



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261339

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 17 09 87
(21) PV 6726-87.H

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 103/78
C 07 C 143/78

(M) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 06 89

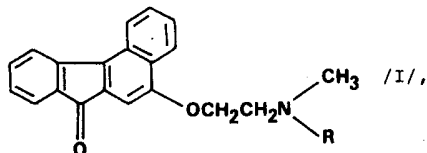
(75)

Autor vynálezu

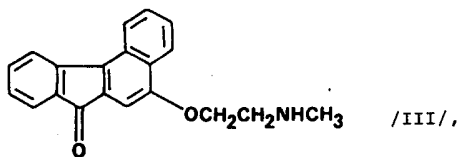
PRANTOVÁ RENÁTA ing., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
MĚLKA MILAN MUDr. RNDr., HRADEC KRÁLOVÉ

(54) Deriváty 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu a způsob jejich výroby

Řešení se týká antineoplasticky účinných
derivátů 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecné-
ho vzorce I

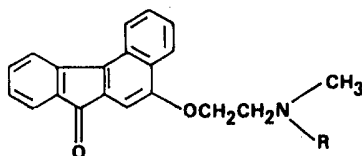


ve kterém R značí amidicky vázaný zbytek
kyseliny octové, palmitové, sorbové, benzoové,
p-aminobenzoové, metansulfonové a p-toluen-
sulfonové, jakož i způsobu jejich výroby,
spočívajícím v reakci chloridů příslušných
kyselin s látkou obecného vzorce III



prováděné v prostředí chlorovaného uhlo-
vodíku a v přítomnosti pyridinu při teplo-
tách od 0 °C do teploty varu reakční směsi.

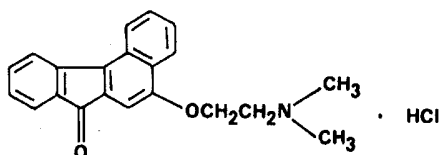
Vynález se týká antineoplasticky účinných derivátů 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I



/I/

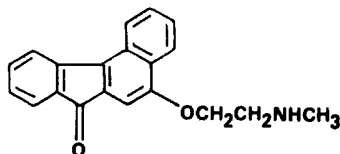
ve kterém R značí amidicky vázaný zbytek kyseliny octové, sorbové, palmitové, benzoové, p-aminobenzoové, metansulfonové a p-toluensulfonové, jakož i způsobu výroby uvedených látek.

Je známo, že deriváty benzo(c)fluorenu jsou nositeli různých farmakologických aktivit, z nichž mezi nejvýznamnější patří protinádorová /Křepelka a spol., Collection Czechoslovak Chem. Commun. 47, 1 258 (1982), 47, 1 857 (1982), Vančurová a spol., Collection Czechoslovak Chem. Commun., 47, 1 867 (1982), AO č. 212 669, USA patent č. 4 661 297/ a interferonogenní aktivita /Šmejkal a spol., Acta virol. 29, 11 (1984)/. Významný protinádorový účinek je popsán zejména u 5-/2-(N,N-dimethylamino)ethoxy)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu hydrochloridu, látky vzorce II,



/II/

která se pod pracovním označením benfluoron nachází ve fázi klinických zkoušek a je vyvíjena jako cytostatikum pro léčení lidských nádorových onemocnění. Jedním z potenciálních metabolitů látky vzorce II je 5-/2-(N-methylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren, látka vzorce III



/III/

Látka vzorce III vykazuje slabší protinádorový účinek ve srovnání s látkou vzorce II, avšak je cenným meziproduktem pro přípravu dalších derivátů benzo(c)fluorenu včetně přípravy látek obecného vzorce I o výše uvedeném významu R.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R byly testovány na protinádorovou aktivitu u zvířat s experimentálními transplantovatelnými nádory (HK-adenokarcinom mléčné žlázy, Kr 2 - Krebsův ascitický nádor, B 16 - melanom, STE - solidní nádor Ehrlichův, Y-Yoshidův ascitický nádor) při p.o., i.p. a s.c. aplikaci pokusným zvířatům. Měřítkem účinnosti bylo prodloužení přežití experimentálních zvířat nebo snížení hmotnosti nádoru u skupiny léčených zvířat ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat. Cytotoxicita a cytostatický účinek připravených látek byly rovněž testovány na základě metody inhibice inkorporace značených prekursorů do nádorových buněk in vitro. K pokusům byly použity buňky Yoshidova nádoru a sledován průběh simultánní inkorporace 5-jod-2'-deoxy-/6-³H/uridinu a směsi /U-¹⁴C/aminokyselin při inkubaci při 37 °C. Z časových závislostí byly stanoveny hodnoty IC₅₀ /mol.l⁻¹). Tak například 5-/2-(N-acetyl-N-methylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren snížil v dávce 50 mg/kg p.o. hmotnost nádoru STE o 17 % a v dávce 25 mg/kg p.o. prodloužil přežití zvířat s nádorem Y o 23 %. U buněk Yoshidova ascitického nádoru (in vitro) inhiboval biosyntézu DNA (IC₅₀ = 14 mol.l⁻¹) ve větší míře než proteosyntézu (IC₅₀ = 36 mol.l⁻¹). Podobně 5-/2-(N-methyl-N-palmitoylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren v dávce 50 mg/kg p.o. prodloužil přežití zvířat s nádorem Kr 2 o 14 % a u nádoru STE v dávce 80 mg/kg i.p. zmenšil hmotnost nádoru o 21 %. Ve stejném rozsahu cca 20 % byla zmenšena hmotnost nádoru STE při i.p. aplikaci 80 mg/kg 5-/2-(N-sorboyl-N-methylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu.

