



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(21) Numer zgłoszenia: **424932**

(51) Int.Cl.
C07D 311/18 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **19.03.2018**

(54) **Hybrydowa pochodna flawanonu oraz sposób jej otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
23.09.2019 BUP 20/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
14.06.2021 WUP 12/21

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
ANNA SYKUŁA, Stryków, PL
PAULINA BŁAZIŃSKA, Łódź, PL
ELŻBIETA ŁODYGA-CHRUŚCIŃSKA, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest hybrydowa pochodna flawanonu oraz sposób jej otrzymywania.

Flawanon jest ważnym naturalnym związkiem o znacznym potencjale w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i zapobieganiu nowotworom oraz procesom starzenia.

Z artykułu w czasopiśmie *Toxicology and Applied Pharmacology* 197 (2004) 84–95 wiadomo, iż flawanon niezawierający grupy hydroksylowej (OH) wykazuje większy potencjał antyproliferacyjny w komórkach raka jelita grubego i komórkach fibroblastów myszy NIH3T3 niż flawanony z większą liczbą podstawień grupy OH. Natomiast z czasopisma *Chemico-Biological Interactions*. 167 (2007) 193 wiadomo, iż flawanon zaburza inwazję i przerzuty komórek raka płuca i tym samym może stanowić leczenie adiuwantowe w celu kontroli przerzutów.

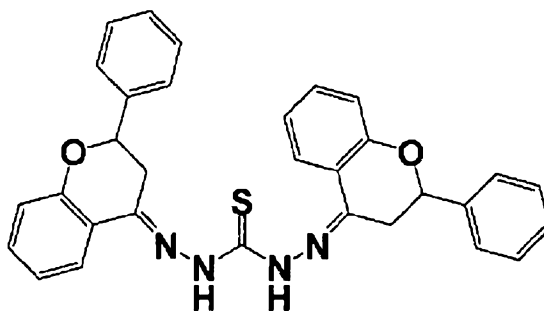
Ważną klasę związków chemicznych stanowią tiokarbohidrazydy, które mają zastosowanie w wielu dziedzinach, takich jak chemia organiczna, biologia, medycyna. Wykazują aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i przeciwgrzybiczną. Szczególne zainteresowanie budzi możliwość zastosowaniu ich w chorobach neurodegeneracyjnych i terapiach nowotworowych.

Hybrydyzacja cząsteczek bioaktywnych jest metodą otrzymywania nowych biocząsteczek, polegającą na połączeniu dwóch lub więcej różnych grup farmakoforów różnych substancji bioaktywnych, w wyniku czego powstaje nowa cząsteczka. Farmakofory końcowej cząsteczki mogą działać na różne cele, aby wywierać wiele działań związanych z lekami lub jedna część może przeciwdziałać skutkom ubocznym powodowanym przez inną część. Stąd też coraz częściej podejmowane są badania dotyczące tej klasy związków chemicznych.

Z czasopisma *Journal of Inorganic Biochemistry* 164 (2016) 141–149 znane są kompleksy pochodnych flawanonu (naryngeniny lub naringiny) i etylenodiaminy.

W celu otrzymania tych związków do sporządzonego w atmosferze azotu roztworu flawanonu w bezwodnym etanolu dodaje się w trakcie jego mieszania, kroplami etylenodiaminę, a następnie kwas octowy jako katalizator i ogrzewa całość do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną studzi się i dodaje do niej zimny acetonu, a powstały żółty osad przesącza się.

Przedmiotem wynalazku jest hybrydowa pochodna flawanonu, którą stanowi pochodna tiokarbohidrazonowa flawanonu o nazwie chemicznej N'-((E)-2-fenyl-chroman-4-ylideno)-2-((Z)-2-fenyl-chroman-4-ylideno)hydrazino-1-karbotiohidrazyd, o wzorze



Pochodna ta ma postać jasnobrazowego proszku o temperaturze topnienia 177–179°C.

Wyniki analiz tego związku są następujące:

analiza elementarna: C 71,17%, H 5,11%, N 10,71%, O 6,88%, S 6,13%, znaleziono:

C 71,18%, H 5,29%, N 10,50%,

IR ν_{\max} (cm⁻¹): ν (N-H): 3274, ν (C=S): 1683, ν (C=N): 1603, ν (C-O-C): 1224, ν (N-N): 1063;

UV-Vis λ_{\max} (nm): 266, 340 nm.

