



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231964
(11) (32)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 311/60

(22) Přihlášeno 14 03 79

(21) [PV 1690-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 03 78
(10251-78) Velká Británie

(40) Zveřejněno 28 01 83

(45) Vydáno 15 12 86

(72)

Autor vynálezu

BATCHELOR JOHN FREDERICK, BECKENHAM,
BAUER DENIS JOHN, LEATHERHEAD, HODSON HAROLD FRANCIS,
BECKENHAM, SELWAY JOHN WILLIAM TALBOT, CRANBROOK,
YOUNG DAVID ALBERT BLAKER, WEST WICKHAM (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby flavanových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby protivi-
rův látek, vhodných jako účinná složka
farmaceutických přípravků, účinných pro-
ti rhinovirům.

Rhinoviry způsobují přibližně 70 % one-
mocnění, obvykle vnímaných jako nachla-
zení nebo zánět horních cest dýchacích,
přestože tyto choroby mohou být způsobeny
i jinými příčinami, například enteroviry,
coronaviry a alergickými reakcemi. Na viry
jsou citliví všichni lidé a nákaza těmito viry
je nejčastější příčinou absence v zaměstnání
a má proto velký hospodářský význam.

Infekce se přenáší při kašli nebo kýchá-
ní, kapénkovou infekcí tak, že kapénky jsou
vdechovány dalším člověkem a vyvolají ná-
kazu dýchacích cest. Po inkubační době 48
hodin až 2 týdny se vyvinou u infikované
osoby příznaky jako bolest v krku, kašel,
kýhání, zánět sliznic a horečka vzhledem
k sekundární bakteriální infekci.

Po nákaze určitým sérotypem rhinoviru
zůstává určitá odolnost, která však se netý-
ká odlišných sérotypů. Při kontinuální rein-
fekci sérotypy, které v určité společnosti
převažují, se tímto způsobem udržuje odol-
nost proti virům u většiny členů této spo-
lečnosti. K další nákaze dojde pouze v pří-
padě, že se objeví nový sériotyp, což se stá-
vá průměrně dvakrát až třikrát za rok.

2

Protože neexistuje zkřížená imunita a
vzhledem k tomu, že je známo alespoň 120
od sebe odlišných imunologicky zjišťitel-
ných rhinovirů, není možno provádět očko-
vání. Jako jeden ze způsobů snižování po-
čtu onemocnění byl v některých případech
v uzavřených prostorách dezinfikován
vzduch, toto opatření však bylo neúspěšné.
Je zřejmé, že jediná použitelná prevence by
mohla spočívat v objevení sloučeniny, kte-
rou by bylo možno podávat po delší dobu
a která by byla účinná proti všem nebo ale-
spoň téměř všem běžným sérotypům rhino-
virů. Přes rozsáhlý výzkum se prozatím ta-
kovou sloučeninu nepodařilo najít, takže za-
tím neexistuje žádná chemoterapeutická
látka, kterou by bylo možno zajistit ochra-
nu proti nákaze.

Nyní bylo zjištěno, že flavan a různé de-
riváty této sloučeniny jsou účinné proti ně-
kterým virům, včetně těch, které způsobují
infekci dýchacích cest, jako jsou picorna-
viry, mengeviry, arboviry, myxoviry, coro-
naviry, viry způsobující herpes a adenoviry.
Tyto sloučeniny jsou zvláště účinné proti
rhinovirům, zvláště proti sérotypům 1B, 2
a 9. Kromě sloučenin, které spadají do té-
to třídy, byly dále připraveny a zkoumány
nové deriváty těchto látek. Bylo pozorová-
no, že tyto sloučeniny mohou inhibovat rhi-

noviry in vitro v tkáňové kultuře a některé z nich byly účinné i proti jiným virům, například proti virům, způsobujícím opar, chřipku a spalničky.

Mimoto bylo možno prokázat, že některé sloučeniny jsou účinné proti rhinovirům in vivo, zejména v případě, že se podávají v dostatečné dávce lidem a jiným savcům. Flavan sám má dobrou účinnost proti rhinovirům, substituované deriváty mají účinnost podobnou nebo ještě lepší v závislosti na povaze a poloze jednotlivých substituentů.

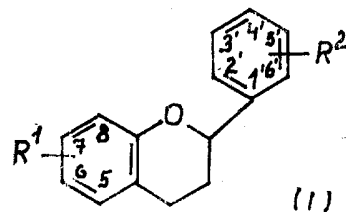
Uvedené látky mají velmi nízkou toxicitu, LD₅₀ je vyšší než 500 mg/kg. Účinnost může být zjišťována běžnými testy na agarových plotnách s použitím kotoučů, při nichž se měří snížení počtu plaků po aplikaci účinné látky. Postupuje se tak, že se v Petriho misce vytvoří jednovrstevná buněčná kultura, která se infikuje suspenzí viru a pak se převrství živným agarem ve formě gelu. Tento gel zajistí, že se virus dále nešíří a vzniknou lokalizovaná poškození buněk nebo se tvoří plaký.

Při inhibici plaků se uloží na povrch gelu kotouč filtračního papíru, který při impregnaci roztokem účinné sloučeniny zadrží 0,01 ml použitého roztoku. Účinná látka pak může difundovat gelem tak, že nejvyšší koncentrace této látky bude v oblasti kotouče a nejnižší koncentrace u periferie použité misky. Účinnost použité sloučeniny je možno měřit poloměrem inhibice tvorby plaků od středu kotouče.

Při testu na snížení tvorby plaků se měří zjiřitelná účinnost. Do gelu, kterým je kultura převrstvena, se včlení různé koncentrace účinných látek, obvykle jde o zlomky molární koncentrace. Potlačení tvorby plaků je obvykle přímo závislé na koncentraci použité sloučeniny. Počet plaků se obvykle uvádí v % ve srovnání s kontrolními zkouškami, takže je možno vytvořit křivku závislosti inhibice na koncentraci účinné látky. Z této křivky je možno stanovit účinnou dávku ED₅₀, při níž je počet plaků potlačen na 50 %.

V chemické literatuře je známa celá řada flavanů, o žádném z nich však dosud nebylo uváděno, že je možno jej užít k léčebným účelům s výjimkou 3,3',4,4',5,7-hexahydroflavanu, kterého je možno užít při žilních onemocněních, mimoto byl 3-hydroxyflavan úspěšně užít proti virovému zánětu jater [Lancet, 2, 1153 (1977)], dále byly 3,6-di-alkyl- nebo 3,6-dialkoxylflavany (US patent č. 3 555 047) užívány pro snížení hladiny cholesterolu v krvi, 1-epi-3',4',5',7-pentahydroxyflavan-3-ol [J. M. Gazave, Fruits, 32, 275 až 284 (1977)], byl užít jako látka, zabráňující vzniku kurdějí, a 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavan (francouzské patentové spisy č. 988 332 a 988 333) má vitamínům podobný účinek na krevní kapiláry.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby flavanů nebo jejich derivátů obecného vzorce I



nebo z farmaceutického hlediska použitelných solí těchto sloučenin. Tyto látky je možno užít k prevenci nebo léčbě virových infekcí po předběžném zpracování na farmaceutické prostředky při použití nosiče, přijatelného z farmaceutického hlediska.

