



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 940

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 11 03 80
(21) PV 1652 - 80

(51) Int. Cl.³ C 07 C 49/727

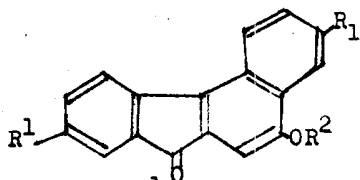
(40) Zveřejněno 15 09 81
(45) Vydáno 01 06 84

(75)

Autor vynálezu KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., ROUBÍK JIŘÍ, ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc., PRAHA
MĚLKA MILAN MUDr., HRADEC KRÁLOVÉ a
PUJMAN VOJTĚCH RNDr. CSc., PRAHA

(54) Antineoplasticky účinné deriváty 7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu a způsob jejich výroby

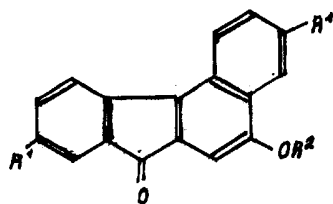
Vynález se týká nových antineoplasticky účinných derivátů 7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu obecného vzorce I



/I/,

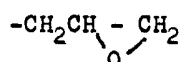
ve kterém R^1 značí atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu, R^2 značí 2,3-epoxypropyl- nebo 1-isopropylamino-2-hydroxypropyl- zbytek. U látek s basickým zbytkem jsou předmětem vynálezu vhodné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Látky vykazaly výrazný antineoplastický účinek u některých experimentálních nádorů a leukemie, při hodnocení na zvířatech.

Vynález se týká antineoplasticky účinných derivátů 7-exo-7H-benze/c/fluorenu obecného vzorce I



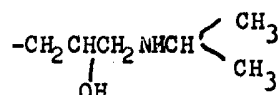
/I/,

ve kterém R^1 značí atom vodíku, methyl-nebo ethylskupinu, R^2 značí seskupení vzorce II



/II/,

nebo vzorce III



/III/,

jakož i způsobu výroby uvedených látek.

Vynález se rovněž týká solí látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 , ve kterém R^2 značí seskupení vzorce III, s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , vykazaly při biologickém hodnocení antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními transplantovatelnými nádory a jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Látky byly testovány na myších s ascitickými nádory S 37 a Kr 2, s ascitickou formou leukemie L 1210, s leukemií La, se slidními nádory HK a na krysách s Yoshidovým sarkomem.

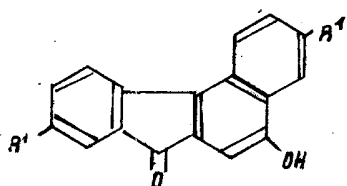
Při těchto pokusech byly látky podávány níže uvedeným způsobem jednou denně. U leukemií L 1210 a La byly podávány ve dny uvedené u příslušného pokusu, u myších ascitických nádorů 8x ve dnech 1 až 5 a 7 až 9 po transplantaci, podobné schema bylo voleno i pro myši slidní nádor, avšak počínaje dnem 5 nebo 7 po transplantaci, u krysího Yoshidova nádoru 5x ve dnech 1 až 5 po transplantaci. Velikost nádoru byla stanovena v den po skončení aplikace. Velikost nádoru a doba přežívání byly porovnány s hodnotami u neléčených zvířat.

Uvádíme příklady protinádorového účinku některých látek: I-Isopropylamino-3-/5-(7-exo-7H-benze/c/fluorenyloxy) /-2-propanol v dávce 50 mg/kg s.c. zmenšil velikost nádoru HK (15%), S 37 (25%) a Kr 2 (23%) a prodloužil přežití krys s nádorem Yoshidovým o 54 %. V dávce 100 mg/kg p.o. prodloužil přežití zvířat s nádorem Yoshidovým o 38%. V dávce 250 mg/kg s.c. v den 3 prodloužil přežití zvířat s leukemií La o 68% a v dávce 75 mg/kg s.c. o 162 %. V dávce 75 mg/kg p.o. prodloužil přežití o 88 % a v dávce 250 mg/kg p.o. o 106%.

