntéza N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-6-methoxy-7-isopropoxy-1-naftylaminu (sloučenina C-3)

463 mg 2-methoxy-3-isopropoxy-5-naftylaminu a 707 mg 2-(benzyloxy)-3-methoxy-6-brombenzaldehydu se nechá reagovat stejným způsobem, jako je shora popsáno v příkladu 3. Ve výtěžku 90 % se tak získá 970 mg sloučeniny C-3 jako bílý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, ppm): 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 3,88 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,53 (s, 2 H), 4,57 (septet, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,58 (široký signál, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 6,75 (dublet dubletu, J = 7,5 Hz a 1,0 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,13 (široký dublet, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,24 až 7,31 (m, 3 H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,34 až 7,41 (m, 2 H).

Příklad 5

Syntéza N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-6-isopropoxy-7-methoxy-1-naftylaminu (sloučenina C-4)

463 mg 2-isopropoxy-7-methoxy-5-naftylaminu a 481 mg 2-benzyloxy-3-methoxy-6-brombenzaldehydu se nechá reagovat podobným způsobem, jako je shora popsáno v příkladu 3. Získá se tak 800 mg sloučeniny C-4 ve výtěžku 99 %. Sloučenina C-4 byla bílý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, ppm): 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 3,84 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,54 (s, 2 H), 4,60 (široký signál, 1 H), 4,69 (septet, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 6,76 (dd, J = 7,5 Hz a 1,0 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,105 (s, 1 H), 7,113 (široký dublet, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,24 až 7,30 (m, 3 H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,32 až 7,41 (m, 2 H).

Příklad 6

Syntéza N-(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-6,7-diisopropoxy-1-naftylaminu (sloučenina C-6)

406 mg 2,3-diisopropoxy-5-naftylaminu a 707 mg 2-(benzyloxy)-3-methoxy-6-brombenzaldehydu se nechá reagovat stejným způsobem, jako shora popsáno v příkladu 3. Získá se tak 756 mg sloučeniny C-6 (výťažek: 89 %). Sloučenina C-6 byla získána jako bílý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, ppm): 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 3,88 (s, 3 H), 4,49 (septet, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,55 (široký signál, 1 H), 4,61 (septet, J = 6,1 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 6,72 (dublet dubletu, J = 7,5 Hz a 1,1 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), a 7,08 až 7,40 (m, 10 H), IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 420, 2 978, 2 936, 1 626, 1 595, 1 581, 1 522, 1 468(s), 1 437, 1 383, 1 334, 1 277, 1 253 (s), 1 215, 1 182, 1 159, 1 139, 1 112, 1 079, 1 012, 982, 954, 925, 860, 840, 800, 773, 735 a 695.

Příklad 7

Syntéza N-[(2'-benzyloxy)-3'-methoxy-6'-brombenzyl]-1-naftylaminu (sloučenina C-7)

1,718 g 5-naftylaminu a 4,239 g 2-(benzyloxy)-3-methoxy-6-brombenzaldehydu se nechají zreagovat stejným způsobem, jako je shora popsáno v příkladu 3. Získá se tak 3,71 g sloučeniny C-7 (výťažek: 62,78 %). Sloučenina C-7 byla bílý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, ppm): 3,90 (s, 3 H), 4,52 (s, 2 H), 4,80 (široký signál, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 6,80 až 6,85 (m, 2 H), 7,22 až 7,47 (m, 10 H), 7,68 až 7,81 (m, 2 H). IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 999 (s), 3 070, 2 944, 2 856, 1 626, 1 581 (s), 1 531, 1 481, 1 467 (s), 1 432, 1 410, 1 372, 1 355, 1 336, 1 296, 1 272 (s), 1 227, 1 215, 1 200, 1 178, 1 144, 1 109, 1 088, 1 073 (s), 983, 959, 911, 865, 795, 783, 764 (s), 741 a 690.

Příklad 8

Syntéza 2,3-(methylenedioxy)-7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinu (sloučenina D-1)

1,968 g (4 mmol) sloučeniny C-1 a 2,91 g (10 mmol) tributylcínhydridu se rozpustí ve 100 ml toluenu. Výsledný roztok se zahřeje na 110 °C. K tomuto roztoku se přidá 0,8 g 2,2'-azobis(isobutyronitrilu). Po třiceti minutách se reakční roztok ochladí na teplotu místnosti, potom se smíchá se dvěma gramy aktivního oxidu manganičitého a směs se míchá dvacet minut. Sloučenina manganu se oddělí odfiltrováním. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Takto získaný odparek se nechá projít kolonou silikagelu, eluce směsí chloroformu s petroletherem v poměru 3 : 2. Hlavní frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Získá se tak surový krystalický materiál, který se smíchá s 25 ml ethylacetátu. Směs se za třepání zahřívá. Tento roztok se postupně smíchá s 200 ml hexanu. Získaný krystalický materiál se oddělí odfiltrováním. Krystaly se promyjí hexanem a vysuší. Získá se tak 1,018 g sloučeniny D-1. Filtrát se dále odpaří dosucha a přečistí se na koloně silikagelu chromatografií, eluce směsí petroletheru s chloroformem a ethylacetátem v poměru 16 : 4 : 1. Získá se tak dalších 0,183 g sloučeniny D-1. Celkové množství získané sloučeniny D-1 je 1,201 g (výťažek: 73 %). Sloučenina D-1 byla světlý žlutavý bílý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, ppm): 4,07 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,13 (s, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,34 až 7,46 (m, 3 H), 7,58 (dd, J = 8,0 a 1,6 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H) a 9,75 (s, 1 H). ¹³C-NMR spektrum (50 MHz, CDCl₃, ppm): 50,03 (kvartet), 76,21 (t), 101,62 (t), 102,46 (d), 104,68 (d), 118,57 (d), 118,69 (d), 119,02 (d), 120,27 (d), 122,48 (s), 127,40 (d), 128,43 (s), 128,67 (d), 128,87 (d) x 2, 128,96 (d) x 2, 129,51 (s),

