

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 893

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 93/14

(21) PV 7628-88.T

(22) Přihlášeno 21 11 88

(40) Zveřejněno 14 08 89

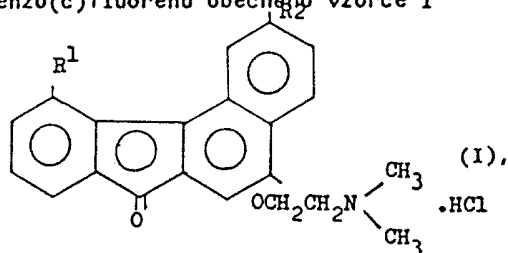
(45) Vydáno 31 10 90

(75)
Autor vynálezu

ŠANTRŮČEK MILAN,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
MĚLKA MILAN MUDr. RNDr., PRAHA

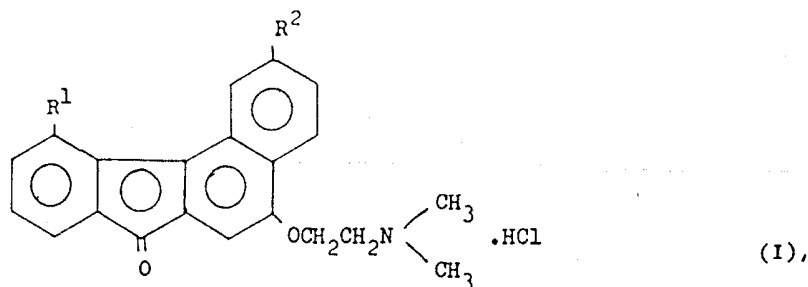
(54) Antineoplasticky účinné halogenderiváty
7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu a způsob
jejich přípravy

(57) Řešení se týká antineoplasticky
účinných halogenderivátů 7-oxo-7H-
benzo(c)fluorenu obecného vzorce I



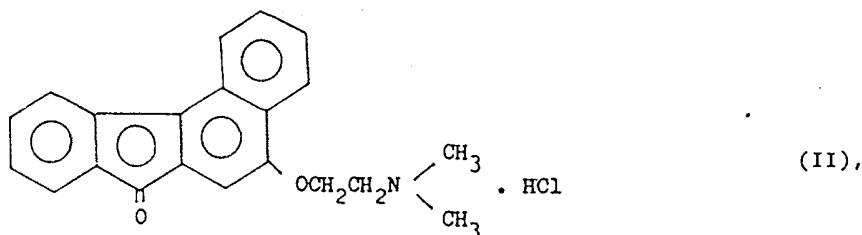
ve kterém R^1 značí vodík a R^2 chlor nebo R^1 i R^2 brom, jakož i způsobu přípravy spočívající v reakci odpovídajících halogenovaných derivátů 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu s 2-dimethylaminoethylchloridem za varu reakční směsi a v následné reakci izolovaných produktů s ethanolickým roztokem chlorovodíku na odpovídající halogenderivát 5-/2-(dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren hydrochloridu.

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



ve kterém R^1 značí vodík a R^2 chlor nebo R^1 i R^2 brom, jakož i způsobu přípravy těchto látek.

Je známo, že deriváty benzo(c)fluorenu jsou nositeli různých farmakologických aktivit, z nichž mezi nejvýznamnější patří protinádorová (Křepelka a spol. Collect. Czech. Chem. Commun. 47, 1258 (1982), 47, 1857 (1982), Vančurová a spol. Collect. Czech. Chem. Commun. 47, 1867, (1982), čs. autorské osvědčení č. 212669, 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/-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu hydrochloridu, látky vzorce II



která pod pracovním označením Benfluron byla vyvinuta jako cytostatikum pro léčení lidských nádorových onemocnění. Postup přípravy látky vzorce II byl popsán již dříve (Křepelka a spol. Collect. Czech. Chem. Commun. 46, 2207 (1981), Křepelka a spol. Collect. Czech. Chem. Commun. 46, 1523 (1981), Semonský a spol. Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 2869 (1975)).

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 a R^2 byly testovány na myších s ascitickým krebsovým nádorem (Kr_2) anebo solidními nádory (adenokarcinom mléčné žlázy HK, metastazující melanokarcinom B_{16}). Při těchto pokusech byly látky podávány intraperitoneálně jedenkrát denně, a to u myšího nádoru Kr_2 8x počínaje prvním dnem po transplantaci, u nádoru HK počínaje 5. dnem po transplantaci, anebo u myšího nádoru B_{16} 9x počínaje třetím dnem po transplantaci. Hmotnost nádoru byla stanovena v den po skončení aplikace. Hmotnost nádoru a doba přežití byly porovnány s hodnotami u neléčených kontrolních zvířat.

V pokusech in vitro s buňkami, např. Yoshidova nádoru, byla sledována počáteční rychlost inkorporace 5-jod-2'-deoxy-6- 3H /uridinu a 3H -aminokyselinové směsi a její ovlivnění různými koncentracemi zkoušených látek. Ze závislosti počáteční rychlosti inkorporace značky na koncentraci byla zjišťována koncentrace látky snižující rychlost inkorporace na polovinu rychlosti u neovlivněných buněk kontrolních (IC_{50} , $\mu\text{mol.l}^{-1}$).

Tak např. 2-chlor-5-(2-N,N-dimethylamino)ethoxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren hydrochlorid (mol. hm. 388,3) podaný pokusným zvířatům s nádory ve vodě podkožně snížil hodnotu průměrné hmotnosti nádoru Kr_2 v dávce 50 mg/kg o 33 % oproti kontrole ($p < 0,05$). Při intraperitoneálním podání zvířatům s nádorem HK v dávce 12,5 mg/kg bylo prokázáno snížení hmotnosti nádorů proti kontrole o 42 % ($p < 0,05$). V pokusu in vitro při simultánní inkorporaci 5-jod-2'-deoxy/6- 3H /uridinu a U- ^{14}C aminokyselinové směsi do frakce buněk Yoshidova nádoru precipitovatelné za studena kyselinou trichloroctovou byly stanoveny hodnoty IC_{50} pro biosyntézu DNA resp. proteosyntézu nádorových buněk 13, resp. 16 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Látka je účinným inhibítozem biosyntézy DNA a proteosyntézy nádorových buněk.

2,11-dibrom-5-/2-(N,N-dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren hydrochlorid (mol. hm. 511,7) snížil v dávce 60 mg/kg p.o. hmotnost nádoru Kr_2 o 30 % proti kontrole ($p < 0,01$) a v dávce 30 mg/kg s.c. o 41 % proti kontrole ($p < 0,01$). V dávce 7,5 mg/kg i.p. snížil průměrnou hmotnost nádoru HK o 42 % proti kontrole ($p < 0,01$). Hodnoty IC_{50} byly stanoveny na 88, resp. 65 $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Látka je účinným inhibítozem proteosyntézy buněk Yoshidova nádoru než biosyntézy DNA (poměr hodnot IC_{50} (DNA) : IC_{50} (proteosyntéza) > 1), což je dokladem rozdílu v mechanismu protinádorového účinku a cytotoxicity proti předchozí látce.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 a R^2 se podle vynálezu připraví z odpovídajících halogenovaných derivátů 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu (tyto látky se připraví podle čs. autorského osvědčení č. 268892) reakcí s 2-dimethylaminoethylchloridem za varu reakční směsi a vzniklý produkt se po izolaci za teploty místnosti přivede reakcí s ethanolickým roztokem chlorovodíku na halogenovaný derivát 5-/2-(dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu hydrochloridu, který odpovídá obecnému vzorci I.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 a R^2 vyplnou z následujícího příkladu provedení, který rozsah vynálezu nijak neomezuje.

Příklad

2,11-dibrom-5/2-(dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren hydrochlorid

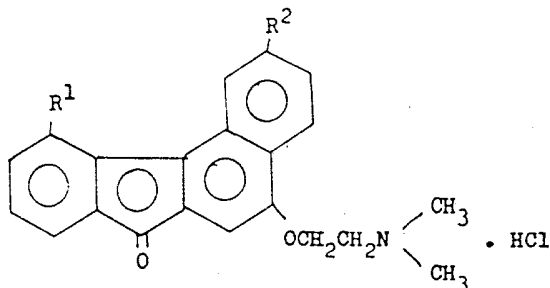
K roztoku 5,3 g (0,013 mol) 2,11-dibrom-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu v 68 ml toluenu připraveném v tříhrdlé baňce opatřené zpětným chladičem a míchadlem bylo přidáno 7,5 g (0,054 mol) vyžíhaného uhlíčitánu draselného. Po vyhřátí směsi na 80 °C byl přikapán roztok 4,7 g (0,033 mol) 2-dimethylaminoethylchloridu ve 30 ml toluenu a reakční směs byla zahřívána k refluxu (teplota reakční směsi 110 °C) 9 hodin. Po té byla reakční směs zfiltrována a filtrační zbytek promyt toluenem. Filtrát byl vytřepán 10%ním roztokem hydroxidu draselného tolikrát až se vodná vrstva přestala barvit modře. Po té byl filtrát ještě vytřepán 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysušen bezvodým síranem sodným a po vysušení zahuštěn ke krystalizaci.

Tmavě hnědá látka byla po té rozpuštěna v 80 ml ethanolu a okyselena ethanolickým roztokem chlorovodíku na pH = 3. Při 5 °C vykristalizovaly tmavě červené krystaly. Překrystalizováním z toluenu byla získána látka o teplotě tání 258 až 262 °C v množství 4,37 g (82,5 %).

Analogicky byl připraven 2-chlor-5-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren hydrochlorid, teplota tání 260 až 263 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Antineoplasticky účinné halogenderiváty 7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí vodík a R^2 chlor nebo R^1 i R^2 brom.

2. 2,11-Dibrom-5/2-(dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren hydrochlorid.
3. 2-Chlor-5-/2-(dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren hydrochlorid.
4. Způsob výroby látek podle bodu 1, obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se odpovídající halogenovaný derivát 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu převede reakcí s 2-dimethylaminoethylchloridem za varu reakční směsi na halogenovaný 5-/2-(dimethylamino)ethoxy/ derivát a ten se následnou reakcí s ethanolickým roztokem chlorovodíku za teploty místnosti převede na odpovídající halogenderivát 5-/2-(dimethylamino)ethoxy/-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu hydrochloridu.