V obecném vzorci I obecně

R¹ znamená atom vodíku nebo až 4 substituenty a

R² znamená atom vodíku nebo až 5 substituentů, přičemž R¹ a R² mají význam vysvětlený dále.

S výhodou znamenají substituenty R¹ a R² až 2 substituenty, zvláště pak znamená každý z těchto symbolů 1 substituent.

Sloučeniny obecného vzorce I mají s výhodou substituent R¹ v poloze 6 nebo 7 a/nebo substituent R² v polohách 2', 3', 4', 5' nebo 6', zvláště výhodné polohy jsou polohy 6 a 4'. Bylo rovněž zjištěno, že může záviset na velikosti substituentu. Například v případě, že se substituenty nacházejí v polohách 4' a 6', je vyšší účinnost spojena se substituentem, jehož hodnota [R]_D je nižší než 15, s výhodou nižší než 10.

Hodnota [R]^D je opravený molekulární objem tak, jak je uvedeno v publikaci S. Glasstone, Text-book of Physical Chemistry, 2. vydání 1948, MacMillan, Londýn, str. 528. Je možno ji vypočítat z molární hmotnosti M, hustoty ρ a refrakčního indexu n podle rovnice:

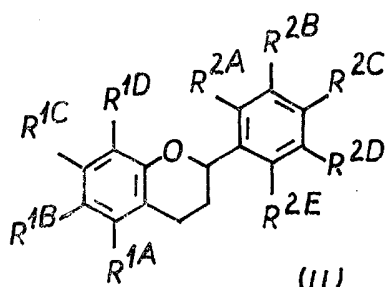
$$[R]_D = \frac{M}{\rho} \times \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$$

Hodnoty pro celou řadu substituentů byly stanoveny Vogelem a uveřejněny v J. Chem. Soc. v průběhu roku 1948.

Výhodnými substituenty jsou atomy halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, nižší alkyl, nižší alkoxyl, aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny. Zvláště výhodnými skupinami jsou atomy chloru, nitroskupiny, kyanoskupiny a hydroxylové skupiny, nejvýhodnějším substituentem je atom chloru.

Volba počtu substituentů, jejich polohy a jejich typu se provádí tak, aby bylo možno zvýšit pravděpodobnost vyšší účinnosti. Je však třeba uvážít, že výsledné vlastnosti sloučeniny závisí také na jiných fyzikálních a biologických podmínkách.

Předmětem vynálezu je způsob výroby flavanových derivátů obecného vzorce II



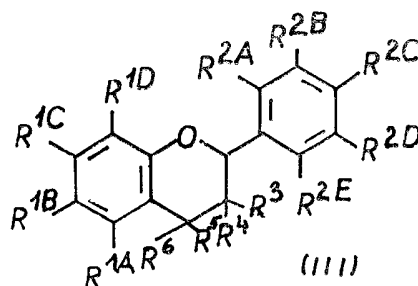
jakož i jejich z farmaceutického hlediska přijatelných solí,

kde

R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} znamenají atomy vodíku, atomy halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylaminoskupiny vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové skupině nebo hydroxyskupiny za předpokladu, že alespoň jedna ze skupin, avšak nejvýš 4 ze skupin R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} jsou odlišné od atomu vodíku, s výjimkou následujících derivátů

6-aminoflavan,
4'-hydroxyflavan,
5-hydroxyflavan,
6-hydroxyflavan,
7-hydroxyflavan,
4'-methoxyflavan,
5-methoxyflavan,
6-methoxyflavan,
7-methoxyflavan,
8-methoxyflavan,
6-methylflavan,
8-methylflavan,
3',4'-dihydroxyflavan,
4',7'-dihydroxyflavan,
5,7'-dihydroxyflavan,
3',4'-dimethoxyflavan,
4',6'-dimethoxyflavan,
4',7'-dimethoxyflavan,
4',8'-dimethoxyflavan,
5,7'-dimethoxyflavan,
7,8'-dimethoxyflavan,
5,7'-dimethylflavan,
6,8'-dimethylflavan,
4'-hydroxy-6-methoxyflavan,
4'-hydroxy-7-methylflavan,
5-hydroxy-7-methoxyflavan,
4'-methoxy-6-hydroxyflavan,
4'-isopropoxy-6-hydroxyflavan,
4'-n-butoxy-6-hydroxyflavan,
4'-sek.butoxy-6-hydroxyflavan,
6-hydroxy-7-methoxyflavan,
4'-methoxy-7-hydroxyflavan,
5-methoxy-7-hydroxyflavan,
5-methyl-7-hydroxyflavan,
6-methyl-7-hydroxyflavan,
7-hydroxy-8-methylflavan,
6-ethyl-7-hydroxyflavan,
6-n-butyl-7-hydroxyflavan,
4'-methoxy-6-methylflavan,
4'-methoxy-6-terc.butylflavan,

4'-methoxy-7-methylflavan,
5-methyl-8-isopropylflavan,
6-terc.butyl-8-methylflavan,
3',4',6-trihydroxyflavan,
3',4',7-trihydroxyflavan,
4',5,7-hydroxyflavan,
3',4',7-trimethoxyflavan,
4',5,7-trimethoxyflavan,
4',6,7-trimethoxyflavan,
3',6-dimethoxy-4'-hydroxyflavan,
4',5-dihydroxy-7-methoxyflavan,
5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavan,
5-hydroxy-7-methoxy-8-methylflavan,
5,8-dimethyl-7-hydroxyflavan,
3',6-dimethoxy-4'-ethoxyflavan,
6,8-dimethyl-4'-methoxyflavan,
4',6-dimethoxy-8-methylflavan,
3',4',5,7-tetrahydroxyflavan,
3',4'-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
3',5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavan,
4',6-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
3',4',5,7-tetramethoxyflavan,
3',4',5',7-tetramethoxyflavan,
5,6,7,8-tetrachlorflavan,
4'-hydroxy-7-methoxyflavan,
6-terc.butoxy-4'-methoxyflavan,
6,4'-dihydroxyflavan,
5-ethyl-7-hydroxyflavan,
7-hydroxy-4'-methylflavan,
4'-isobutoxy-6-methoxyflavan,
4'-isopropoxy-6-methoxyflavan,
7-hydroxy-5-methoxy-8-methylflavan,
7,4'-dimethoxy-5-hydroxyflavan,
3',4'-dimethoxy-6-methylflavan,
5,7-dimethyl-6-hydroxyflavan,
7-hydroxy-5-methoxy-6-methylflavan,
4'-hydroxy-7-methoxy-8-methylflavan,
7,8,4'-trihydroxyflavan,
7,8,3'-trimethoxyflavan,
5,7-dihydroxy-3',4'-dimethoxyflavan,
6,4'-dihydroxy-5,7-dimethylflavan,
7,8,3',4'-tetramethoxyflavan,
7,3',4',5'-tetramethoxyflavan,
vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III



kde

R^3 a R^6 znamenají atomy vodíku a

R^4 a R^5 , stejné nebo různé znamenají atomy vodíku, atomy halogenu nebo hydroxylové skupiny za předpokladu, že nejvýš jeden ze substituentů R^4 a R^5 znamená atom vodíku nebo spolu tvoří dvojice R^4 a R^5 dvojnou vazbu nebo spolu tvoří některý z párů R^3 a R^4 nebo R^5 a R^6 oxoskupinu, ketalovou

skupinu, thioketalovou skupinu nebo di-thioketalovou skupinu a jeden substituent z druhého páru znamená atom vodíku a druhý atom vodíku, atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu a