130,11 (s), 137,59 (s), 140,37 (s), 144,38 (s), 147,22 (d), 148,71 (s), 148,89 (s) a 149,91 (s). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 3 032, 3 004, 2 964, 2 944, 2 910, 2 875, 2 840, 1 640, 1 616, 1 595, 1 578, 1 533, 1 495, 1 460 (vs), 1 440 (s), 1 394, 1 378, 1 358, 1 324, 1 284 (s), 1 277, 1 251 (s), 1 223, 1 202 (s), 1 169, 1 136, 1 112, 1 081 (s), 1 040 (s), 991, 968, 958, 949, 920, 904, 875, 850, 845, 830, 795, 759, 750, 697, 686 a 667.

Příklad 9

Syntéza 2,8-dimethoxy-3-isopropoxy-7-benzyloxy-benzo[c]fenantridinu (sloučenina D-3)

886 mg sloučeniny C-3 se nechá zreagovat stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 8. Získá se tak 512 mg sloučeniny D-3 (výtěžek: 68 %). Sloučenina D-3 byla světlý žlutavě bílý prášek. ^1H NMR spektrum (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 1,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 6 H), 4,04 (s, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 5,05 (septet, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,34 až 7,47 (m, 3 H), 7,55 až 7,61 (m, 2 H), 7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 2 976, 2 938, 2 838, 1 618, 1 576, 1 525, 1 509, 1 479, 1 461, 1 434, 1 411, 1 389, 1 372, 1 351, 1 324, 1 282, 1 265 (s), 1 218, 1 203, 1 168, 1 143, 1 115, 1 080, 1 068, 1 026, 981, 953, 929, 915, 880, 856, 842, 830, 797, 759, 747, 698 a 685.

Příklad 10

Syntéza 2-isopropoxy-3,8-dimethoxy-7-benzyloxy-benzo[c]fenantridinu (sloučenina D-4)

720 mg sloučeniny C-4 necháme zreagovat stejným způsobem, jako je shora popsáno v příkladu 8. Získá se tak 320 mg sloučeniny D-4 ve výtěžku 53 %. Sloučenina D-4 byla světlý žlutavě bílý prášek. ^1H NMR spektrum (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 1,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H), 4,07 (s, 3 H), 4,17 (s, 3 H), 4,80 (septet, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,34 až 7,47 (m, 3 H), 7,55 až 7,62 (m, 2 H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 2 976, 2 938, 2 840, 1 618, 1 578, 1 527, 1 509, 1 478, 1 456, 1 435, 1 409, 1 389, 1 375, 1 355, 1 325, 1 267 (s), 1 220, 1 191, 1 177, 1 163, 1 140, 1 112, 1 083, 1 067, 1 021, 995, 973, 942, 911, 872, 849, 830, 804, 772, 759, 749 a 698.

Příklad 11

Syntéza 2,3-diisopropoxy-7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinu (sloučenina D-6)

692 mg sloučeniny C-6 se nechá zreagovat stejným způsobem, jako je shora popsáno v příkladu 8. Získá se tak 379 mg sloučeniny D-6 (výtěžek: 64 %). Sloučenina D-6 byla světlý žlutavě bílý prášek. ^1H NMR spektrum (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 1,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 6 H), 1,49 (d, $J = 6,1$ Hz, 6 H), 4,04 (s, 3 H), 4,69 (septet, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 4,92 (septet, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 7,34 až 7,46 (m, 3 H), 7,36 (s, 1 H), 7,55 až 7,62 (m, 2 H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H) a 9,77 (s, 1 H). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 2 976, 2 932, 1 617, 1 576, 1 527, 1 507, 1 463, 1 439, 1 413, 1 385, 1 337, 1 355, 1 323, 1 265 (s), 1 216, 1 180, 1 166, 1 139, 1 113, 1 086, 1 066, 998, 952, 932, 910, 876, 856, 831, 800, 743 a 697.

Příklad 12

Syntéza 7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinu (sloučenina D-7)

3,71 g sloučeniny C-7 se nechá reagovat stejným způsobem, jako je shora popsáno v příkladu 8. Získá se tak 1,387 g sloučeniny D-7 (výtěžek: 46 %). Sloučenina D-7 byla světlý žlutavě bílý prášek. ¹H NMR spektrum (200 MHz, CDCl₃, ppm): 4,08 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 7,34 až 7,47 (m, 3 H), 7,55 až 7,61 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,61 až 7,71 (m, 1 H), 7,71 až 7,81 (m, 1 H), 7,97 (dublet dubletu, J = 8,0 Hz a J' = 1,3 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 9,36 (dublet dubletu, J = 8,0 Hz a 1,0 Hz, 1 H), 9,84 (s, 1 H). IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 025, 2 985, 2 925, 2 870, 2 830, 1 617, 1 574, 1 525, 1 464, 1 442, 1 425, 1 355, 1 332, 1 291 (s), 1 281 (s), 1 261, 1 236, 1 204, 1 177, 1 154, 1 138, 1 079 (s), 1 024, 986, 958, 934, 901, 868, 843, 834, 809 (s), 816, 744, 721 a 695.

