



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

196618

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 213/06

(22) Prihlášené 13 07 76  
(21) (PV 4626-76)

(40) Zverejnené 31 07 79

(45) Vydané 30 05 82

(75)  
Autor vynálezu

PROKSA BOHUMIL, ing., HOLÍČ  
FUSKA JÁN, ing., CSc., a FUSKOVÁ ALŽBĚTA, ing., BRATISLAVA

(54) Deriváty pyridín-4-karboxhydrazidu s potenciálnymi antituberkulóznymi a protinádorovými účinkami a spôsob ich prípravy

1

Vynález sa týka niektorých nových derivátov pyridín-4-karboxhydrazidu (INH) ako potenciálnych tuberkulostatík a kancerostatík a spôsobu ich prípravy.

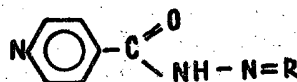
Potenciálny protinádorový účinok niektorých derivátov INH sledoval J. P. Matvejčuk (Vopr. eksp. onkol. 3/1968/101) a zistil, že niektoré z nich inhibovali tvorbu tumorov. Pri hodnotení biologických účinkov inej skupiny derivátov INH M. I. Colnaghi, G. Della Porte a L. Parmi (Tumori 55/1969/309) zistili, že samotný INH nepôtláča tvorbu nádorov, zatiaľ čo L. D. Jones, D. G. Fairchild a W. C. Morse (Am. Rev. Resp. Dis., 103/1971/612) potvrdili potenciálny karcinogénny účinok niektorých derivátov INH. F. Lacour, G. Oberling a M. Guerin (Bull. Ass. Franc. Cancer 44/1957/88) zistili, že antikoagulancia typu kumarínu inhibovali rast niektorých nádorov u experimentálnych zvierat, pričom tieto látky znižujú tvorbu metastáz v pľúcach a v pečeni zvierat, ako to potvrdili vo svojich prácach D. Agostino, E. E. Clifton, A. Girolamo (Cancer 19/1966/284), M. Lawinski a spol. (Arch. Immunol. Ther. Exp., 19/1971/532) a zvyšujú súčasne prežívanie pokusných zvierat, ako uďávajú vo svojich výsledkoch S. Wood, E. D. Holyoke a J. H. Yardley (Canad. Conf. Cancer 4/1961/223).

A. L. Cetlin a spol. (Tr. Bot. Inst. AN ZSSR 5, No. 16/1972/7) popisali cytotoxický účinok niektorých prírodných derivátov kumarínu na bunky ná-

dorov, R. A. Finnegan, K. E. Merkel a N. Back (J. Pharm. Sci. 61/1972/1599) účinok syntetických kumarínov na S-180.

Lespagnol A. a spol. (Bull. Soc. Pharm. Lille 1/1955/30), H. H. Fox a J. T. Gibas (J. Org. Chem. 18/1953/983), P. P. T. Sah a S. A. Peoples (J. Am. Pharm. Ass., 43/1954/513) pripravili deriváty pyridín-4-karboxhydrazidu so 4-fenyl-3-butén-2-ómom a mnohými ďalšími karbonylovými zlúčeninami, avšak tieto látky vykazovali v pokusoch iba malý antituberkulózný efekt.

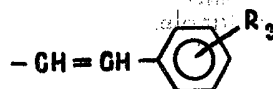
Deriváty pyridín-4-karboxhydrazidu s potenciálnymi antituberkulóznymi a protinádorovými účinkami obecného vzorca I



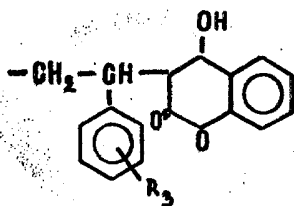
kde R<sub>1</sub> je



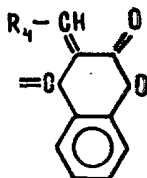
pričom R<sub>1</sub> znamená metyl alebo fenyl, R<sub>2</sub> znamená



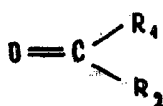
alebo



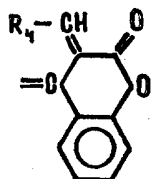
kde  $R_3$  znamená hydroxy alebo metoxy skupinu, alebo



kde  $R_4$  znamená hydroxyfenyl, alebo metoxyfenyl, sa pripravujú kondenzáciou pyridín-4-karboxhydrazidu s ketozlúčeninami obecného vzorca II



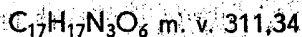
kde  $R_1$  a  $R_2$  znamená to isté, ako už bolo uvedené, alebo s ketozlúčeninami obecného vzorca III



kde  $R_4$  znamená hydroxyfenyl alebo metoxyfenyl, v prostredí polárneho, alebo semipolárneho rozpúšťadla a výsledný produkt sa izoluje kryštalizáciou.

