



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

247572

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 311/30

(22) Přihlášeno 30 04 85

(21) PV 3170-85

(40) Zveřejněno 15 05 86

(45) Vydáno 16 05 88

KU
(75)
Autor vynálezu

KUCHAR MIROSLAV ing. CSc., BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc.,

GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., MATUROVÁ EVA MUDr.,

FRYCOVÁ HANA prom. chem., PRAHA, NĚMEC JIŘÍ RNDr. CSc., ROSICE

(54) 2-aryl-8-chlor-6-flavonylalifatické kyseliny

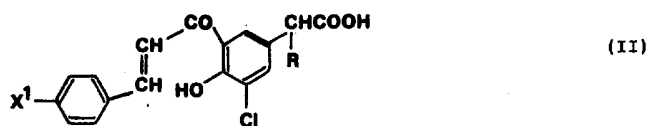
Řešení se týká 2-aryl-8-chlor-6-flavonylalifatických kyselin obecného vzorce I které lze připravit ze vhodně substituovaných 3-benzylidenacetyl-4-hydroxy-5-chlorfenylalifatických kyselin adicí bromu a následující dehydrobromační cyklizací v alkalickém prostředí. Kyseliny vzorce I se vyznačují protivředovým účinkem srovnatelným s cimetidinem při současně nižší toxicitě.

Vynález se týká 2-aryl-8-chlor-6-flavonylalifatických kyselin obecného vzorce I



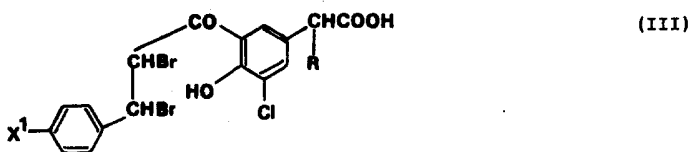
v němž R je atom vodíku nebo methyl a X¹ je atom vodíku nebo alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku. Tyto kyseliny se vyznačují protivředovým účinkem, který je pravděpodobně spojen s inhibicí sekrece žaludečních šťáv. Současně se tyto látky vyznačují nízkou toxicitou. Lze je používat k přípravě terapeutických komposic, které mohou obsahovat účinnou látku ve směsi s farmaceuticky vhodnými přísadami, tekutými nebo tuhými, které jsou obvyklé při výrobě lékových forem. Významný protivředový a antisekreční účinek byl nalezen zejména u kyseliny 2-(4'-isopropylfenyl)-6-flavonyl-8-chloroctové.

Látky obecného vzorce I lze například připravovat tak, že se vhodně substituovaný chalcon obecného vzorce II



v němž X¹ a R značí totéž co ve vzorci I, nechá reagovat s bromem ve vhodném netečném rozpouštědle, s výhodou v kyselině octové, při teplotě 15 až 40 °C, s výhodou při 20 až 25 °C.

Vznikající dibromderivát obecného vzorce III



v němž X¹ a R značí totéž co ve vzorci I, se bez dalšího čištění cyklizuje působením hydroxidu draselného ve směsi vody a nižšího alkoholu, s výhodou ethanolu, při teplotě 10 až 30 °C, s výhodou při 20 až 25 °C.

Žádoucí chalkony obecného vzorce II lze s výhodou připravit reakcí substituovaného benzaldehydu obecného vzorce IV



v němž X¹ značí totéž co ve vzorci I, s 3-acetyl-4-hydroxy-5-chlorfenylalifatickou kyselinou obecného vzorce V



v němž R značí totéž co ve vzorci I, ve směsi vody a alkoholu, například ethanolu, v alkalickém prostředí, například v přítomnosti hydroxidu draselného při teplotě 10 až 15 °C.

Výsledky zkoušení protivředového a antisekrečního účinku a stanovení akutní toxicity kyseliny 2-(4'-isopropylfenyl)-8-chlor-6-flavonyloctové jsou shrnuty v tabulce. Pro srovnání jsou uvedeny výsledky hodnocení protivředového účinku cimetidinu.