Příklad 13

Syntéza 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogensíranové soli (sloučenina A-0)

1,00 g (2,44 mmol) sloučeniny D-1, 4,55 g (24,4 mmol) methylesteru kyseliny p-toluensulfonové a 2,91 g (24,5 mmol) bromidu draselného se navzájem dostatečně promíchá za pomoci magnetického míchadla. Výsledná směs se udržuje na teplotě 130 °C 5,5 hodiny, potom se zředí vodou, extrahuje methylenchloridem, methylenchloridová vrstva se oddělí, vysuší nad bezvodým síranem sodným, síran sodný se odfiltruje a filtrát se zahustí. Takto získaný zahuštěný zbývající materiál se opět rozmíchá se 4,55 g methylesteru kyseliny p-toluensulfonové a 2,91 g práškového bromidu draselného pomocí magnetického míchadla a zahřívá se tři hodiny na teplotu 130 °C.

Dále se reakční směs smíchá s 5 ml kyseliny octové a 2,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a získaná směs se zahřívá 2 hodiny při 100 °C. Potom se reakční směs zředí vodou a postupně se zneutralizuje hydrogenuhličitanem sodným. Reakční směs se extrahuje methylenchloridem, vysuší se nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje a zahustí; potom se reakční směs chromatografuje na koloně silikagelu, eluce směsí methylenchloridu s methanolem v poměru 9 : 1. Ty frakce, které obsahují čistou sloučeninu E-0, se spojí a zahustí.

Zahuštěný produkt, který obsahuje sloučeninu E-0, se postupně přidává k roztoku zředěné kyseliny sírové, který obsahuje 5 ml 0,5M vodného roztoku kyseliny sírové, 25 ml vody a led. Výsledná směs se zahustí, smíchá se s 5 ml čerstvé vody, aby se rozpustila velká část sloučeniny A-0 ve vodě. Takto získaný vodný roztok se pak postupně smíchá s 200 ml acetonu. Vytvoří se žlutá sraženina, která se pak oddělí odfiltrováním a vysuší se ve vakuu. Získá se tak 750 mg sloučeniny A-0 (výtěžek: 71,2 %). Sloučenina E-0 byla získána jako tmavě fialová pevná látka. ¹H NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d₆, ppm): 3,76 (s, 3 H), 4,41 (s, 3 H), 6,25 (s, 2 H), 7,04 (s, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H). ¹³C-NMR spektrum (50 MHz, DMSO-d₆, ppm): 48,65 (q), 55,59 (q), 100,04 (d), 102,29 (t), 103,22 (d), 105,52 (d), 118,54 (s), 119,13 (d), 119,36 (s), 120,64 (s), 125,41 (s), 127,04 (d), 128,30 (d), 131,48 (s), 131,63 (s), 147,90 (s), 148,09 (singlet), 151,06 (d), 151,21 (s), 168,30 (s). IČ spektrum (cm⁻¹, KBr): 3 050, 2 964, 2 910, 2 834, 1 625 (s), 1 584, 1 559, 1 538 (s), 1 511 (s), 1 501 (s), 1 474 (s), 1 459, 1 417, 1 372 (s), 1 336, 1 287, 1 256 (vs), 1 245 (vs), 1 207, 1 180, 1 145, 1 122, 1 114, 1 098, 1 042 (s), 968, 940, 922, 891, 872, 864, 855, 828, 804, 790, 764, 745, 710, 680 a 660.

Sloučenina A-0 byla získána jako žlutý prášek (X^- znamená v obecném vzorci A HSO_4^-), 1H NMR spektrum (200 MHz, D_2O , ppm): 3,62 (s, 3 H), 3,94 (široký singlet, 3 H), 5,95 (široký s, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H). ^{13}C NMR spektrum (50 MHz, D_2O , ppm): 54,93 (q), 58,96 (q), 105,51 (d), 106,16 (t), 108,33 (d), 115,55 (d) a (s), 119,54 (d), 121,05 (s), 125,69 (s), 125,81 (d), 127,67 (s), 131,13 (s), 133,47 (d), 133,90 (s), 146,94 (s), 147,97 (s), 150,79 (s), 151,54 (d) a (s). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 3 476, 3 040, 3 010, 2 950, 1 628, 1 585, 1 549, 1 493 (s), 1 478 (s), 1 466, 1 447, 1 415, 1 373, 1 353, 1 297 (s), 1 279 (s), 1 260 (s), 1 218 (s), 1 191 (s), 1 156, 1 112, 1 096, 1 053, 1 038 (s), 967, 919, 865, 847, 830, 778, 764, 751 a 709.

Příklad 14

15 Syntéza 2,3-(methylendioxy)-5-ethyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogensíranové soli (sloučenina A-1)