R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} mají shora uvedený význam, s výjimkou vyjmenovaných derivátů, nebo se redukuje tautomer nebo sůl sloučeniny obecného vzorce III a popřípadě se převede získaná sloučenina obecného vzorce II na jinou sloučeninu obecného vzorce II a popřípadě se sloučeniny obecného vzorce II s obsahem aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny převede na svou z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl reakcí s příslušnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo zásadou ve vodním prostředí.

Soli sloučenin obecného vzorce I nebo II je možno tvořit v případě, že sloučenina nese hydroxylovou skupinu nebo aminoskupinu. Farmaceuticky přijatelnými solemi jsou zejména soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou a s organickými kyselinami, například kyselinou mléčnou, maleinovou a octovou. Může jít také o soli se zásadami, například soli sodné nebo draselné.

Sloučeniny podle vynálezu mohou nést různé substituenty, přičemž se přihlíží k výhodným substituentům podle svrchu uvedených podmínek. Nejvýhodnějšími novými sloučeninami pokud jde o účinnost ve svrchu uvedených testech jsou 4'-fluorflavan, 3',4'-dichlor-6-methylflavan, 4'-methyl-7-methylflavan, 6-chlor-4'-methoxyflavan, 6-methoxyflavan, 4'-methylflavan, 6-chlor-4'-methylflavan a 4',6-dichlorflavan.

Způsob je možno provádět různými metodami, například redukcí podle Clemmense nebo Wolff Kischnera nebo katalytickou hydrogenací, při níž se jako katalyzátoru užije paládium na aktivním uhlí, kysličník chromu a mědi nebo Raneyův nikl.

Pro redukcí ketonových derivátů obecného vzorce III jsou zvláště výhodné Clemmensova redukce [E. L. Martin, Organic Reactions, (1942) 1, 161] a variace této techniky [E. Vedejs, Organic Reactions (1974), 22, 412, B. L. Verma a další, Indian J. Chem., (1962) 3, (12), 565, M. M. Bokadia a B. L. Verma, Chem. and Ind. (1964), 235].

Wolff Kischnerova redukce je použitelná pouze pro ty sloučeniny obecného vzorce III, v nichž substituenty R^3 a R^4 společně tvoří oxoskupinu. Při této reakci vzniká hydrazonový derivát ketonu a tento mezi-produkt se pak redukuje.

Redukce dithioketalů se provádí například Raneyovým niklem v dioxanu, podle publikace E. J. Keogh a další, Chem. and Ind. (1961), 2100.

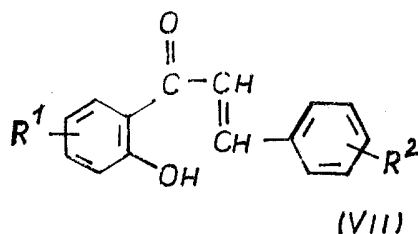
Flavanon je možno redukovat také lithiualuminiumpydridem ve směsi s chloridy hliníku, podle publikací M. M. Bokadia a další, J. Chem. Soc. (1962) 1658, B. L.

Verma a další, Indian J. Chem. (1965), 3 (12), 565.

3-flavenové deriváty obecného vzorce III je možno snadno redukovat borohydridem sodíku nebo jinými komplexními hydridy způsobem, popsáním v publikaci J. W. Clark-Lewis a R. W. Jemison, Austral. J. Chem. (1968) 21, 2247.

Katalytickou redukcí sloučenin obecného vzorce III a zvláště jejich halogenovaných derivátů je možno provádět také způsoby, které jsou ekvivalentní těm, které byly uvedeny ve svrchu uvedené publikaci J. W. Clarka a Lewise, M. Suzuki a další, Nippon Kagaku Zashi (1968) 89 (9), 878 až 882 a (1969) 90 (4), 397 až 400 a R. Mazingo a H. Adkins, J. Am. Chem. Soc., (1938) 60, 669.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno získat tak, že se provede za přítomnosti kyseliny nebo zásady jako katalyzátoru cyklizace chalkonů obecného vzorce VII



kde

R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam.

Tyto chalkony a sloučeniny obecného vzorce IV byly připraveny Knoevenagelovou kondenzací příslušně substituovaného acetofenonu a derivátu benzaldehydu podle publikace Nielsen, Organic Reactions, (1968), 16, 44. Způsob je katalyzován kyselinou nebo zásadou a provádí se ve vodném nebo organickém prostředí při použití organických nebo anorganických kyselin nebo zásad, například hydroxidů nebo alkoxidů alkalických kovů.

Svrchu uvedené výchozí látky a meziprodukty a deriváty acetofenonu a benzaldehydu, nutné k výrobě chalkonů vzorců IV a VII jsou běžně dostupné nebo je možno je připravit známými způsoby.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, je možno zpracovávat na farmaceutické přípravky, které obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I nebo II, tautomer této sloučeniny nebo z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl této sloučeniny. Farmaceutický přípravek obsahuje účinnou dávku sloučeniny obecného vzorce I nebo II a běžný farmaceutický nosič.

Pokud jde o pojem účinné dávky, míní se pod tímto výrazem předem určené množství sloučeniny s protivirovým účinkem tak, aby přípravek byl účinný proti virům in vivo. Farmaceuticky přijatelné nosiče jsou

známé látky, kterých se běžně užívá při výrobě farmaceutických přípravků, a které mohou být pevné, kapalné nebo plynné. Jinak jsou tyto nosiče inertní vzhledem k účinné látce a neškodné pro lidský organismus.

Farmaceutické přípravky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, je možno podávat parenterálně, perorálně, do nosu nebo ve formě čípků, ve formě inhalace, jako mazání, krém, prášek, aerosol, páry nebo nosní kapky apod.

Při celkové infekci nebo při ochraně proti této infekci se pohybuje dávka volného flavanu ve farmaceutických přípravcích v rozmezí 0,125 mikrogramů až 1,25 mg na 1 kg, s výhodou 0,25 mikrogramů až 0,125 miligramů na kg, zvláště 8 až 30 mikrogramů na kg hmotnosti, přípravek se užívá v několika denních dávkách v celkovém množství 10 mikrogramů až 100 mg, obvykle 0,1 až 10 mg na jednotlivou dávku.