T a b u l k a Protivředová a antisekreční účinnost kyseliny 2-(4'-isopropylfenyl)-8-chlor-6-flavonyloctové

	Dávka (mg/kg)	Krvácení		Počet: erosí vředů defektů		% krys se vředy	Ulcerogenní index	% ploch vředů (mm ²)
Imobilizační vředy ^a	100	0,3	0,3	1,0	1,3	40	24	0,53
Indomethacinové vředy ^b	100	0,3	0,7	1,9	2,6	40	32	0,28
Cimetidin ^c	200	0,5/0,1	0,7/0,8	1,7/1,8	2,4/2,6	40/40	55/32	0,22/0,12
Kontrola ^d	-	2,1/2,4	2,4/2,7	5,4/22,3	7,8/24,0	100/100	300/250	3,36/10,45
	Dávka (mg/kg)	Objem (ml/100 g)	Žaludeční obsah Výdej volné HCl (m. ekv/100 g/2 h)		Celková acidita (g/2 h)		Toxicita ^f (g/kg)	
Antisekreční účinnost ^e	100	0,76	0,003		0,019		1,0	
Kontroly	-	1,30	0,032		0,068			

^{a, b} Imobilizační a indomethacinové vředy byly hodnoceny na desetičlenné skupině krysk kmene Wistar metodou dle: Němec J., Česk. Farm. 27,317 (1978); ^c první číslo značí účinnost pro imobilizační vředy, druhé číslo pro indomethacinové vředy; ^d antisekreční účinnost byla testována na potkaních s ligaturou pyloru metodou dle: Shay H. a spol., Gastroenterology 26,906 (1954); ^f rozumí se u myší i u krysk.

Následující příklady provedení vynález dostatečně ilustrují, ale nijak neomezuji.

P ř í k l a d 1

Kyselina 2-(4'-isopropylfenyl)-8-chlor-6-flavonyloctová

Do reakční baňky se předloží 3-chlor-4-hydroxy-5-(4'-isopropylbenzylidenacetyl)fenyloctová kyselina 24,3 g, (70,5 milimolu) a přelije se 940 ml kyseliny octové. Do roztoku se přikape 13,6 g (84,5 milimolu) bromu tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 20 °C a poté se při této teplotě míchá ještě 5 hodin. Přidá se 1 125 ml 1% roztoku thiosířičitanu sodného; reakční směs se odbarví a současně se vyloučí částečně krystalický dibromderivát III ($X^I = i-C_3H_7$, R = H), který po 12 hodinách stání zkrystaluje. Poté se sraženina zfiltruje, promyje vodou a rozpustí se ve 450 ml ethanolu. K roztoku se přikape roztok 22,8 g hydroxydu draselného v 235 ml vody. Po 6 hodinách míchání při 20 °C se z reakční směsi odpaří ethanol a ke zbytku se přidá cca 500 ml vody, takže vyloučený olej přejde do roztoku.

Po filtraci s aktivním uhlím se filtrát okyslí za chlazení 50% kyselinou sírovou. Žlutá sraženina se odsaje, promyje vodou a po vysušení se krystaluje z 350 ml 60% ethanolu. Získá se 12,5 g (52,1 %) citronově žluté 2-(4'-isopropylfenyl)-8-chlor-6-flavonyloctové kyseliny ve formě monohydrátu ($C_{20}H_{17}ClO_4 \cdot H_2O$) s t. t. 181 až 183 °C.

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byly připraveny:

kyselina 2-fenyl-8-chlor-6-flavonyloctová ve výtěžku 51,5 % s t. t. 258 až 261 °C po krystalizaci z ethanolu;

kyselina 2-(4'-isobutylfenyl)-8-chlor-6-flavonyloctová ve výtěžku 45,2 % s t. t. nad 270 °C po krystalizaci ze 75% methanolu. Pro $C_{21}H_{19}ClO_4$ (370, 82) vypočteno: 68,01 % C, 5,16 % H, 9,56 % Cl; nalezeno: 67,69 % C, 5,35 % H, 9,52 % Cl.