#### Príklad 1

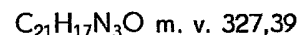
Príprava látky č. 1 4-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)-2-pyridín-4-karboxhydrazón-3-buténu



0,18 g (1,3 mM) pyridín-4-karboxhydrazidu (SPOFA, Praha) rozpustených v 2 ml 50% vodného etanolu sa pridalo k 0,25 g (1,3 mM) 4-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)-3-butén-2-ónu syntetizovaného z vanilínu a acetónu podľa Mc Gookin A., Sinclair D. C. J. Chem. Soc., (1928/1170), v 2 ml 50% vodného etanolu. Zmes sa zahriala do varu a nechala kryštalizovať. Látka sa prekryštalizovala z 50% vodného etanolu a vákuovo vysušila. Získalo sa 0,20 g (0,6 mM) 4-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)-2-pyridín-4-karboxhydrazón-3-buténu, b. t. 171 až 172,5 °C, UV  $\lambda_{\max}$ : 264 a 204 nm v etanole.

#### Príklad 2

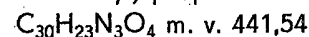
Príprava látky č. 2 1,3-difenyl-1-(pyridín-4-karboxhydrazón)-2-propénu



K 0,65 g (3,12 mM) 1,3-difenyl-2-propén-1-ónu pripraveného z acetofenónu a benzaldehydu podľa E. P. Kohler, H. M. Chadwell., Org. Syntheses, Col. Vol. I, (1941/78) v 5 ml 2-propanolu sa pridalo 0,45 g (3,28 mM) pyridín-4-karboxhydrazidu (SPOFA, Praha) a zmes sa zahrievala do rozpustenia tuhých zložiek; na chladnom mieste vykrištálizovaná látka sa rekryštalizovala z 80% vodného etanolu. Získalo sa 0,50 g (1,5 mM) 1,3-difenyl-1-(pyridín-4-karboxhydrazón)-2-propénu, b. t. 141 až 142 °C, UV  $\lambda_{\max}$ : 240 a 204 nm v etanole, IČ: 3400, 3300, 2950, 1680, 1590, 1540, 1490, 1450, 1400, 1360, 1280, 1050, 980, 820  $\text{cm}^{-1}$  v chloroforme.

#### Príklad 3

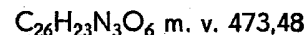
Príprava látky č. 3 1,3-difenyl-1-(pyridín-4-karboxhydrazón)-3-(4-hydroxykumarin-3-yl)-propánu



0,9 g (2,42 mM) 1,3-difenyl-1-(4-hydroxykumarin-3-yl)-propán-3-ónu (získaný reakciou 4-hydroxykumarínu s 1,3-difenyl-2-propén-1-ónu, Ikawa M., a spol., J. Am. Chem. Soc., 66 (1944/902) v 5 ml 2-propanolu sa zmiešalo s 0,34 g (2,5 mM) pyridín-4-karboxhydrazidu (SPOFA, Praha) a zahriala sa do rozpustenia tuhých častíc. Zmes sa nechala kryštalizovať a vylúčené kryštály (0,11 g) nezreagovaného pyridín-4-karboxhydrazidu sa odsali. Z matečného líhu sa vákuovo oddestilovalo rozpúšťadlo a zvyšok sa trikrát rekryštalizoval z 94% etanolu. Po vysušení sa získalo 0,62 g (1,40 mM) 1,3-difenyl-1-(pyridín-4-karboxhydrazón)-3-(4-hydroxykumarin-3-yl)-propánu, b. t. 139 až 141 °C, UV  $\lambda_{\max}$ : 303, 289, 239, 207 nm v etanole, IČ: 3700, 3300, 2990, 1690, 1610, 1550, 1480, 1450, 1400, 1370, 1310, 1250, 1190, 1060, 920  $\text{cm}^{-1}$  v chloroforme.