V případě perorálního podání mohou prášky nebo granula obsahovat nosič, disperzní a/nebo povrchově aktivní prostředek a je možno je podávat ve vodě nebo v sirupu, dále je možno tímto materiálem plnit kapsle nebo vytvářet suspenze nevodné povahy, přičemž je možno užít suspenzní prostředek. Při výrobě tablet je možno užít plnivo a kluzné látky, ve všech případech je možno užít konzervační prostředek, chuťové a vonné látky, zahušťovadlo nebo emulgační prostředek. Výhodným typem přípravku je tableta, kapsle nebo granule, všechny tyto formy mohou být povlékané. Je možno užít také roztoku účinné látky v oleji.

Přípravky je možno podávat také do nosu s použitím inhalačních přístrojů, aerosolů nebo ve formě spreje nebo inhalací páry s obsahem sloučenin vzorce I nebo II.

Při parenterálním podání nebo v případě aerosolu nebo kapek je možno vytvořit vod-

ný roztok o koncentraci 0,1 až 10 %, s výhodou 0,1 až 1 %, zvláště 0,2 % (hmotnostní/objemová %). Roztok může obsahovat antioxidační látky, pufrý apod.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příprava meziproduktů

Substituované benzaldehydy, které byly použity v následujících příkladech, byly obchodně dodány.

O-hydroxyacetofenon, který byl použit v následujících příkladech, byl obchodně dodán, jeho substituované deriváty byly získány Friesovým přeskupením odpovídajícího fenylacetátu nebo jiným způsobem známým z literatury.

Příklad 1

Způsob výroby 2'-hydroxy-5'-methylchalkonu

K roztoku 30,0 g 2-hydroxy-5-methylacetofenonu a 21,2 g benzaldehydu ve 250 ml ethanolu se přidá roztok 39,5 g hydroxidu draselného ve 100 ml vody. Výsledný čirý roztok se nechá stát 4 hodiny při teplotě místnosti, v průběhu této doby se jeho barva změní na červenou. Pak se roztok vlije do ledové drti s přísadou 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, vysrážený žlutý chalkon se oddělí filtrací, promyje se vodou a nechá se překrystalovat z ethanolu, čímž se ve formě oranžových krystalů získá 31 g 2'-hydroxy-5'-methylchalkonu o t. t. 107 až 108 °C.

Příklady 2 až 42

Sloučeniny z příkladů 2 až 42 byly získány způsobem podle příkladu 1 při použití příslušně substituovaných výchozích látek.

Příklad	Sloučenina	Teplota tání (°C)
2	2'-hydroxychalkon	80 až 90
3	2-chlor-2'-hydroxychalkon	98 až 100
4	3-chlor-2'-hydroxychalkon	105 až 106
5	4-chlor-2'-hydroxychalkon	152 až 153
6	3,4-dichlor-2'-hydroxychalkon	155 až 157
7	2,4-dichlor-2'-hydroxychalkon	169 až 171
8	2,6-dichlor-2'-hydroxychalkon	100 až 104
9	4-brom-2'-hydroxychalkon	144 až 146
10	4-fluor-2'-hydroxychalkon	110 až 113
11	2'-hydroxy-2-methylchalkon	77 až 79
12	2'-hydroxy-3-methylchalkon	olej — nezjištěno
13	2'-hydroxy-4-methylchalkon	119 až 120
14	2,2'-dihydroxychalkon	160 až 161
15	2',4'-dihydroxychalkon	160 až 161
16	2'-hydroxy-2-methoxychalkon	110 až 112
17	2'-hydroxy-3-methoxychalkon	94 až 96
18	2'-hydroxy-4-methoxychalkon	94 až 95
19	2'-hydroxy-4-(N,N-dimethylamino)chalkon	175 až 177
20	2'-hydroxy-4-acetylaminochalkon	198 až 202
21	4'-chlor-2'-hydroxychalkon	124 až 126

Příklad	Sloučenina	Teplota tání (°C)
22	4,4'-dichlor-2'-hydroxychalkon	160 až 162
23	4'-chlor-2'-hydroxy-4-methoxychalkon	140 až 142
24	4'-chlor-2'-hydroxy-4-methylchalkon	160 až 162
25	5'-chlor-2'-hydroxychalkon	108 až 109
26	4,5'-dichlor-2'-hydroxychalkon	190 až 193
27	5'-chlor-2'-hydroxy-4-methylchalkon	131 až 133
28	5'-chlor-2'-hydroxy-4-methoxychalkon	107 až 109
29	5'-chlor-2'-hydroxy-4-bromchalkon	192 až 194
30	4-chlor-2'-hydroxy-5'-methylchalkon	150
31	2'-hydroxy-4,5'-dimethylchalkon	104 až 109
32	2'-hydroxy-4-methoxy-5'-methylchalkon	96
33	5'-fluor-2'-hydroxychalkon	85 až 96
34	5'-brom-2'-hydroxychalkon	108 až 109
35	5'-brom-2'-hydroxy-4-methylchalkon	119 až 120
36	5'-brom-4-chlor-2'-hydroxychalkon	188 až 190
37	3',4'-dichlor-2'-hydroxychalkon	108 až 109
38	2'-hydroxychalkon	86 až 88
39	2'-hydroxy-4-isopropylchalkon	93 až 95
40	5'-chlor-2'-hydroxy-4-isopropylchalkon	93 až 95
41	5'-ethyl-2'-hydroxychalkon	nebyl získán v čistém stavu
42	4-chlor-5'-ethyl-2'-hydroxychalkon	89 až 90

Příklad 43

Způsob výroby 4'-methylflavanu

7,3 g 2'-hydroxy-4-methylchalkonu, připraveného způsobem podle příkladu 13 se vaří pod zpětným chladičem s roztokem 22 ml 85% kyseliny fosforečné ve 219 ml 2-methoxyethanolu 8 hodin. Pak se reakční směs zředí 1 litrem vody a olejovitá sraženina se extrahuje 300 ml dichlormethanu. Organický extrakt se oddělí a promyje se vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po filtraci a odpaření se získá 4'-methylflavanon, který obsahuje jako nečistoty ještě výchozí chalkon.

Tento flavanon nebylo možno izolovat v čisté formě, protože existuje rovnováha mezi množstvím výchozího chalkonu a flavanonu a je velmi nesnadné dovršit reakci tak, aby bylo možno flavanon oddělit od méně rozpustného chalkonu. Z tohoto důvodu byla Clemmensenova redukce prováděna v surové směsi chalkonu a flavanonu a takto vzniklé nečistoty fenolové povahy byly pak odstraněny chromatografií na kysličníku hlinitém.