1,433 g (3,5 mmol) 2,3-(methylendioxy)-7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinu (sloučenina D-1) se smíchá s 0,906 ml (3,7 mmol) ethylesteru trifluormethansulfonové kyseliny a 10 ml suchého toluenu. Směs se zahřívá 4,5 hodiny na 100 °C. Výsledná směs se pak smíchá s 10 ml kyseliny octové a 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a zahřívá se jednu hodinu na 100 °C. Potom se tato reakční směs zředí pomalým přidáváním do ledové vody. Získaná směs se zneutralizuje přidáváním hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se pak extrahuje chloroformem. Chloroformová vrstva se oddělí, vysuší se nad bezvodým síranem sodným, síran sodný se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Takto získaný odparek se přečistí chromatografií na silikagelu, eluce směsí chloroformu s methanolem v poměru 9 : 1. Hlavní frakce se spojí a zahustí. Získá se tak tmavě fialový pevný materiál, což je sloučenina E-1 se strukturou, odpovídající obecnému vzorci E. Tato sloučenina E-1 se pak rozpustí v malém množství methanolu. Výsledný roztok se okyselí postupným přidáváním zředěného vodného roztoku kyseliny sírové v množství od 1,0 do 2,0 mol na 1 mol sloučeniny E-1. Tímto zpracováním se barva roztoku změní na žlutou až oranžovou. Roztok se pak zahustí za sníženého tlaku. K zahuštěnému vodnému roztoku se pak přidá po částech aceton. Třepáním se začne tvořit sraženina, která se oddělí odfiltrováním. Tato sraženina se vysuší, čímž se získá 1,171 g (výtěžek 75,1 %) žlutého prášku sloučeniny A-1 (tj. sloučeniny obecného vzorce A, v němž X^- znamená HSO_4^-). Sloučenina E-1 byla tmavě fialový pevný materiál, 1H NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD v poměru 1 : 1, ppm): 1,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 4,83 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,19 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 9,36 (s, 1 H), ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD v poměru 1 : 1, ppm): 16,65 (q), 54,90 (t), 56,36 (q), 102,71 (d), 103,14 (t), 103,54 (d), 106,56 (d), 119,61 (d), 119,77 (s), 120,94 (d), 121,47 (s), 127,20 (s), 128,10 (s), 129,37 (d), 131,33 (s), 132,58 (s), 149,29 (s), 149,71 (s), 150,84 (d), 152,12 (s), 168,45 (s). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 2 970, 2 918, 1 623 (s), 1 582, 1 558, 1 534 (s), 1 502 (s), 1 475 (s), 1 460 (s), 1 376 (s), 1 345, 1 300, 1 285, 1 250 (vs), 1 189, 1 142, 1 115, 1 099, 1 036 (s), 941, 864, 794, 761, 736, 707, 673, 664.

45 Sloučenina A-1 (tj. sloučeniny obecného vzorce A, v němž X^- znamená HSO_4^-) byla žlutý prášek, 1H NMR spektrum (200 MHz, D_2O , ppm): 1,64 (široký triplet, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 4,27 (široký multiplet, 2 H), 6,02 (široký s (2 H), 6,45 (s, 1 H), 6,55 (široký singlet, 1 H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,95 (široký singlet, 2 H), 7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H). ^{13}C NMR spektrum (50 MHz, D_2O , ppm): 19,32 (q), 58,78 (q), 59,43 (t), 104,40 (dublet), 105,92 (t), 108,03 (d), 115,24 (d), 115,63 (s), 119,17 (d), 120,05 (s), 125,49 (s) a (d), 127,39 (s), 130,66 (s), 132,96 (d), 133,33 (s), 146,54 (s), 147,55 (s), 150,25 (d), 150,59 (s), 151,46 (s). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 3 364, 3 040, 2 970, 2 930, 2 888, 1 622, 1 602, 1 550, 1 491 (s), 1 474 (s), 1 453,

1 412, 1 383, 1 348, 1 334, 1 300, 1 279 (s), 1 260 (s), 1 223 (s), 1 217 (s), 1 158, 1 128, 1 115, 1 103, 1 080, 1 042 (s), 942, 925, 884, 825 a 771.

5 Příklad 15

Syntéza 2,3-(methylendioxy)-5-(propyl)-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogensíranové soli (sloučenina A-2)

10 Sloučenina D-1 a propylester 2-nitrobenzensulfonové kyseliny se nechají reagovat spolu podobným způsobem, jako je shora popsáno v příkladu 14. Získá se tak sloučenina E-2, která se nechá zreagovat se zředěnou kyselinou sírovou v methanolu, čímž se získá sloučenina A-2 (kde X⁻ v obecném vzorci A znamená HSO₄⁻). Sloučenina A-2 byla získána jako žlutý prášek (X⁻ znamená HSO₄⁻), ¹H NMR spektrum (200 MHz, D₂O, ppm): 0,97 (široký triplet, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,95 (široký multiplet, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,22 (široký multiplet, 2 H), 6,12 (široký singlet, 2 H), 6,55 (široký singlet, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H). ¹³C NMR spektrum (50 MHz, D₂O, ppm): 12,40 (kvartet), 27,92 (t), 59,22 (q), 65,30 (t), 104,49 (d), 106,31 (t), 108,62 (d), 116,05 (d), 116,30 (s), 120,09 (d), 120,79 (s), 126,27 (d), 126,40 (s), 128,26 (s), 131,31 (s), 133,53 (d), 134,08 (s), 147,41 (s), 148,36 (s), 151,10 (d), 151,27 (s), 152,02 (s); IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 394, 3 064, 2 982, 1 647, 1 620, 1 602, 1 581, 1 550, 1 493 (s), 1 472 (s), 1 417, 1 387, 1 375, 1 355, 1 302 (s), 1 277 (s), 1 257 (s), 1 215 (s), 1 172 (s), 1 155, 1 139, 1 117, 1 105, 1 082, 1 062, 1 039 (s), 1 001, 971, 934, 926, 886, 855 (s), 829, 811, 790, 759 a 707.