#### Príklad 4

Príprava látky č. 4 1-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)-1-(4-hydroxykumarin-3-yl)-3-(pyridín-4-karboxhydrazón)-butánu



2,0 g (6,4 mM) 3-[1-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)-3-oxobutyl]-4-hydroxykumarínu (získaný reakciou 1-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)-3-oxobutén-1 s 4-hydroxykumarínu, Ikawa M., a spol., J. Am. Chem. Soc., 66 (1944/902) a 0,88 g (6,4 mM) pyridín-4-karboxhydrazidu (SPOFA, Praha) sa zahrievalo v 15 ml dioxánu do úplného rozpustenia. Po vychladnutí z roztoku vypadávajú kryštály, ktoré po 2násobnej rekryštalizácii z 2-propanolu poskytli 1,8 g (3,6 mM) 1-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)-1-(4-hydroxykumarin-3-yl)-3-(pyridín-4-karboxhydrazón)-butánu, b. t. 208 až 209 °C, UV  $\lambda_{\max}$ : 345, 250 a 204 nm v metanole, IČ: 3700, 3550, 3000, 1680, 1660, 1630, 1595, 1500, 1410, 1360, 1250, 950  $\text{cm}^{-1}$  v chloroforme.

## Príklad 5

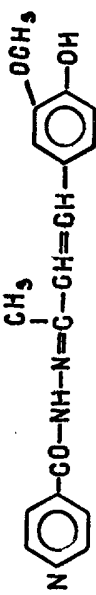
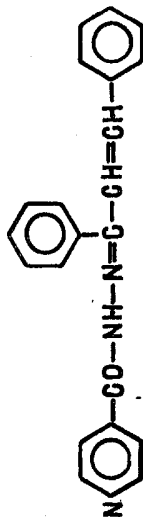
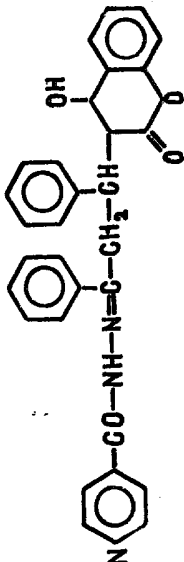
Príprava látky č. 5 3-(2-hydroxybenzal)-4-(pyridín-4-karboxhydrazón)-2-oxochromanu

$C_{22}H_{15}N_3O_4$  m. v. 385,39

Zmes 0,50 g (1,8 mM) 3-(2-hydroxybenzal)-2,4-diketochromanu (syntetizovaný z 4-hydroxykumarínu a salicylaldehydu, Sullivan W. R., a spol., J. Am. Chem. Soc., 65 (1943/2288) a 0,25 g (1,8 mM) pyridín-4-karboxhydrazidu sa zahrievalo v 6 ml 2-propanolu do rozpustenia zložiek. Na chladnom mieste vykrištaližovala látka, ktorá po trojnásobnej rekryštalizácii z 2-propanolu poskytla 0,22 g (0,5 mM) 3-(2-hydroxybenzal)-4-pyridín-4-karbox-

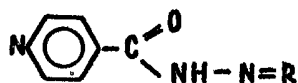
hydrazón-2-oxochromanu, b. t. 243 až 245 °C,  $UV\lambda_{max}$ : 334, 296, 288, 238, 214 nm v metanole. Potenciálny protinádorový účinok bol hodnotený na základe inhibície značkových prekursorov do buniek Ehrlichov ascitový karcinóm a Leukémia P-388 in vitro metódou, ktorú popísali J. Fúška a spol. (Neoplasma 18/1971/631), antituberkulózný účinok bol hodnotený na dva kmene TBC: Mycobacterium tuberculosis BCG a Mycobacterium fortuitum.

Účinok niektorých látok na jednotlivé modely je uvedený v tabuľke 1.