1-Isopropylamino-3-/5-(3,9-diethyl-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyloxyl) /-2-propanol v dávce 50 mg/kg s.c. zmenšil velikost nádoru Kr 2 o 31 % a zmenšil celkový počet buněk v ascitu (totální ascitokrit) nádoru Kr 2 o 29%. U kryš s Yoshidovým sarkomem prodloužil přežívání v téže dávce o 43%.

1-Isopropylamino-3-/5-(3,9-dimethyl-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyloxy) /-2-propanol zmenšil velikost nádoru Kr 2 v dávce 50 mg/kg s.c. o 20% a prodloužil přežívání kryš s Yoshidovým nádorem o 30%.

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

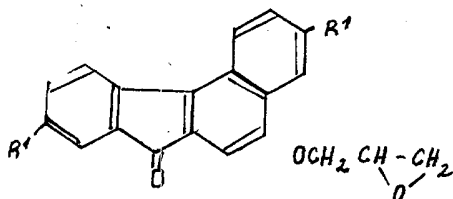


/IV/,

ve kterém R^1 má výše uvedený význam, s reakcí s epichlorhydrinem, v prostředí nevhodném, výhodně v nižších alkoholech, v přítomnosti basisy reagujících látek, v teplotním rozmezí od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

Reakční směsi po proběhnutí reakce se zpracovávají obvyklými postupy, např. po oddělení surového produktu z reakční směsi se k přečištění použije krystalisace nebo sloupcové chromatografie.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 má výše uvedený význam, a R^2 značí seskupení vzorce III, se podle vynálezu připravují z látek obecného vzorce I, ve kterém R^1 má výše uvedený význam a R^2 značí seskupení vzorce II, tj. látky obecného vzorce V



/V/,

ve kterém R^1 má výše uvedený význam, reakcí s isopropylaminem, v prostředí netečného aromatického rozpouštědla, výhodně v toluenu, v rozmezí teplot od 50 °C do teploty varu reakční směsi.

Reakční směsi po reakci se zpracovávají obvyklým postupem, např. po oddestilování těkavých složek ve vakuu vodní pumpy se zbytek překrystalisuje nebo přečistí pasází přes sloupec adsorbentu ve vhodném prostředí.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 má výše uvedený význam a R^2 značí seskupení vzorce III, se převedou na soli reakcí s vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami, z nichž pro farmaceutické účely přichází v úvahu kyselina solná, fosforečná, vinná, maleinová, napsylová a další. Přípravu soli je nejvýhodnější provádět v prostředí

nižšího alkoholu, výhodně v methanolu nebo ethanolu, přičemž se kyselina použije v mírném nadbytku (10 až 50%).

Látky obecného vzorce IV, o výše uvedeném významu R^1 jsou látky známé a snadno připravitelné podle našich čsl. autorských osvědčení č. 202 213, 204 211, 200 094.

Podrobnější údaje, o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterá neomezují. V příkladech provedení uvedené teploty tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány a vztahují se na látky prosté krystalového rozpouštědla.

Příklad 1

5-/(2,3/Epoxy)propoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluoren

K roztoku 1,86 g (0,046 mol) hydroxidu sodného ve 40 ml methanolu se přidá 4,92 g (0,02 mol) 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo-/c/fluorenu a ke vzniklému roztoku se přikape 4,62 g (0,05 mol) epichlorhydrinu a reakční směs se ponechá míchat při teplotě místnosti (20 až 25 °C) po dobu 5 dní. Látka vyloučená po ochlazení reakční směsi se odsaje a po promytí methanolem a vysušení se překrystalisuje ze směsi chloroform-methanol (2:1) a získá se látka o t.t. 157 až 158 °C.

Analogickým postupem se připraví:

3,9-dimethyl-5-/(2,3-epoxy) propoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluoren, t.t. 183 až 185 °C (chloroform-ethanol);

3,9-diethyl-5-/(2,3-epoxy)propoxy/-7-oxo-7h-benzo/c/fluoren, t.t. 153 až 155 °C (chloroform-ethanol).