25

Příklad 16

Syntéza 2,8-dimethoxy-3,7-dihydroxy-5-methyl-benzo[c]fenantridinium-chloridu (sloučenina A-3)

30

227 mg (0,5 mmol) 2,8-dimethoxy-3-isopropoxy-7-benzyloxy-benzo[c]fenantridinu (sloučenina D-3) se smíchá s 932 mg (5 mmol) methylesteru kyseliny p-toluensulfonové a 35 mg (0,25 mmol) bezvodého uhličitanu draselného. Výsledná směs se zahřívá tři a půl hodiny na teplotu 140 °C. Potom se směs smíchá s 6 ml kyseliny octové a 3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se zahřívá tři hodiny na 100 °C. Potom se reakční směs postupně přidává do ledové vody. Tato zředěná směs se zneutralizuje postupným přidáváním hydrogenuhličitanu sodného. Zneutralizovaná směs se extrahuje chloroformem a malým množstvím methanolu. Extrakt se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Takto získaný odparek se přečistí chromatografií na silikagelu, eluce směsí chloroformu s methanolem v poměru 4 : 1. Hlavní frakce se spojí. Odpařením se získá tmavě fialový pevný materiál, sloučenina E-3, která má strukturu obecného vzorce E. Tato sloučenina E-3 se potom rozpustí v malém množství methanolu, okyselí se postupným přidáváním zředěného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové v množství od 1,5 do 3,0 mol na 1 mol sloučeniny. Získá se tak roztok sloučeniny, jehož barva přešla na žlutou nebo oranžovou. Tento roztok se odpaří za sníženého tlaku, čímž se odstraní jak rozpouštědlo, tak nadbytek kyseliny chlorovodíkové. Získaný odparek byl sloučenina A-3 (kde X⁻ znamená Cl⁻). Bylo připraveno 98 mg sloučeniny A-3 (výtěžek: 52,7 %). Sloučenina A-3 byla získána jako žlutý prášek (X⁻ znamená Cl⁻). ¹H NMR spektrum (200 MHz, CD₃OD (+ DCl), ppm): 4,09 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,95 (s, 3 H), 7,62 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H). IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 428, 3 082, 1 621, 1 591, 1 578, 1 554, 1 504, 1 448, 1 415, 1 384, 1 374, 1 352, 1 339, 1 289 (s), 1 276 (s), 1 220, 1 193, 1 167, 1 157, 1 114, 1 061, 1 025, 1 008, 966, 921, 865, 854, 818, 781 a 748.

50

Příklad 17

- 5 Syntéza 2,7-dihydroxy-3,8-dimethoxy-5-methyl-benzo[c]fenantridinium-chloridu (sloučenina A-4)

2-Isopropoxy-3,8-dimethoxy-7-benzyloxy-benzo[c]fenantridin (sloučenina D-4) a methylester p-touensulfonové kyseliny se nechají reagovat stejným způsobem, jako je shora popsáno
 10 v příkladu 16. Získá se tak sloučenina E-4, která byla dále nechána reagovat se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou v methanolu. Získá se sloučenina A-4 jako žlutý prášek (X^- v obecném vzorci A znamená Cl^-). 1H NMR spektrum (200 MHz, CD_3OD (+DCl), ppm): 4,11 (s, 3 H), 4,17 (s, 3 H), 5,03 (s, 3 H), 7,49 (s, 1 H), 8,08 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 9,98 (s, 1 H). ^{13}C NMR spektrum (50 MHz, CD_3OD (+DCl), ppm): 52,74 (kvartet), 57,05 (kvartet), 57,75 (kvartet),
 15 108,55 (d), 113,59 (d), 115,20 (d), 117,09 (s), 119,49 (d), 120,14 (s), 125,88 (d), 126,98 (s), 129,99 (s), 132,13 (d), 133,20 (s), 133,46 (s), 147,62 (s), 150,80 (s), 151,11 (s) x 2, 151,63 (d). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 3 384, 3 214, 1 619, 1 589, 1 576, 1 556, 1 504, 1 457, 1 445, 1 421, 1 414, 1 378, 1 350, 1 338, 1 301 (s), 1 279 (s), 1 262 (s), 1 217, 1 168, 1 155, 1 115, 1 058,
 20 1 022, 1 006, 976, 935, 866, 828, 818, 808, 785, 747 a 723.

Příklad 18

- 25 Syntéza 2,3,7-trihydroxy-5-methyl-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-tosylátu (sloučenina A-6)

2,3-Diisopropoxy-7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridin (sloučenina D-6) a methylester p-toluensulfonové kyseliny se nechají zreagovat stejným způsobem, jako je shora popsáno
 30 v příkladu 16. Získá se tak sloučenina E-6, která se dále nechá zreagovat s kyselinou p-toluensulfonovou v přítomnosti methanolu. Připraví se tak sloučenina A-6 jako žlutý prášek (kde X^- v obecném vzorci A znamená skupinu $-OTs^-$). 1H NMR spektrum (200 MHz, $CD_3OD + D_2O$ (+DCl), ppm): 4,00 (s, 3 H), 4,67 (s, 3 H), 7,17 (s, 1 H), 7,73 až 7,80 (m, 3 H), 7,92 (široký dublet, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,35 (široký dublet, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H), skupina OTs^- (Ts znamená p-toluensulfonylovou skupinu): 2,38 (s, 3 H), 7,31 (široký dublet, $J = 8,0$ Hz, 2 H),
 35 7,67 (široký dublet, $J = 8,0$ Hz, 2 H). IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 3 390, 3 200 až 3 050, 1 622, 1 562, 1 495, 1 459, 1 454, 1 445, 1 407, 1 384, 1 352, 1 339, 1 295 (s), 1 274 (s), 1 217, 1 189, 1 148, 1 118 (s), 1 056, 1 033, 1 009, 978, 927, 871, 815, 784, 744, 717, 681 a 671.