P ř í k l a d 2

Kyselina 2-(2'-fenyl-8'-chlor-6'-flavonyl)propanová

Byla připravena z 2-(3'-chlor-4'-hydroxy-5'-benzylidenacetylfenyl)propanové kyseliny bromací a následující cyklizací stejným způsobem jako v příkladu 1 ve výtěžku 37,6 % s t. t. nad 270 °C po krystalizaci z ethanolu. Pro $C_{18}H_{13}ClO_4$ (328,74) vypočteno: 65,75 % C, 3,99 % H, 10,79 % Cl; nalezeno: 65,75 % C, 4,01 % H, 10,53 % Cl.

P ř í k l a d 3

Kyselina 3-chlor-4-hydroxy-5-(4'-isopropylbenzylidenacetyl)fenyloctová

Do baňky se předloží 24,2 g (0,16 molu) 4-isopropylbenzaldehydu, 34,6 g (0,15 molu) 3-chlor-4-hydroxy-5-acetylfenyloctové kyseliny a 420 ml ethanolu. Mírně zakalený roztok se ochladí na 10 °C a přikape se 140 ml 40% hydroxidu draselného. Reakční směs se vyčeří a roztok se míchá 48 hodin při 20 °C (průběh reakce lze sledovat chromatografií na tenké vrstvě silikagelu se směsí benzenu a etheru 3 : 1 jako mobilní fází, vzorek reakční směsi se okyslí 50% kyselinou sírovou a extrahuje do etheru). Po ukončení reakce se směs odpaří na poloviční objem a zbytek se nalije za intenzivního míchání do 900 ml 20% kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená oranžová sraženina se vysuší do konstantní hmotnosti a krystaluje se z 330 ml 75% kyseliny octové. Po filtraci za varu s aktivním uhlím se filtrát ochladí a vyloučený produkt se odsaje a promyje vychlazenou 50% kyselinou octovou. Získá se 38,8 g tj. 72,0 % 3-chlor-4-hydroxy-5-(4'-isopropylbenzylidenacetyl)fenyloctové kyseliny s t. t. 137 až 139 °C po krystalizaci ze 75% kyseliny octové.

Stejným způsobem byly připraveny:

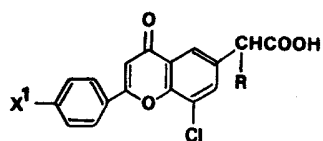
kyselina 3-chlor-4-hydroxy-5-benzylidenacetylfenyloctová (z benzaldehydu a 3-chlor-4-hydroxy-5-acetylfenyloctové kyseliny) ve výtěžku 73,8 % s t. t. 203 až 204 °C po krystalizaci z ethanolu;

kyselina 3-chlor-4-hydroxy-5-(4'-isobutylbenzylidenacetyl)fenyloctová (z 4-isobutylbenzaldehydu a 3-chlor-4-hydroxy-5-acetylfenyloctové kyseliny) ve výtěžku 52,6 % s t. t. 154 až 155 °C po krystalizaci z 67% kyseliny octové;

kyselina 2-(3-chlor-4-hydroxy-5-benzylidenacetylfenyl)propanová (z benzaldehydu a 2-(3'-chlor-4'-hydroxy-5'-acetylfenyl)propanové kyseliny) ve výtěžku 72,0 % s t. t. 182 až 184 °C po krystalizaci z ethanolu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2-Aryl-8-chlor-6-flavonylalifatické kyseliny obecného vzorce I



(I)

v němž R je atom vodíku nebo methyl a X^1 je atom vodíku nebo alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku.