



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195582

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 241/12

/22/ Přihlášeno 17 01 78
/21/ /PV 316-78/

(10) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 04 82

(75)

Autor vynálezu:

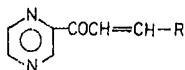
ZÁMOCKÁ JIŘINA RNDr., DVOŘÁČKOVÁ DÁŠA RNDr.,
HEGER JOZEF doc. PhDr. PhMr., NAGY ARPÁD ing.
a MLYNÁRČÍK DUŠAN RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Substituované 2', 5'-diazachalkony a způsob jejich výroby

I

2

Vynález se týká substituovaných 2', 5'-diazachalkonů obecného vzorce I,



/I/,

kde R je 3-pyridyl, 4-pyridyl nebo 2-furyl nebo fenylyl substituovaný jedním atomem fluoru, 2-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 2,3-dihydroxyfenyl, 3-ethoxy-2-hydroxyfenyl, 3-ethoxy-4-hydroxyfenyl, 2-hydroxy-3-methoxyfenyl, 3-hydroxy-4-methoxyfenyl nebo 4-hydroxy-3-methoxyfenyl, jakož i způsobu jejich výroby.

Dosud známé 2', 5'-diazachalkony vykazují obecně rozmanitou biologickou účinnost, která je podmíněna přítomností konjugovaného systému $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ v jejich molekule, například také účinnost antibakteriální /japonský patentový spis č. 46-26494/. Bylo zjištěno, že uvedené sloučeniny obecného vzorce I s pyridylovým zbytkem místo pyrazinového zbytku, popřípadě s obměněnými substituenty na fenylovém zbytku, vykazují také antibakteriální účinek, přičemž byl současně sledován vliv různých substituentů na zvýšení nebo snížení antibakteriální aktivity.

Antibakteriální účinek 2', 5'-diazachalkonů obecného vzorce I podle vynálezu byl

testován s použitím standardních mikrobiálních kmenů z Čs. státní sbírky typových kultur, a to *Staphylococcus pyogenes*, *Escherichia coli* a *Bacillus subtilis*. Jako nosiče zkoušených látek byly použity sterilizované disky chromatografického papíru Whatman č. 1 o průměru 10 milimetrů, které byly nasyceny 1% ethanolickým roztokem testované látky a položeny na kultivační půdu /krevní agar, masopeptonový agar/, naočkovanou příslušným mikroorganismem a po určité době a teplotě inkubace byla měřena inhibiční zóna v mm. Obdobným způsobem byla testována i případná antibakteriální účinnost použitého rozpouštědla. Jako srovnávací látka /standard/ byl použit roztok dimethylaurylbenzylamoniumbromidu stejné koncentrace.

Pozoruhodná účinnost některých 2', 5'-diazachalkonů obecného vzorce I byla nalezena i v minimální testované koncentraci proti gram pozitivním kokům a gram negativním paličkám. U některých připravených 2', 5'-diazachalkonů nebylo možno pozorovat výraznější antibakteriální efekt pro jejich nízkou rozpustnost v ethanolu a nerozpustnost ve vodě.

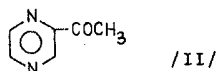
Výsledky hodnocení antibakteriální účinnosti jsou uvedeny v tabulce

Sloučenina

Průměr inhibiční zóny v mm

	Staphylococcus pyogenes	Escherichia coli	Bacillus subtilis
3-ethoxy-2-hydroxy-2',5'- -diazachalkon	13,6	11,0	11,0
3-ethoxy-4-hydroxy-2',5'- -diazachalkon	14,8	10,0	10,0
2-fluor-2',5'-diazachalkon	11,6	-	-
2-hydroxy-2',5'-di- azachalkon	11,0	11,0	-
3-hydroxy-2',5'- -diazachalkon	15,8	13,8	13,0
4-hydroxy-2',5'- -diazachalkon	11,0	11,0	-
2-hydroxy-3-methoxy- -2',5'-diazachalkon	14,4	11,7	13,8
3-hydroxy-4-methoxy- -2',5'-diazachalkon	13,8	13,5	12,5
standard	24,0	18,8	20,0

Podle vynálezu lze substituované 2',5'-diazachalkony obecného vzorce I připravovat například tak, že se nechá reagovat methylpyrazinylketon vzorce II



s aldehydem obecného vzorce III,



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I; účelně se tato reakce provádí v prostředí pyridinu, v přítomnosti diethylaminu jako katalyzátoru, při teplotě vroucí vodní lázně.

Za uvedených podmínek, kdy se reakčních složek užívá v ekvimolárních množstvích, je reakční doba velmi krátká /1 až 2 hodiny/. Produkt se izoluje buď nalitím vychladlé reakční směsi do vody, nebo v případě hydroxy- a dihydroxyderivátů na drcený led, slabě okyselený kyselinou octovou. V obou případech se vyloučený produkt odsaje a přečistí krystalizací, nejlépe z bezvodého ethanolu. Výtěžky se pohybují kolem 70 až 80 % teorie. Všechny připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, elementární analýzou, IČ- a NMR-spektrům.

Bližší podrobnosti způsobu výroby jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

2-hydroxy-2',5'-diazachalkon
1,22 g /0,01 mol/ methylpyrazinylketonu se rozpustí ve 4,4 ml pyridinu, přidá se

1,22 g /0,01 mol/ salicylaldehydu a 0,73 g diethylaminu a směs se zahřívá 2 hodiny na vroucí vodní lázni. Potom se reakční směs vylije na tloučený led okyselený nepatrným množstvím kyseliny octové. Vyloučený produkt se překrystaluje z ethanolu. Výtěžek 81 % teorie, b. t. 173 až 175 °C.

P ř í k l a d 2

2-fluor-2',5'-diazachalkon

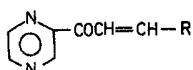
1,22 g /0,01 mol/ methylpyrazinylketonu se rozpustí v 7 ml pyridinu, přidá se 1,24 g /0,01 mol/ o-fluorbenzaldehydu a 0,73 g diethylaminu. Reakční směs se zahřívá 1 hodinu na vroucí vodní lázni a po vychladnutí se vylije do studené vody. Za intenzivního míchání se vyloučí sraženina, která se po stání v chladničce po dobu 24 hodin odsaje a překrystaluje z ethanolu. Výtěžek 82 %, b. t. 114 až 115 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 1 /u hydroxyderivátů/ nebo 2 /u ostatních derivátů/ byly připraveny tyto 2',5'-diazachalkony obecného vzorce I /vesměs ve výtěžcích okolo 80 % teorie/:

2,3-dihydroxy-2',5'-diazachalkon, t. t. 214 až 220 °C /za rozkladu/,
3-ethoxy-2-hydroxy-2',5'-diazachalkon, t. t. 173 až 175 °C,
3-/2-furfuryl/-1-pyrazinylpropenon, t. t. 115 až 116 °C,
4-hydroxy-2',5'-diazachalkon, t. t. 191 až 194 °C,
2-hydroxy-3-methoxy-2',5'-diazachalkon, t. t. 168 až 170 °C,
3-hydroxy-4-methoxy-2',5'-diazachalkon, t. t. 212 až 214 °C,
4-hydroxy-3-methoxy-2',5'-diazachalkon, t. t. 183 až 185 °C,
3,2,5'-triazachalkon, t. t. 139 až 142 °C,
4,2,5'-triazachalkon, t. t. 128 až 131 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Substituované 2',5'-diazachalkony obecného vzorce I,



kde R je 3-pyridyl, 4-pyridyl nebo 2-furyl nebo fenyl substituovaný jedním atomem fluoru, 2-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 2,3-di-

hydroxyfenyl, 3-ethoxy-2-hydroxyfenyl, 3-ethoxy-4-hydroxyfenyl, 2-hydroxy-3-methoxyfenyl, 3-hydroxy-4-methoxyfenyl nebo 4-hydroxy-3-methoxyfenyl.

2. Způsob výroby substituovaných 2',5'-diazachalkonů obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat methylpyrazinylketon vzorce II



s aldehydem obecného vzorce III,



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I. *
3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v prostředí pyridinu, v přítomnosti diethylaminu jako katalyzátoru, při teplotě vroucí vodní lázně.