40

Příklad 19

- 45 Syntéza 5-ethyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogensíranové soli (sloučenina A-7)

183 mg (0,5 mmol) 7-benzyloxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinu (sloučenina D-7) se smíchá s 0,13 ml (1,0 mmol) ethylesteru trifluormethansulfonové kyseliny a 0,9 ml suchého toluenu. Výsledná směs se zahřívá pět hodin na teplotu 100 °C. Potom se směs smíchá se 4 ml kyseliny octové a 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a tato směs se zahřívá jednu hodinu na
 50 100 °C, načež se reakční směs postupně přidává do ledové vody. Výsledná směs se pomalu zředí přidáváním hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se chloroformem. Chloroformový extrakt se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje a za sníženého tlaku se zahustí. Výsledný zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu, eluce směsí chloroformu s methanolem v poměru 9 : 1.

Hlavní frakce se spojí a zahustí. Získá se tak tmavě fialový pevný materiál, který je sloučeninou E-7 se strukturou obecného vzorce E. Sloučenina E-7 se rozpustí v malém množství methanolu, takto získaný roztok se okyselí přidáváním zředěného vodného roztoku kyseliny sírové v množství od 1,0 do 2,0 mol na 1 mol sloučeniny. Barva roztoku sloučeniny se tak změní na žlutou nebo oranžovou. Vodný roztok sloučeniny se pak za sníženého tlaku zahustí. Ke koncentrovanému roztoku se za třepání přidává po částech aceton. Vytvoří se tak sraženina, která se odfiltruje a vysuší. Získá se tak sloučenina A-7 (v níž X⁻ znamená skupinu HSO₄⁻) jako žlutý prášek v množství 160 mg (výtěžek 79,7 %). Sloučenina E-7 byla tmavě fialový pevný materiál, ¹H NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d₆, ppm): 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,82 (kvartet, J = 7,1 Hz, 2 H) 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,63 až 7,76 (m, 2 H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,08 až 8,14 (m, 1 H), 8,32 až 8,41 (m, 1 H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 9,11 (s, 1 H); ¹³C NMR spektrum (50 MHz, DMSO-d₆, ppm): 15,96 (kvartet), 53,13 (t), 55,23 (q), 99,29 (d), 117,77 (d), 118,88 (s), 120,57 (d), 123,89 (s), 124,56 (d), 126,38 (s), 126,54 (s), 126,61 (d), 126,68 (f), 128,08 (d), 128,86 (d), 130,38 (s), 133,47 (s), 148,66 (d), 151,53 (s), 169,42 (s), IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 039, 2 986, 2 938, 2 832, 1 628 (s), 1 614 (s), 1 557 (s), 1 530 (s), 1 510 (s), 1 495, 1 474, 1 456, 1 423, 1 386, 1 377 (s), 1 354, 1 345, 1 335, 1 317, 1 287, 1 266 (s), 1 245 (s), 1 239 (s), 1 194, 1 155, 1 139, 1 101 (s), 1 075, 1 061, 1 046, 977, 945, 923, 907, 871, 823, 798, 792, 774 (s), 752, 691 a 675.

Sloučenina A-7 byla získána jako žlutý prášek (X⁻ v obecném vzorci A znamená skupinu HSO₄⁻), ¹H NMR spektrum (200 MHz, D₂O, ppm): 1,72 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 4,52 (široký kvartet, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,95 a 7,05 (AB, JAB = 9,2 Hz, každý 1 H), 7,21 (široký singlet, 2 H), 7,32 až 7,50 (m, 2 H), 7,38 (široký dublet, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,59 (široký dublet, J = 7,9 Hz) (1 H), 8,96 (s, 1 H). ¹³C NMR spektrum (50 MHz, D₂O, ppm): 19,21 (kvartet), 58,82 (q), 59,83 (t), 115,65 (d), 116,24 (s), 120,59 (d), 124,28 (s), 125,66 (d), 127,01 (s) a (d), 127,52 (s), 131,05 (d), 131,38 (s) a (d), 132,25 (d), 134,28 (d), 135,72 (s), 146,64 (s), 147,90 (s), 150,21 (d); IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 419, 3 052, 1 614, 1 583, 1 540, 1 497, 1 468, 1 446, 1 431, 1 384, 1 361, 1 341, 1 302 (s), 1 277 (s), 1 216 (s), 1 164, 1 150, 1 143, 1 130, 1 086, 1 059, 985, 921, 854, 821, 767 a 695.

Příklad 20

Syntéza 5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogensíranové soli (sloučenina A-8)