Hybrydowa pochodna według wynalazku w badaniach *in vitro* wykazuje właściwości antyoksydacyjne i silne oddziaływania z CT DNA, w związku z czym może znaleźć potencjalne zastosowania w przemyśle farmaceutycznym jako związek zapobiegający rozwojowi nowotworów oraz w biotechnologii do badania oddziaływań z DNA.

Sposób otrzymywania hybrydowej pochodnej flawanonu, o wyżej podanym wzorze, z flawanonu w środowisku bezwodnego etanolu w obecności kwasu jako katalizatora, **według wynalazku** polega na tym, że flawanon poddaje się reakcji z tiokarbohidrazidem w środowisku bezwodnego etanolu w obecności stężonego kwasu siarkowego jako katalizatora w temperaturze 80°C w czasie 24 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się do wystudzenia i następnie utrzymuje w temperaturze

4°C do wytrącenia się osadu. Wytrącony osad produktu sączy się pod próżnią i przemywa etanolem. Na 0,22 g flawanonu stosuje się 0,053 g tiokarbonydrazyny, 15 ml bezwodnego etanolu, zaś stężony kwas siarkowy(VI) stosuje się w ilości zapewniającej pH reakcji = 4.

Przedmiot wynalazku ilustruje poniższy przykład.

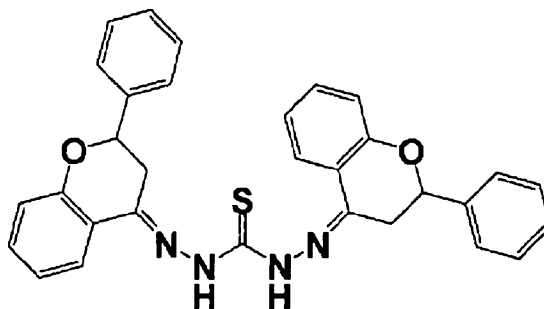
Przykład.

220,14 mg (1 mmol) flawanonu przeniesiono ilościowo do kolby okrągłodennej i rozpuszczono w 15 ml bezwodnego etanolu w temperaturze 80°C. Zawartość kolby mieszano przez 10 minut aż do całkowitego rozpuszczenia flawanonu. Do otrzymanego roztworu dodano 53,15 mg (0,5 mmola) tiokarbonydrazyny, następnie dodano trzy krople stężonego kwasu siarkowego(VI) jako katalizatora do osiągnięcia pH 4 i reakcję prowadzono w temperaturze 80°C w ciągu 24 godzin. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną wystudowano i po wystudzeniu przeniesiono do lodówki (temperatura 4°C).

Po dwóch dobach przechowywania mieszaniny w tej temperaturze wytrącił się jasno-brązowy osad pochodnej tiokarbonydrazonowej flawanonu, który odsączono pod próżnią, przemyto bezwodnym etanolem i pozostawiono w eksykatorze do wysuszenia. Otrzymano 197,72 mg produktu, który stanowił jasnobrązowy proszek o temperaturze topnienia 177–179°C. Wyniki analizy elementarnej, IR i UV-Vis otrzymanego produktu świadczyły o tym, że stanowi on pochodną tiokarbonydrazonową flawanonu o wyżej podanym wzorze.

Zastrzeżenia patentowe

1. Hybrydowa pochodna flawanonu, którą stanowi pochodna tiokarbonydrazonowa flawanonu o nazwie chemicznej N'-((E)-2-fenylchroman-4-ylideno)-2-((Z)-2-fenylchroman-4-ylideno)hydrazino-1-karbonydrazyn, o wzorze



2. Sposób otrzymywania hybrydowej pochodnej flawanonu, o wzorze określonym zastrzeżeniem 1, z flawanonu w środowisku bezwodnego etanolu w obecności kwasu jako katalizatora, **znamienny tym**, że flawanon poddaje się reakcji z tiokarbonydrazyną w środowisku bezwodnego etanolu w obecności stężonego kwasu siarkowego jako katalizatora w temperaturze 80°C w czasie 24 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się do wystudzenia i następnie utrzymuje w temperaturze 4°C do wytrącenia się osadu, a wytrącony osad produktu sączy się pod próżnią i przemywa etanolem,
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że na 0,22 g flawanonu stosuje się 0,053 g tiokarbonydrazyny, 15 ml bezwodnego etanolu, zaś stężony kwas siarkowy(VI) stosuje się w ilości zapewniającej pH reakcji = 4.