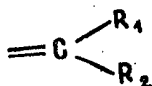
| Číslo látky | Testovaná látka                                                                       | Inhibícia využitia <sup>14</sup> C prekurzoru (%) |      |       |      |                     |              | Inhibícia rastu |  |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------|-------|------|---------------------|--------------|-----------------|--|
|             |                                                                                       | EAC                                               |      | P-388 |      | M. tuberculosis BCG | M. fortuitum |                 |  |
|             |                                                                                       | A                                                 | V    | A     | V    |                     |              |                 |  |
|             |                                                                                       | 100 µg/ml                                         |      |       |      |                     |              | µg/ml           |  |
|             |                                                                                       |                                                   |      |       |      |                     |              |                 |  |
| 1           |    | 13,0                                              | 4,0  | 1,2   | 6,0  | 5                   | 25           |                 |  |
| 2           |   | 20,0                                              | 24,0 | 32,0  | 59,3 | 5                   | 10           |                 |  |
| 3           |  | 47,8                                              | 49,6 | 30,0  | 42,0 | 5                   | 40           |                 |  |

## PREDMET VYNÁLEZU

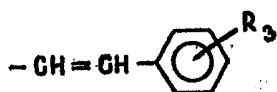
1. Deriváty pyridín-4-karboxhydrazidu s potenciálnymi antituberkulóznymi a protinádorovými účinkami obecného vzorca I



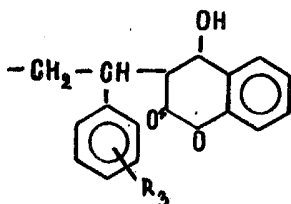
kde R je



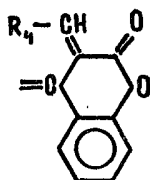
pričom R<sub>1</sub> znamená metyl alebo fenyl,  
R<sub>2</sub> znamená



alebo

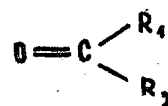


kde R<sub>3</sub> znamená hydroxy alebo metoxy skupinu,  
alebo



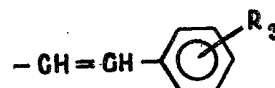
kde R<sub>4</sub> znamená hydroxyfenyl, alebo metoxyfenyl.

2. Spôsob prípravy derivátov pyridín-4-karboxhydrazidu podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa kondenzuje pyridín-4-karboxhydrazid s ketozlúčeninami obecného vzorca II.

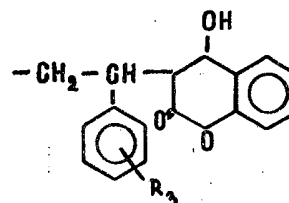


II

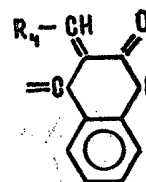
kde R<sub>1</sub> znamená metyl alebo fenyl, R<sub>2</sub> znamená



alebo

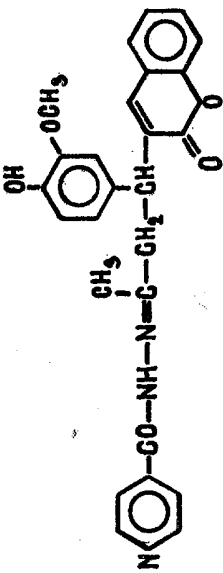
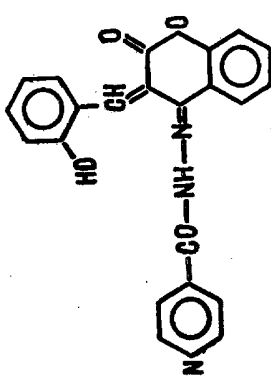


kde R<sub>3</sub> znamená hydroxy alebo metoxy skupinu, ale s ketozlúčeninami obecného vzorca III



III

kde R<sub>4</sub> znamená hydroxyfenyl, alebo metoxyfenyl, v prostredí polárneho alebo semipolárneho rozpúšťadla a výsledný produkt sa izoluje kryštalizáciou.

|   |                                                                                     |      |       |      |      |   |    |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|------|------|---|----|
| 4 |  | 67,2 | +13,0 | 70,0 | 47,9 | Ø | Ø  |
| 5 |  | 15,0 | 7,0   | 12,7 | 2,8  | 5 | 40 |

Ø -- nehodnotené,

A -- adenín,

V -- L-valín