Výchozím materiálem v tomto příkladu byla sloučenina E-8, která byla připravena podle J. Org. Chem. 53, 1708 až 1713 (1988). Sloučenina E-8 byla nechána zreagovat podobným způsobem, jako sloučenina E-1, na odpovídající sloučeninu ve formě hydrogensíranové soli, jak shora uvedeno v příkladu 14. Sloučenina A-8 byla získána ve výtěžku 99,0 %. Sloučenina A-8 byla získána jako žlutý prášek (kde X⁻ v obecném vzorci A znamená skupinu HSO₄⁻). ¹H NMR spektrum (200 MHz, D₂O, ppm): 3,42 (s, 3 H), 4,08 (s, 3 H), 6,79 a 6,85 (AB, JAB = 9,1 Hz, každý 1 H), 7,03 (široký singlet, 2 H), 7,16 až 7,24 (m, 1 H), 7,24 až 7,34 (m, 2 H), 7,63 až 7,73 (m, 1 H), 8,61 (s, 1 H). ¹³C NMR spektrum (50 MHz, D₂O, ppm): 54,98 (q), 58,81 (q), 115,64 (d), 115,87 (s), 120,58 (d), 124,93 (s), 125,69 (d), 126,84 (s), 127,36 (s), 127,98 (d), 131,01 (d), 131,60 (d) a (s), 132,41 (d), 134,66 (d), 136,01 (s), 146,82 (s), 148,09 (s), 151,29 (d); IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 3 480, 3 000, 2 950, 1 624, 1 617, 1 583, 1 537, 1 488, 1 463, 1 450, 1 430, 1 381, 1 359, 1 339, 1 318, 1 295 (s), 1 278 (s), 1 263, 1 241, 1 228 (s), 1 196, 1 182, 1 167, 1 143, 1 112 (s), 1 085, 1 066, 982, 922, 914, 875, 853, 823 (s), 783, 766, 751, 702, 692 a 670.

Příklad 21

Farmaceutický prostředek

- 5 Jeden gram 2,3-(methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogensíranové soli (sloučenina A-0, kde v obecném vzorci A X^- znamená skupinu HSO_4^-), jeden gram polysolvátu a 1 g Macrogolu 400 se rozpustí ve 100 g destilované vody pro injekce. Získá se tak roztok, který se zfiltruje membránovým filtrem. Tento roztok se naplní do ampulek a lyofilizuje se konvenčním způsobem. Získá se tak prostředek pro injekce, který obsahuje 50 mg
- 10 sloučeniny A-0 v každé ampulce.

Příklad 22

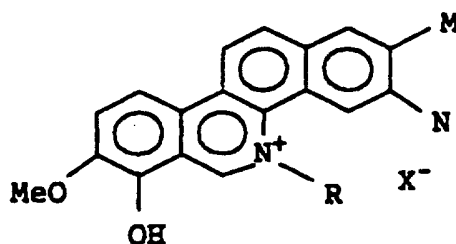
- 15 Farmaceutický prostředek

- 1g 2,3-(Methylendioxy)-5-ethyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridinium-hydrogen-síranové soli (sloučenina A-1, kde v obecném vzorci A skupina X^- znamená skupinu HSO_4^-), 1 g polysolvátu a 1 g Macrogolu 400 se rozpustí ve 100 g destilované vody pro injekce. Získá se tak
- 20 roztok, který se zfiltruje membránovým filtrem. Tento roztok se naplní do ampulek a lyofilizuje se konvenčním způsobem. Získá se tak prostředek pro injekce, který obsahuje v každé ampuli 50 mg sloučeniny A-1.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Benzo[c]fenantridiniové deriváty obecného vzorce A



(A),

30

v němž

Me značí methyl,

- 35 M a N jsou jednotlivě hydroxyl nebo (C_{1-5}) alkoxyl, nebo současně značí jednotlivě atom vodíku, nebo tvoří spolu methyledioxyskupinu,

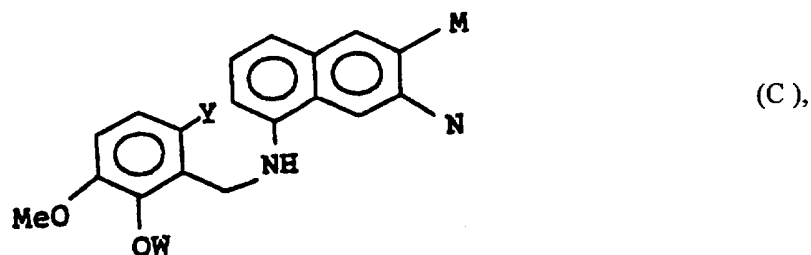
- X^- je kyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující halogenidový, sulfátový, nitrátový a p-toluensulfátový ion, nebo hydrogenkyselinový zbytek, vybraný ze skupiny,
- 40 zahrnující hydrogensulfátový, hydrogensulfonátový a dihydrogenfosfátový ion, a

R je (C_{1-5}) alkyl.

2. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce A, v němž X⁻ je hydrogenkyselinový zbytek shora uvedeného významu a ostatní substituenty mají významy, uvedené v nároku 1.
- 5 3. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce A, v němž X⁻ je hydrogensulfátový ion a ostatní substituenty mají významy, uvedené v nároku 1.
4. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce A, v němž M a N tvoří spolu methyldioxyskupinu a ostatní substituenty mají významy, uvedené v nároku 1.
- 10 5. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 4, obecného vzorce A, v němž R je methyl, ethyl nebo n-propyl a ostatní substituenty mají významy, uvedené v nároku 4.
6. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 4, obecného vzorce A, v němž M a N tvoří spolu methyldioxyskupinu a R je methyl a ostatní substituenty mají významy, uvedené v nároku 4.
- 15 7. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 4, obecného vzorce A, v němž M a N tvoří spolu methyldioxyskupinu a R je n-propyl a ostatní substituenty mají významy, uvedené v nároku 4.
- 20 8. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce A, v němž Me je methyl, M a N značí jednotlivě hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo značí současně jednotlivě atom vodíku, nebo spolu tvoří methyldioxyskupinu, X⁻ je kyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující halogenidový, sulfátový, nitrátový a p-toluensulfonátový ion, nebo hydrogenkyselinový zbytek, vybraný ze skupiny, zahrnující hydrogensulfátový a dihydrogenfosfátový ion, a R je (C₁₋₅) alkyl, s tou výhradou, že značí-li M a N současně jednotlivě atom vodíku nebo tvoří-li spolu methyldioxyskupinu a X⁻ je kyselinový zbytek, pak R je (C₂₋₅) alkyl.
- 25 9. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 8, obecného vzorce A, v němž kyselinovým zbytkem X⁻ shora uvedeného významu je ion, vytvářející sůl s kyselinou, a ostatní substituenty mají významy, uvedené v nároku 8.
- 30 10. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 8, obecného vzorce A, v němž M a N tvoří spolu methyldioxyskupinu, X⁻ je hydrogenkyselinový zbytek shora uvedeného významu a R a Me značí jednotlivě methyl.
- 35 11. Benzo[c]fenantridiniový derivát podle nároku 1, jímž je 2,3-(methyldioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniová hydrogensulfátová sůl.
- 40 12. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce A, v němž Me je methyl, M a N tvoří spolu methyldioxyskupinu, X⁻ je kyselinový zbytek shora uvedeného významu a R je atom vodíku.
- 45 13. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce A, v němž Me je methyl, M a N značí jednotlivě atom vodíku, hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo tvoří spolu methyldioxyskupinu, X⁻ je kyselinový zbytek shora uvedeného významu a R je (C₁₋₅)alkyl, s tou výhradou, že značí-li M a N současně jednotlivě atom vodíku nebo tvoří spolu methyldioxyskupinu, pak R je (C₂₋₅)alkyl.
- 50

14. Benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároku 1, jimiž jsou 2-(M)-3-(N)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]fenantridiniové kyselé soli obecného vzorce A, v němž M a N značí jednotlivě atom vodíku nebo tvoří spolu methylenedioxykupinu, R a Me značí jednotlivě methyl a X⁻ je kyselinový ion shora uvedeného významu, vytvářející sůl s kyselinou.

15. Způsob přípravy benzo[c]fenantridiniových derivátů obecného vzorce A, v němž, Me, M, N, X⁻ a R mají významy, uvedené v nároku 1, **v y z n a č e n ý t í m**, že se sloučenina obecného vzorce C



v němž

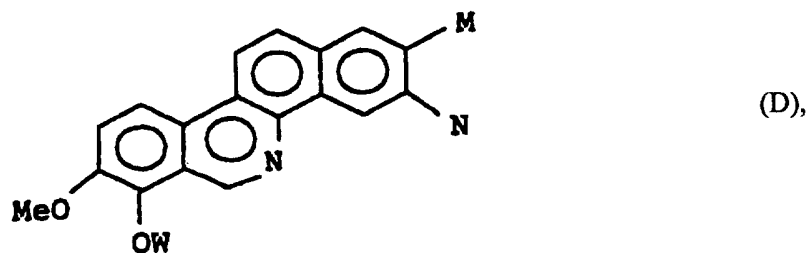
Me je methyl,

M a N značí jednotlivě hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo současně značí jednotlivě atomy vodíku, nebo spolu tvoří methylenedioxykupinu,

Y je halogenový atom, a

W je chránicí skupina,

podrobí reakci, vedoucí k uzavření kruhu, v přítomnosti organické sloučeniny cínu, zejména v přítomnosti 1 až 6 ekvivalentů organického hydridu cínu, v organickém rozpouštědle, a potom se oxidačně aromatizuje v přítomnosti oxidačního činidla na sloučeninu obecného vzorce D



v němž

Me je methyl,

M a N značí jednotlivě hydroxyl nebo (C₁₋₅)alkoxyl, nebo M a N současně značí jednotlivě atomy vodíku, nebo spolu tvoří methylenedioxykupinu, a

W je chránicí skupina,

načež se získaná sloučenina obecného vzorce D uvede v reakci s N-alkylačním činidlem, vybraným ze skupiny, zahrnující (C₁₋₅)alkylem substituovaný benzosulfonát a (C₁₋₅)alkyltrihalogenmethansulfonát, v organickém rozpouštědle a ze získané N-alkylované

sloučeniny se odstraní chránicí skupina a potom se N-alkylovaná sloučenina působením kyseliny převede na sloučeninu obecného vzorce A.

5 16. Způsob podle nároku 15, **v y z n a ě n ý t í m**, že se reakce sloučeniny obecného vzorce C, vedoucí k uzavření kruhu, se provádí při teplotě 60 až 150 °C v přítomnosti tributyl-
hydridu cínu a iniciátoru radikálové reakce, vybraného ze skupiny, zahrnující
2,2'-azobis(isobutyronitril), 2,2'-azobis(2-methylbutyronitril), 2,2'-azobis(2,4-dimethylvalero-
10 nitril) a benzoylperoxid, načež se kondenzační produkt bez separace z reakční směsi ale přímo
v ní oxidačně aromatizuje oxidem manganičným.

17. Způsob podle nároku 15 a 16, **v y z n a ě n ý t í m**, že se reakce, vedoucí k uzavření
kruhu, provádí za použití tributylhydridu cínu v množství 1 až 6 ekvivalentů na 1 ekvivalent
15 sloučeniny obecného vzorce C.

18. Farmaceutický přípravek s protinádorovým účinkem, **v y z n a ě n ý t í m**, že jako
účinnou látku obsahuje benzo[c]fenantridiniové deriváty podle nároků 1 až 14 ve spojení
s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo pomocnou látkou.

20

Konec dokumentu