Příklad 2

1-Isopropylamino-3-/5-(3,9-diethyl-7-oxo-7h-benzo/c/fluorenyl-oxy)/-2-propanol

K roztoku 7,16 g (0,02 mol) 3,9-diethyl-5-/ (2,3-epoxy)propoxy/-7-oxo-7h-benzo/c/fluorenu v 50 ml toluenu se přidá 10 ml isopropylaminu a reakční směs se refluxuje po dobu 6 hodin. Po odpaření těkavých podílů ve vakuu vodní vývěvy se surový produkt přečistí sloupcovou chromatografií za užití směsi chloroform-benzen (1:1). Krystalisací spojených frakcí se získá látka o t.t. 144 až 145 °C.

Analogickým postupem se připraví:

1-Isopropylamino-3-/5-(3,9-dimethyl-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl-oxy)-2-propanol, t.t. 184 až 186 °C (chloroform-ethanol); 1-Isopropylamino-3-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyloxy)/-2-propanol, t.t. 156 až 157 °C.

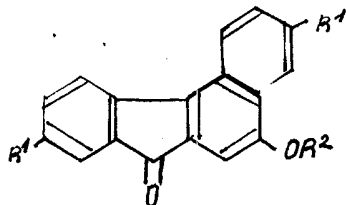
Příklad 3

Hydrochlorid 1-isoprpylamino-3-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl-oxy)/-2-propanolu

K roztoku 4,17 g (0,01 mol) 1-isopropylamino-3-/5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyloxy)/-2-propanolu v 30 ml ethanolu se přidá nasycený ethanolický roztok chlorovodíku do vzniku pH 3 až 4 a zahustí se ke krystalisaci, Získá se látka o t.t. 210 až 212 °C.

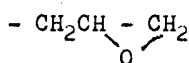
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Antineoplasticky účinné deriváty 7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu obecného vzorce I



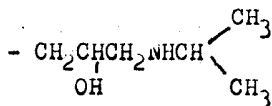
/I/,

ve kterém R^1 značí atom vodíku, methyl-nebo ethylskupinu, R^2 značí seskupení vzorce II



/II/,

nebo vzorce III



/III/,

a soli látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 , ve kterém R^2 značí seskupení vzorce III, s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. 5-/(2,3-Epoxy) propoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluoren.

3. 3,9-Dimethyl-5-/(2,3-epoxy)propoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluoren.

4. 3,9-Diethyl-5-/(2,3-epoxy)propoxy/-7-oxo-7H-benzo/c/fluoren.

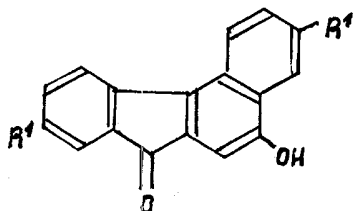
5. 1-Isopropylamino-3-5-(7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyloxy)/-2-propanol.

6. 1-Isopropylamino-3-5-(3,9-dimethyl-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl-oxy)/-2-propanol.

7. 1-Isopropylamino-3-5-(3,9-diethyl-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyl-oxy)/-2-propanol.

8. 1-Isopropylamino-3-5-(3,9-diethyl-7-oxo-7H-benzo/c/fluorenyloxy)/-2-propanol, hydrochlorid.

9. Způsob výroby antineoplasticky účinných derivátů 7-oxo-7H-benzo/c/fluorenu obecného vzorce I, podle bodu 1, ve kterém R^1 má výše uvedený význam a R^2 značí seskupení vzorce II, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce IV



/IV/,

ve kterém R^1 má výše uvedený význam, nechají reagovat s epichlorhydrinem v nevhodném prostředí, výhodně v nižších alkoholech, v přítomnosti basicke reagujících látek, v teplotním rozmezí od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

10. Způsob výroby látek obecného vzorce I, ve kterém R^1 má výše uvedený význam a R^2 značí seskupení vzorce III, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 má výše uvedený význam a R^2 značí seskupení vzorce II, podle bodu 9, nechají reagovat s isopropylaminem v prostředí netečného aromatického rozpouštědla, výhodně v toluenu, v rozmezí teplot od 50 °C až do teploty varu reakční směsi.