

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 03 04 81
(21) (PV 2527-81)

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 02 85

218387
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 13/567
(C 07 C 13/567,
93/06)
// A 61 K 31/03
(A 61 K 31/03,
31/085)

(75)
Autor vynálezu

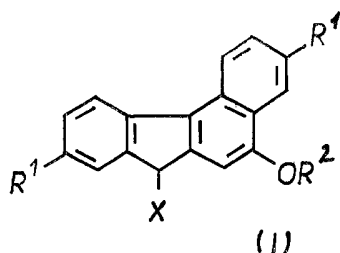
VANČUROVÁ IVA prom. chem., VLČKOVÁ DRAHUŠE,
DRAHOŇOVSKÁ IVANA RNDr., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) 7-Substituční deriváty 7H-benzo(c)fluorenu

1

2

Vynález se týká 7-substitučních derivátů
7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I

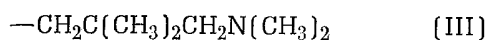


ve kterém

R¹ značí atom vodíku nebo methylskupinu,
R² seskupení obecného vzorce II

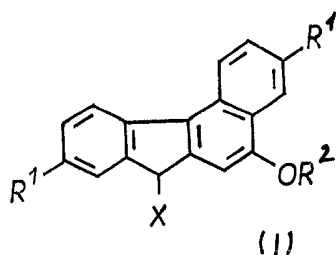


kde R³ značí methyl- nebo ethylskupinu ne-
bo seskupení vzorce III



a X značí hydroxylovou skupinu nebo atom
chloru, jakož i jejich adičních solí s far-
makodynamicky vhodnými kyselinami. Uve-
dené deriváty mají výraznou antibakteriál-
ní účinnost.

Vynález se týká 7-substitučních derivátů 7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I

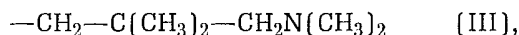


ve kterém

R¹ značí atom vodíku nebo methylskupinu,
R² seskupení obecného vzorce II



kde R³ značí methyl- nebo ethylskupinu
nebo seskupení vzorce III



a X značí hydroxyskupinu nebo atom chloru, jakož i jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami, zejména se silnými kyselinami organickými a anorganickými.

Vynález se rovněž týká adičních solí se silnými kyselinami organickými i anorganickými.

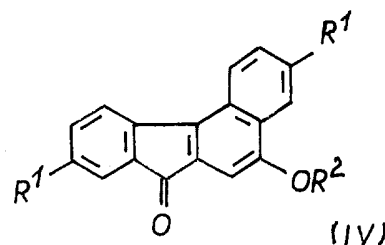
Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R¹, R², R³ a X jsou deriváty benzo(c)fluorenu, o nichž je známo, že v závislosti na druhu substituentu a jeho poloze na aromatickém skeletu, vykazují různé biologické účinnosti potenciálně použitelné v humánní i veterinární medicíně (viz např. čsl. autorská osvědčení č. 204 211, 202 213, 200 094). Autoři vynálezu nyní našli, že látky obecného vzorce I vykazují antibakteriální účinnost in vitro, která je charakterizována hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC) vyjádřená v µg/ml, testované na bakteriích (*Streptococcus pyogenes* CI, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus pyogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*), dvou druhích kvasinek (*Saccharomyces pastorianus*, *Trichophyton mentagrophytes*) a dvou druhích plísní (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*).

Testované látky vykazaly slabý účinek na kvasinky i plísně, s hodnotou MIC = 50 µg/ml. Výraznější aktivita byla zjištěna u bakterií. Tak např. 5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid vykazuje účinek proti *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* a *Mycobacterium tuberculosis* a hodnotu MIC = 6,25 µg/ml a proti *Streptococcus faecalis* a *Streptococcus pyogenes* hodnotu MIC = 50 µg/ml; 3,9-dimethyl-5-(2-diethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid vykazuje následující hodnoty MIC: [µg/ml] *Streptococcus pyogenes* CI [6,25], *Streptococcus*

faecalis [25,0], *Streptococcus pyogenes* [12,5]. *Escherichia coli* [25,0] a *Mycobacterium tuberculosis* [12,5]; 5-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-chlor-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid vykazuje MIC = 6,25 µg/ml u *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* a *Mycobacterium tuberculosis* a MIC = 12,5 µg/ml u *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus pyogenes*.

Ke stanovení aktivity byla použita diluční metoda, pro bakteriální kmeny v živném bujónu č. 2 (IMUNA), pro *Mycobacterium tuberculosis* půda podle Šuly (IMUNA) a pro kvasinky a plísně Sabouraudova tekutá půda.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R¹ a R² mají výše uvedený význam a kde X značí hydroxyskupinu, se podle vynálezu připravují z látek obecného vzorce IV



ve kterém R¹ má výše uvedený význam a R² značí seskupení obecného vzorce II, nebo vzorce III, redukcí 7-oxoskupiny působením natriumborohydridu, v množství 20 až 40 molekvivalentů, v prostředí nižšího alkoholu, výhodně v ethanolu, v rozmezí teplot od 20 °C do teploty varu reakční směsi.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R¹ značí atom vodíku, R² značí seskupení vzorce II, ve kterém R³ značí methylskupinu, a X značí atom chloru, se podle vynálezu připravuje z látky obecného vzorce I, ve kterém R¹ značí atom vodíku, R² značí seskupení vzorce II, ve kterém R³ značí methylskupinu, a X značí hydroxyskupinu, reakcí s 5 až 10 molekvivalenty thionylchloridu v prostředí benzenu při teplotě varu reakční směsi.