Surový flavanon byl rozpuštěn ve směsi 200 ml kyseliny octové a 45 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové; roztok byl zahřát na 50 °C a pak přidán k vlhkému amalgamu zinku, který byl připraven z 60 g práškovaného zinku a 6 g octanu rtuťnatého. Směs byla míchána 15 minut s následným stáním po dobu 30 minut a pak zahříváním po dobu 15 minut na parní lázni. Výsledný produkt v surové formě byl po odfiltrování zbývajících zinku a po zředění filtrátu vodou extrahován toluenem, extrakt byl promyt vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Odpařením byl získán zbytek, který byl chromatografován na kysličníku hlinitém, elucním činidlem byl toluen. První frakce byla překrystalována z ethanolu, čímž bylo získáno 1,4 g 4'-methylflavanu o t. t. 94 °C.

Příklady 44 až 58

Sloučeniny z příkladů 44 až 58 byly připraveny způsobem, analogickým způsobu podle příkladu 43 při použití příslušných chalkonů z příkladů 1 až 42.

Příklad	Sloučenina	Teplota tání °C
44	7-chlorflavan	37 až 40
45	6-chlor-4'-methylflavan	132 až 134
46	4',6'-dichlorflavan	97 až 99
47	6-chlor-4'-methoxyflavan	83 až 84
48	4',6'-dimethylflavan	90 až 91
49	4'-methoxy-6-methylflavan	57
50	4',7'-dichlorflavan	62 až 65
51	7-chlor-4'-methylflavan	77 až 78
52	4'-chlor-6-methylflavan	89
53	3',4'-dichlorflavan	76
54	7-chlor-4'-methoxyflavan	84
55	2',4'-dichlorflavan	Teplota varu 138 až 142*

Příklad	Sloučenina	Teplota tání °C
56	2',6'-dichlorflavan	87 až 89
57	4'-bromflavan	78 až 79
58	2'-methylflavan	73 až 75

* při tlaku 6,7 Pa

Příklad 59

3,4-dichlor-2'-hydroxy-5'-methylchalkon je možno získat způsobem podle příkladu 1. Při použití tohoto materiálu je možno získat způsobem podle příkladu 43 3',4'-dichlor-6-methylflavan o teplotě varu 170 až 180 °C při tlaku 20 Pa.

Příklad 60

Způsob výroby 4'-chlorflavanu

5,17 g 4-chlor-2'-hydroxychalkonu se vaří pod zpětným chladičem s 250 ml ethanolu a roztokem 4,1 g bezvodého octanu sodného ve 25 ml vody po dobu 5 hodin. Pak se reakční směs zředí vodou a nechá se stát přes noc, vznikne pevná sraženina, která se oddělí filtrací, promyje se vodou a usuší. Po překrystalování z petroletheru o t. v. 80 až 100 °C se tímto způsobem získá 1,5 g 4-chlorflavanonu o t. t. 96 až 98 °C.

4,0 g 4'-chlorflavanonu se rozpustí ve 150 mililitrech kyseliny octové a 20 ml koncen-

trované kyseliny chlorovodíkové a tento roztok se přidá k vlhkému amalgamu zinku, připravenému z 80 g práškovatého zinku a 6,4 g chloridu rtuťnatého. Reakční směs se hodinu míchá a pak se nechá stát přes noc. Zbylý zinek se oddělí filtrací a promyje se vodou, filtrát a promývací voda se slijí a dále se ředí vodou. Olejovitý produkt se extrahuje etherem, etherický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Pak se extrakt vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří a odparek se chromatografuje na alkalickém kysličníku hlinitém při použití toluenu jako elučního činidla. Eluát se odpaří a odparek se nechá překrystalovat z ethanolu, čímž se získá 4'-chlorflavan o t. t. 76 až 77 °C.

Příklady 61 až 71

Sloučeniny z příkladů 61 až 71 byly získány způsobem podle příkladu 60 při použití příslušných chalkonů z příkladů 1 až 42.

Příklad	Sloučenina	Teplota tání °C
61	4'-methoxyflavanon	90 až 91
	4'-methoxyflavan	80 až 81
62	2'-chlorflavanon	100 až 102
	2'-chlorflavan	Teplota varu 130 až 135*
63	3'-chlorflavanon	100 až 102
	3'-chlorflavan	Teplota varu 120 až 125**
64	3'-methoxyflavanon	75 až 76
	3'-methoxyflavan	53 až 55
65	4'-fluorflavanon	79 až 80
	4'-fluorflavan	66 až 67
66	4'-brom-6-chlorflavanon	154 až 155
	4'-brom-6-chlorflavan	105 až 107
67	6-fluorflavanon	72 až 74
	6-fluorflavan	66 až 68
68	6-bromflavanon	118 až 120
	6-bromflavan	58 až 59
69	6-brom-4'-methylflavanon	116 až 119
	6-brom-4'-methylflavan	129 až 130
70	6-brom-4'-chlorflavanon	155 až 157
	6-brom-4'-chlorflavan	78 až 81
71	flavanon	75 až 76
	flavan	43 až 44

* za tlaku 13,3 Pa

** za tlaku 9,3 Pa

Příklady 72 až 75

Sloučeniny z příkladů 72 až 75 byly připraveny způsobem podle příkladu 60 při po-

Příklad	Sloučenina	Teplota tání °C
72	2'-methoxyflavan	80 až 81
73	3'-trifluormethylflavan	64 až 65
74	6-methoxyflavan	85 až 86
75	4',5'-dichlorflavan	137 až 142*

* při tlaku 8 Pa.

Příklad 76 a 77

Sloučeniny z příkladů 76 a 77 byly připraveny způsobem podle příkladu 72 s tím

Příklad	Sloučenina	Teplota tání °C
76	4'-hydroxyflavan (dichlormethan)	97 až 98
77	2'-hydroxyflavan (1:1 toluen: dichlormethan)	Teplota varu 130 až 135*

* při tlaku 60 Pa.

Příklad 78

Způsob výroby 6-chlorflavanu

25,0 g 5'-chlor-2'-hydroxychalkonu se rozpustí ve 125 ml ethanolu a přidá se 375 ml 1,5% vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, pevný podíl se oddělí filtrací, promyje se vodou a usuší, čímž se získá 16,65 g 6-chlorflavanonu o t. t. 90 až 93 °C. Vzorek, překrystalovaný z petroletheru o t. v. 60 až 80 °C měl t. t. 95 až 96 °C. 4,0 g tohoto flavanonu se rozpustí ve 160 ml kyseliny octové s 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a roztok se přidá k amalgamu zinku, vyrobenému ze 40 g práškovaného zinku a 0,5 g chloridu rtuťnatého. Směs se hodinu míchá a pak se nechá stát přes noc.

užití příslušných chalkonů z příkladu 1 až 42 s tím rozdílem, že flavanony, které jsou meziproduktem této reakce nebyly čištěny.

rozdílem, že čištění bylo prováděno místo na kysličníku hlinitém na silikagelu při použití příslušných rozpouštědel.

Zbýlý zinek se oddělí filtrací a filtrát se zředí vodou. Olejovitá sraženina se extrahuje etherem, etherový extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, načež se zfiltruje a odpaří. Získaný odparek se chromatografuje na alkalickém kysličníku hlinitém, kysličník hlinitý se vymývá petroletherem o t. v. 60 až 80 °C, čímž se získá 0,52 g 6-chlorflavanu o t. t. 71 až 72 °C.

Příklady 79 až 80

Sloučeniny z příkladů 79 a 80 byly připraveny způsobem podle příkladu 78 s tím rozdílem, že v příkladu 80 nebyly stanoveny vlastnosti flavanonu, který je meziproduktem této reakce.

Příklad	Sloučenina	Teplota varu °C
79	6-methylflavan	138 až 148*
	6-methylflavanon	Teplota tání 107
80	3'-methylflavan	114 až 120**

* při tlaku 67 Pa

** při tlaku 13 Pa

Příklad 81

Způsob výroby 4'-(N,N-dimethylamino)-flavanu

6,6 g 4-(N,N-dimethylamino)-2'-hydroxychalkonu se vaří pod zpětným chladičem se 100 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 2 N 3 hodiny. Výsledný roztok 4'-(N,N-dimethylamino)flavanonhydrochloridu se přidá k suspenzi amalgamu zinku, který byl vyroben ze 40 g práškovaného zinku a 0,8 g chloridu rtuťnatého ve 30 ml vody a směs se míchá 45 minut při teplotě 45 °C. Zbytek zinku se oddělí slitím vodného podílu, míchá se se 150 ml kyseliny octové, pak se oddělí filtrací a dále promývá kyselinou octovou. Filtrát a promývací voda se slíjí, dále se zředí vodou a extrahuje toluenem. Získaný extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Odparek se chromatografuje na neutrálním kysličníku hlinitém, první frakce se odpaří, čímž se získá krystalický 4'-(N,N-dimethylamino)flavan, který se nechá překrystalovat z methanolu a petroletheru o t. v. 60 až 80 °C, čímž se získá 0,7 g produktu o t. t. 77 až 78 °C.

Příklad 82

Způsob výroby 4'-aminoflavanu

7,20 g 4-acetylamo-2'-hydroxychalkonu se vaří pod zpětným chladičem se 100 ml kyseliny octové a 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové 7 hodin. Na čirý roztok 4'-aminoflavanonhydrochloridu se působí v dusíkové atmosféře amalgamem zinku, který se získá ze 40 g práškovaného zinku a 0,8 g chloridu rtuťnatého, načež se směs míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Zbytek zinku se oddělí filtrací a promyje se kyselinou octovou. Filtrát a kyselina octová, použitá k promytí, se slíjí, neutralizují roztokem hydrogenuhličitanu sodného a olejovitý produkt se extrahuje dichlormethanem. Získaný roztok se chromatografuje na neutrálním kysličníku hlinitém, eluce se provádí dichlormethanem, první frakce po odpaření poskytuje pevný 4'-aminoflavan, který se nechá překrystalovat z petroletheru o t. v. 60 až 80 °C při zchlazení na -10 °C, čímž se získá 180 mg produktu o t. t. 85 až 87 °C.

Příklad 83

Způsob výroby flavanu

9,0 g 2'-hydroxychalkonu se míchá se 100 mililitry ethanolu při teplotě místnosti a po malých podílech se postupně přidá 3,05 g borohydridu sodného. Po 2 hodinách míchání se bezbarvý roztok odpaří dosucha a přidá se 100 ml kyseliny octové. Pak se přidá 1,0 g kyseliny toluensulfonové a roztok se

zahřívá na parní lázni 30 minut. Pak se roztok zředí vodou a extrahuje se toluenem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se chromatografuje na neutrálním kysličníku hlinitém, čímž se získá 6,3 g 3-flavanu ve formě olejovité kapaliny. Tento produkt bylo možno identifikovat NMR-spektrém. Multiplet, který je možno pozorovat při 5,8 ppm, je charakteristický pro 3-flaveny.

3-flaven se podrobí katalytické hydrogenaci v 60 ml kyseliny octové, jako katalyzátoru se použije 10% paládia na aktivním uhlí v celkovém množství 150 mg při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku. V průběhu 3 hodin se absorbuje 750 ml vodíku. Reakční směs se zfiltruje, zředí se vodou, extrahuje se toluenem a extrakt se odpaří, odparek se chromatografuje na neutrálním kysličníku hlinitém, který se vymývá toluenem, získaný produkt se nechá překrystalovat z ethanolu, čímž se získá 2,75 g flavanu o t. t. 43 až 44 °C.

Příklad 84

Způsob výroby 4',6-dichlorflavanu

7,32 g 4,5'-dichlor-2'-hydroxychalkonu se rozpustí ve 100 ml ethanolu a po malých podílech se přidá 1,89 g borohydridu sodíku. Reakční směs se hodinu míchá při teplotě místnosti, odpaří se dosucha a zředí se vodou. Vysrážená pevná látka se oddělí filtrací, promyje se vodou a zahřívá se se 100 ml kyseliny octové 2 hodiny na parní lázni. Kyselina octová se odpaří, odparek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se postupně promývá vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou, načež se usuší a odpaří. Odparek se chromatografuje na kysličníku hlinitém, jako eluční činidlo se použije toluen, čímž se ve formě bezbarvé olejovité kapaliny získá 3,84 g 4',6-dichlor-3-flavanu, který je možno identifikovat NMR-spektrém.

3,7 g flavanu se rozpustí ve 100 ml kyseliny octové, přidá se 100 mg 10% paládia na aktivním uhlí a roztok se hydrogenuje při teplotě místnosti a při atmosférickém tlaku. Po 1 hodině se spotřebuje 400 ml vodíku. Rostok se zfiltruje, zředí se vodou, načež se extrahuje toluenem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak se vysuší a odpaří. Po překrystalování odparku se tímto způsobem získá 2,70 g 4',6-dichlorflavanu o t. t. 99 až 100 °C.

Příklady 85 až 88

Sloučeniny z příkladů 85 až 88 se připraví způsobem podle příkladu 75 z příslušných sloučenin z příkladů 39 až 42.

Příklad	Sloučenina	Teplota tání °C
85	4'-isopropylflavan	46 až 47
86	6-chlor-4'-isopropylflavan	117 až 119
87	6-ethylflavan	Teplota varu 130 až 140*
88	4'-chlor-6-ethylflavan	61 až 63

* při tlaku 20 Pa

Příklad 89

Způsob výroby 4',5,7-trihydroxyflavanu

10,5 g 4',5,7-trihydroxyflavanonu se míchá se směsí 50 ml anhydridu kyseliny octové a 5 kapek kyseliny sírové po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež se vzniklá směs vlije do směsi vody a ledové drti. Výsledný produkt se extrahuje etherem, extrakt se promyje vodou a pak vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Odpařením etheru se získá 4',5,7-triacetoxyflavanon, který se pak rozpustí ve směsi 250 ml tetrahydrofuranu a 250 ml ethanolu. Pak se v průběhu 5 minut přidá celkem 1,2 g borohydridu sodného a roztok se dále míchá ještě 30 minut. Pak se přidá ještě další podíl 1,8 g borohydridu sodného a výsledná směs se míchá ještě 30 minut. Pak se roztok okyslí opatrným přidáním 8 ml ledové kyseliny octové. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se zís-

ká olejovitý zbytek, který se extrahuje chloroformem, chloroformový extrakt se promyje vodou, načež se vysuší a odpaří.

Získaný odparek se vaří pod zpětným chladičem se směsí 360 ml ethanolu, 240 ml vody a 3,0 g imidazolu 12 hodin v dusíkové atmosféře, načež se roztok okyslí 4,0 ml kyseliny octové a odpaří se dosucha. Odparek se extrahuje dvakrát 250 ml chloroformu, extrakty se slíjí a odpaří a získaný odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, který se vymývá směsí chloroformu a methanolu v poměru 95:5, čímž se získá 0,9 g 4',5,7-trihydroxyflavanu o t. t. 212 až 215 °C. Po překrystalování z kyseliny octové má tento produkt t. t. 215 až 217 °C.

Příklady 90 až 93

Způsobem podle příkladů 44 až 89 je možno získat následující sloučeniny:

Příklad	Sloučenina	Teplota tání nebo varu
90	6-brom-4'-methoxyflavan	121 až 123
91	2',4'-domethylflavan	t. varu 135 až 145 °C při tlaku 107 Pa
92	6,8-dichlorflavan	74 — 76
93	8-chlorflavan	t. varu 155 až 160 °C při tlaku 10,7 Pa

Příklad 94

Pokusy in vivo

4',6-dichlorflavan byl rozpuštěn v olivovém oleji v koncentraci 3 mg/ml a 1 mg/ml. Vždy 0,1 ml těchto roztoků byl podán myši perorální cestou.

1/2 hodiny po této dávce, 1 hodinu a pak každou hodinu až do 7. hodiny, byla myšim odebrána z retroorbitální žilní pleteně krev. Pak byla krev odebrána ještě 24 hodin po podání účinné látky. Krevní plasma byla zkoumána na protivirovou účinnost způsobem, který byl svrchu uveden. V průběhu 24 hodin byl také shromažďován trus každé myši, tento trus byl rozetřen s co nejmenším množstvím absolutního alkoholu a vzniklá kapalina byla stejným způsobem zkoumána na protivirovou účinnost. Pak byly odstraněny žlučníky u všech myší a každý z nich byl extrahován 10 ml absolutního alkoholu. Získaný extrakt byl rovněž zkoumán na protivirovou účinnost svrchu uvedeným způsobem.

Po 2 hodinách po podání bylo možno pozorovat protivirový účinek v krevní plasmě, obsahu žlučníku i v trusu. Po kalibraci po-

mocí standardní křivky bylo možno prokázat, že koncentrace účinné látky v plasmě 1 hodinu po podání je 2 až 4 mikromoly u myši, kterým byla podána nižší dávka a 10 mikromolů u myši, kterým byla podána vyšší dávka (dávky jsou přibližně 30 mg/kg a 100 mg/kg tělesné hmotnosti myši).

Příklad 95

Intranasální aplikace — simulace in vitro

Byly připraveny Petriho misky stejným způsobem jako v případě inhibičního testu a na povrchu gelu byla připravena jednobuněčná vrstva. 4',6-dichlorflavan byl rozpuštěn v ethanolu a byl nanesen na Petriho misku v množství 1 µg. Po odstranění ethanolu odpařením proniká dostatečné množství účinné látky do vrstvy gelu, takže je možno prokázat úplnou inhibici tvorby plaků.

Příklady 96 až 109

V následujících příkladech byly připraveny různé farmaceutické přípravky běž-

ným způsobem a tyto přípravky byly určeny k podání savcům.

Příklad 96

Směs pro použití v inhalačním přístroji byla připravena z následujících složek:

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	0,6 g
isopropylmyristát	10 g
Tween 80	0,5 g
Span 80	0,5 g
kyselina methyl-p-hydroxybenzoová	0,1 g
voda	do 100 ml

Příklad 97

Suspenze pro použití ve formě nosních kapek byla připravena z následujících složek:

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	0,6 g
Keltrol	0,1 g
chlorid sodný	0,5 g
laurylsíran sodný	0,1 g
kyselina methyl-p-hydroxybenzoová	0,1 g
voda	do 100 ml

Příklad 98

Kapsle 1

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	6 g
laktóza sušená rozprašováním	300 g

Do želatinových kapslí velikosti 0 se plní 500 mg směsi, kapsle obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad 99

Kapsle 2

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	6 g
laktóza sušená rozprašováním	208 g
kukuřičný škrob	20,8 g
polyvinylpyrrolidon	5,2 g

Želatinové kapsle velikosti 1 se plní 400 mililitry svrchu uvedené směsi. Kapsle obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad 100

Tablety s obsahem 4',6-dichlorflavanu

Směs k výrobě tablet s obsahem 10 mg 4',6-dichlorflavanu, 90 ml laktózy, 10 mg

kukuřičného škrobu a 1 mg stearanu hořečnatého se připraví granulací za vlhka.

Příklady 101 až 146

Směs pro výrobu tablet, z nichž každá obsahuje některý z flavanových derivátů z příkladů 44 až 89 se připraví způsobem podle příkladu 100.

Příklad 147

Olejový roztok 4',6-dichlorflavanu je možno připravit z následujících složek:

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	1 g
olivový olej B. P.	1 g

Účinná látka se rozpustí v olivovém oleji pro perorální podání.

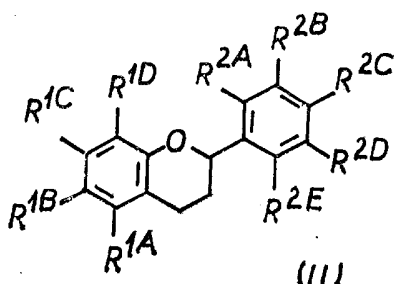
Příklad 148

Různé flavanové deriváty byly zkoumány testem na inhibici plaků tak, jak byl svrchu popsán. ED₅₀ pro tyto sloučeniny proti rhinoviru sérotyp 1B jsou uvedeny v následující tabulce:

Flavanový derivát	ED ₅₀ (μM)
4',6-dichlor-	0,0014
4'-methyl-6-chlor-	0,0023
4'-methyl-	0,0125
6-methoxyl-	0,0125
4'-methoxy-6-chlor-	0,013
2'-methyl-	0,015
4'-chlor-7-methyl-	0,0155
3',4'-dichlor-6-methyl-	0,017
4'-fluor-	0,0175
4'-brom-6-chlor-	0,021
4'-brom-	0,036
4'-chlor-	0,04
3',4'-dichlor-	0,04
4',6-dimethyl-	0,042
flavan	0,046
2',6'-dichlor-	0,048
4',7-dichlor-	0,048
4'-amino-	0,05
6-chlor-	0,05
4'-hydroxy-	0,06
2',4'-dichlor-	0,064
4'-acetoxyl-	0,067
4'-methoxy-	0,07
7-chlor-	0,07
4'-methyl-7-chlor-	0,083
4'-methoxy-6-methyl-	0,1
2'-chlor-	0,112
3'-methoxy-	0,125
6-methyl-	0,15
4'-N,N-dimethylamino-	0,265
3'-chlor-	0,27
3'-methyl-	0,29
2'-methoxy-	0,37
2'-hydroxy-	0,78
3'-trifluormethyl	1,4

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby flavanových derivátů o-
becného vzorce II

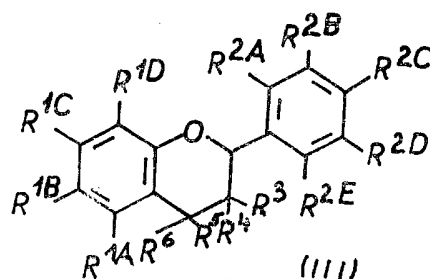


jakož i jejich z farmaceutického hlediska
přijatelných solí, kde

R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} znamenají atomy
vodíku, atomy halogenu, nitroskupiny, kya-
noskupiny, trifluormethylové skupiny, alky-
lové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, alko-
xylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, ami-
noskupiny, mono- a dialkylaminoskupiny
vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové
skupině nebo hydroxyskupiny za předpo-
kladu, že alespoň jedna ze skupin, avšak
nejvýš 4 ze skupin R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E}
jsou odlišné od atomu vodíku, s výjimkou
následujících derivátů:

6-aminoflavan,
4'-hydroxyflavan,
5-hydroxyflavan,
6-hydroxyflavan,
7-hydroxyflavan,
4'-methoxyflavan,
5-methoxyflavan,
6-methoxyflavan,
7-methoxyflavan,
8-methoxyflavan,
6-methylflavan,
8-methylflavan,
3',4'-dihydroxyflavan,
4',7'-dihydroxyflavan,
5,7'-dihydroxyflavan,
3',4'-dimethoxyflavan,
4',6'-dimethoxyflavan,
4',7'-dimethoxyflavan,
4',8'-dimethoxyflavan,
5,7'-dimethoxyflavan,
7,8'-dimethoxyflavan,
5,7'-dimethylflavan,
6,8'-dimethylflavan,
4'-hydroxy-6-methoxyflavan,
4'-hydroxy-7-methylflavan,
5-hydroxy-7-methoxyflavan,
4'-methoxy-6-hydroxyflavan,
4'-isopropoxy-6-hydroxyflavan,
4'-n-butoxy-6-hydroxyflavan,
4'-sek.butoxy-6-hydroxyflavan,
6-hydroxy-7-methoxyflavan,
4'-methoxy-7-hydroxyflavan,
5-methoxy-7-hydroxyflavan,

5-methyl-7-hydroxyflavan,
6-methyl-7-hydroxyflavan,
7-hydroxy-8-methylflavan,
6-ethyl-7-hydroxyflavan,
6-n-butyl-7-hydroxyflavan,
4'-methoxy-6-methylflavan,
4'-methoxy-6-terc.butylflavan,
4'-methoxy-7-methylflavan,
5-methyl-8-isopropylflavan,
6-terc.butyl-8-methylflavan,
3',4',6-trihydroxyflavan,
3',4',7-trihydroxyflavan,
4',5,7-hydroxyflavan,
3',4',7-trimethoxyflavan,
4',5,7-trimethoxyflavan,
4',6,7-trimethoxyflavan,
3',6-dimethoxy-4'-hydroxyflavan,
4',5-dihydroxy-7-methoxyflavan,
5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavan,
5-hydroxy-7-methoxy-8-methylflavan,
5,8-dimethyl-7-hydroxyflavan,
3',6-dimethoxy-4'-ethoxyflavan,
6,8-dimethyl-4'-methoxyflavan,
4',6-dimethoxy-8-methylflavan,
3',4',5,7-tetrahydroxyflavan,
3',4'-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
3',5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavan,
4',6-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
3',4',5,7-tetramethoxyflavan,
3',4',5',7-tetramethoxyflavan,
5,6,7,8-tetrachlorflavan,
4'-hydroxy-7-methoxyflavan,
6-terc.butoxy-4'-methoxyflavan,
6,4'-dihydroxyflavan,
5-ethyl-7-hydroxyflavan,
7-hydroxy-4-methylflavan,
4'-isobutoxy-6-methoxyflavan,
4'-isopropoxy-6-methoxyflavan,
7-hydroxy-5-methoxy-8-methylflavan,
7,4'-dimethoxy-5-hydroxyflavan,
3',4'-dimethoxy-6-methylflavan,
5,7-dimethyl-6-hydroxyflavan,
7-hydroxy-5-methoxy-6-methylflavan,
4'-hydroxy-7-methoxy-8-methylflavan,
7,8,4'-trihydroxyflavan,
7,8,3'-trimethoxyflavan,
5,7-dihydroxy-3',4'-dimethoxyflavan,
6,4'-dihydroxy-5,7-dimethylflavan,
7,8,3',4'-tetramethoxyflavan,
7,3',4',5'-tetramethoxyflavan,
vyznačující se tím, že se redukuje slouče-
nina obecného vzorce III



kde

R^3 a R^6 znamenají atomy vodíku a

R^4 a R^5 , stejné nebo různé, znamenají atomy vodíku, atomy halogenu nebo hydroxylové skupiny za předpokladu, že nejvýš jeden ze substituentů R^4 a R^5 značí atom vodíku nebo spolu tvoří dvojice R^4 a R^5 dvojnou vazbu nebo

spolu tvoří některý z párů R^3 a R^4 nebo R^5 a R^6 oxoskupinu, ketalovou skupinu, thio-ketalovou skupinu nebo dithioketalovou skupinu a jeden substituent z druhého páru znamená atom vodíku a druhý atom vodíku, atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu a R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} mají shora uvedený význam, s výjimkou vyjmenovaných derivátů, nebo se redukuje tautomer nebo sůl sloučeniny obecného vzorce III a popřípadě se převede získaná sloučenina obecného vzorce II na jinou sloučeninu obecného vzorce II a popřípadě se sloučenina

obecného vzorce II s obsahem aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny převede na svou z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl reakcí s příslušnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo zásadou ve vodném prostředí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III, v níž R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku a R^5 a R^6 spolu tvoří oxoskupinu za použití amalgamu zinku a kyseliny chlorovodíkové.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se podrobí katalytické redukci sloučeniny obecného vzorce III, v níž R^3 a R^6 znamenají atomy vodíku a R^4 a R^5 tvoří dvojnou vazbu.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru užije paládium na aktivním uhlí ve vhodném rozpouštědle.