5-/2-(N-benzoyl-N-metylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren v dávce 80 mg/kg podané i.p. snížil hmotnost nádoru STE o 20 % a inhiboval biosyntézu DNA ($IC_{50} = 18 \text{ mol.l}^{-1}$) a v menší míře i proteosyntézu ($IC_{50} = 261 \text{ mol.l}^{-1}$) u buněk Yoshidova ascitického nádoru. Ve stejném rozsahu byla ovlivněna hmotnost nádoru STE při aplikaci 80 mg/kg i.p.

5-/2-(N-p-aminobenzoyl-N-metylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu a 5-/2-(N-p-tosyl-N-metylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu. 5-/2-(N-mesyl-N-metylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren v dávce 100 mg/kg p.o. snížil hmotnost nádoru HK o 23 % při současném prodloužení přežití o 20 % a inhiboval biosyntézu DNA ($IC_{50} = 5,9 \text{ mol.l}^{-1}$) a proteosyntézu ($IC_{50} = 137 \text{ mol.l}^{-1}$) v buňkách Yoshidova nádoru.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R se podle vynálezu připraví reakcí látky vzorce III s 1 až 4 molekvivalenty látek obecného vzorce IV,

R - Cl

/IV/

ve kterém R značí acetyl, palmitoyl, sorboyl, benzoyl, p-aminobenzoyl, mesyl, p-tosyl, v prostředí chlorovaného alifatického uhlovodíku, výhodně dichlorethanu, v přítomnosti 1 až 4 molekvivalentů vhodné bazické látky, výhodně pyridinu, při teplotách od 0 °C až do teploty varu reakční směsi.

K přípravě látek obecného vzorce I o výše uvedeném významu R, lze použít kterékoliv metody používané v organické chemii k přípravě amidů kyselin, to znamená metod využívajících reaktivních derivátů kyselin a jejich reakce s aminy. Použití látek obecného vzorce IV o výše uvedeném významu R se jeví jako ekonomicky nejvýhodnější. K vázání uvolněného chlorovodíku při reakci lze použít různých bazických činidel nereagujících s látkami obecného vzorce IV, například terciárních aminů, heterocyklických bází, ale též vodných roztoků alkalických hydroxidů a provádět reakci v dvoufázovém prostředí, respektive v přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu. Použití pyridinu a provedení reakce v jednofázovém prostředí přináší výhody v jednoduchosti zpracování reakční směsi. Reakční směsi se po provedení reakce zpracovávají obvyklým způsobem, například naředěním reakční směsi vodou, oddělením organické vrstvy, jejím zahuštěním a přečištěním surového produktu krystalizací nebo sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I o výše uvedeném významu R vyplnou z následujícího příkladu provedení, který rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

P ř í k l a d

5-/2-(N-acetyl-N-metylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren

K roztoku 3 g /0,01 mol) 5-/2-(N-metylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu v 80 ml dichlorethanu byly přidány 3 g (0,04 mol) pyridinu a za míchání přikapáno 3,1 g (0,04 mol) acetylchloridu a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 5 h. Po zředění reakční směsi 100 ml vody a vytřepání byla organická vrstva vysušena bezvodým síranem sodným a po vysušení zahuštěna ke krystalizaci. Rekrystalizací surového podílu byla získána látka o teplotě tání 156 až 157 °C (hexan).

Analogickým postupem byly připraveny:

5-/2-(N-metyl-N-palmitoylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren; t.t. 71 až 72 °C (etanol)

5-/2-(N-metyl-N-sorboylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren; t.t. 96 až 98 °C (hexan)

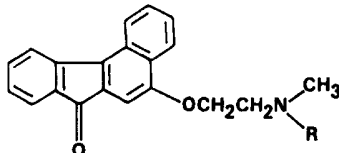
5-/2-(N-benzoyl-N-metylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren; t.t. 132 až 135 °C (hexan)

5-/2-(N-p-aminobenzoyl-N-metylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren; t.t. 194 až 196 °C (hexan)

5-/2-(N-mesyl-N-methylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren t.t. 173 až 175 °C (hexan)
 5-/2-(N-metyl-N-p-toluensulfonylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren; t.t. 201 až
 204 °C (hexan).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I

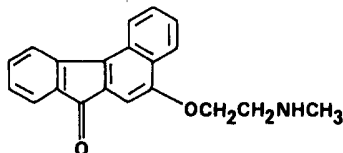


/I/

ve kterém R značí amidicky vázaný zbytek kyseliny octové, sorbové, palmitové, benzoové, p-aminobenzoové, metansulfonové a p-toluensulfonové.

2. 5-/2-(N-acetyl-N-methylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)-fluoren
3. 5-/2-(N-metyl-N-palmitoylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c) fluoren
4. 5-/2-(N-metyl-N-sorboylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c) fluoren
5. 5-/2-(N-benzoyl-N-methylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c) fluoren
6. 5-/2-(N-p-aminobenzoyl-N-methylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c) fluoren
7. 5-/2-(N-mesyl-N-methylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c) fluoren
8. 5-/2-(N-metyl-N-p-toluensulfonylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c) fluoren

9. Způsob výroby látek obecného vzorce I podle bodu 1 vyznačující se tím, že se nechá reagovat látka vzorce III



/III/

s 1 až 4 molekvivalenty látek obecného vzorce IV

R - Cl

/IV/

ve kterém R značí acetyl, sorboyl, palmitoyl, benzoyl, p-aminobenzoyl, mesyl, tosyl skupinu, v prostředí chlorovaného alifatického uhlovodíku, výhodně dichlorethanu, v přítomnosti 1 až 4 molekvivalentů bazické látky, výhodně pyridinu, při teplotách od 0 °C až do teploty varu reakční směsi.