Redukce 7-oxoskupiny na 7-hydroxyskupinu lze provést i za použití jiných postupů, i jiných činidel, např. komplexních hydridů, alkalických kovů nebo alkoholátů kovů ve vhodném prostředí, tlakových redukčních postupů a takových podmínek, které nepovedou k destrukci etherické vazby v poloze 5.

Použití natriumborohydridu se jeví však jako nejjednodušší z hlediska přípravy a provedení reakce. Podobně i k výměně 7-hydroxyskupiny za atom chloru lze použít i jiných činidel; použití thionylchloridu se však jeví jako nejschůdnější a nejekonomičtější.

Látky obecného vzorce I, nesoucí bazickou skupinu v etherické vázané části lze

připravit jednak ve formě bází nebo ve formě adičních solí se silnými kyselinami, které lze považovat z farmaceutického hlediska za vyhovující. Zvláště vhodné se z hlediska rozpustnosti jeví použití adičních solí s kyselinou chlorovodíkovou.

Reakční směsi se po proběhnutí reakcí zpracovávají obvyklými postupy, např. se odpaří k suchu a surové produkty se po úpravě pH přečistí krystalizací nebo sloupcovou chromatografií. Adiční soli se nejlépe přečistí krystalizací. Látky obecného vzorce IV, používané jako výchozí suroviny, jsou látky známé a snadno získatelné. Podrobnější údaje o přípravě látek vyplynou z následujících příkladů provedení, které rozsah vynálezu neomezuje.

Příklad 1

3,9-dimethyl-5-(2-diethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid

K suspenzi 500 mg (1,2 mmol) 3,9-dimethyl-5-(2-diethylaminoethoxy)-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu ve 20 ml ethanolu se po částech přidá 1,5 g (40 mmol) natriumborohydridu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 6 hodin a pak se odpaří k suchu. Surový produkt se rozmíchá s vodou, okyselí kyselinou chlorovodíkovou a vyjme do chloroformu. Chloroformový extrakt se zalkalizuje vytřepáním nasyceným roztokem uhličitanu sodného, po vysušení odpaří a přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce se rozpustí v ethanolu a okyselí se ethanolickým roztokem chlorovodíku a zahuštěním se získá látka o teplotě tání 180 až 182 °C. Analogickým postupem byly připraveny:

5-(2-diethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid o t. t. 122 až 124 °C (EtOH),

5-[(3-dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid o t. t. 241 až 244 °C (ethanol) a

5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid o t. t. 224 až 230 °C (ethanol).

Příklad 2

5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluoren

K suspenzi 500 mg (1,6 mmol) 5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu, ve 20 ml ethanolu se po částech přidá 1,5 g (40 mmol) natriumborohydridu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 6 hodin a odpaří se k suchu.

Surový produkt se rozmíchá s vodou, okyselí kyselinou chlorovodíkovou a vyjme do chloroformu. Chloroformový extrakt se zalkalizuje vytřepáním nasyceným roztokem uhličitanu sodného, po vysušení odpaří a přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Spojením jednotných frakcí a krystalizací v ethanolu se získá látka o t. t. 152 až 155 °C.

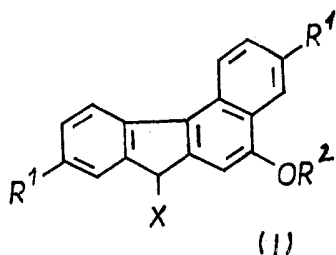
Příklad 3

5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-chlor-benzo(c)fluorenhydrochlorid

Suspenze 500 mg (1,6 mmol) 5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenu v 5 ml benzenu a 1 ml (1,77 g) (15 mmol) thionylchloridu se refluxuje 6 hodin. Vyloučený surový produkt se po ochlazení odsaje a přečistí krystalizací ze směsi chloroform — hexan. Získá se látka o teplotě tání 198 až 200 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 7-Substituční deriváty 7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí atom vodíku nebo methylskupinu,

R² seskupení obecného vzorce II



kde R³ značí methyl- nebo ethylskupinu nebo seskupení vzorce III



a X značí hydroxyskupinu nebo atom chlo-ru, jakož i jejich adiční soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

2. 3,9-dimethyl-5-[2-diethylaminoethoxy]-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid.

3. 5-(2-diethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid.

4. 5-[(3-dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid.

5. 5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid.

6. 5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-hydroxy-7H-benzo(c)fluoren.

7. 5-(2-dimethylaminoethoxy)-7-chlor-7H-benzo(c)fluorenhydrochlorid.