

O FTALIDOCH A INDANDIÓNOCH-(1,3) (XI)
2-(HALOGENFENYL)-INDANDIÓNY-(1,3), ICH PRÍPRAVA
A ANTIKOAGULAČNÁ ÚČINNOSŤ

P. HRNČIAR, V. KOVALČÍK

Katedra anorganickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty
Univerzity Komenského v Bratislave

Katedra experimentálnej patológie a farmakológie Lekárskej fakulty
Univerzity Komenského v Bratislave

Z literatúry nám bolo známe, že 2-*p*-chlórphenylindandión-(1,3), resp. 2-*p*-brómphenylindandión-(1,3) svojim hypoprotrombinemickým efektom pre-
vyšujú samotný 2-fenylindandión-(1,3). Prvý, ktorý poukázal na zvýšenie
antikoagulačnej aktivity 2-*p*-chlórphenylindandiónu-(1,3) v porovnaní s 2-fenyl-
indandiónom-(1,3), bol H. Dam a spolupracovníci [1]. Dnes sa táto látka,
ako aj 2-(*p*-brómphenyl)-indandión-(1,3) už bežne používajú v terapii trombo-
embolických ochorení [2—4].

Ostatným halogénphenylindandiónom-(1,3) sa venovala pozornosť iba v po-
slednom čase [5, 6], a to len 2-chlórphenylindandiónom a 2-brómphenylindandió-
nom-(1,3). Údaje o antikoagulačnej účinnosti jódfenylindandiónov-(1,3) sme
v literatúre nenašli a doteraz nebola opísaná ani príprava 2-*o*-jódfenyl-
indandiónu-(1,3) a 2-*m*-jódfenylindandiónu-(1,3). Takisto sme nenašli opísanú
antikoagulačnú účinnosť 2-*o*-fluórphenylindandiónu-(1,3) a 2-*m*-fluórphenylindan-
diónu-(1,3).

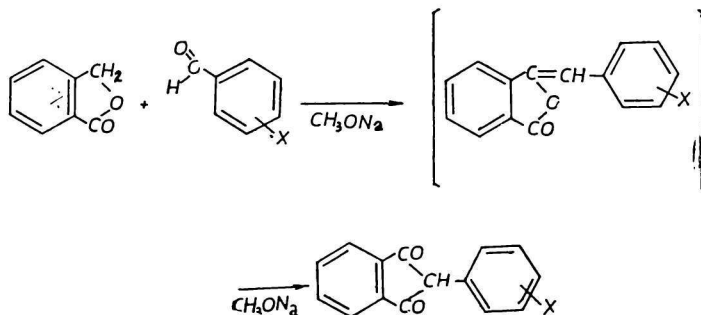
Keďže hypoprotrombinemickú účinnosť halogénphenylindandiónov-(1,3) zis-
ťovali rozliční autori za rôznych podmienok, mnohokrát len viac-menej
orientačne (málo pokusných zvierat), podujali sme sa vyšetriť a vzájomne
porovnať antikoagulačnú účinnosť všetkých monohalogénphenylindandiónov-
-(1,3).

Pre prípravu halogénphenylindandiónov sme si zvolili dve metódy, aby sme
si overili, ktorá z nich lepšie vyhovuje pre prípravu uvedených látok, pretože
tieto nám poslúžia za základ pre ďalšie práce:

1. Benzylidénftalid vzniknutý kondenzáciou anhydridu ftalového s kyseli-
namí halogénphenyloctovými sme v prostredí metylalkoholátu prešmykli na
príslušný indandión. Tento spôsob prípravy sme už podrobnejšie opísali
v našich predchádzajúcich prácach: pri opise prípravy 2-fluórphenylindandiónov-
-(1,3) [7], ako aj pri štúdiu kondenzačnej schopnosti substituovaných kyselín
fenyloctových s anhydridom ftalovým [8]. Tento spôsob sa zdá najbežnejším
pre prípravu uvedeného typu derivátov indandiónu-(1,3). Mnoho iných auto-
rov ho používa na prípravu substituovaných 2-fenylindandiónov-(1,3). (Pozri
literatúru v našej práci [8].)

2. Druhý spôsob (Dieckmannov) takisto často používaný na prípravu tohto

typu indandiónov-(1,3) je založený na kondenzácii ftalidu so substituovaným benzaldehydom v prostredí alkoholátu (schéma 1):



Pri tomto spôsobe prípravy sa prechodne vzniknutý substituovaný benzalftalid nedá zachytiť a výsledným produktom je vždy indandión-(1,3). Túto metódu často používajú na prípravu uvedeného typu indandiónov S. L. Shapiro a spolupracovníci [5].

Prvou metódou sme pripravili všetky monohalogenfenyлиндandióny-(1,3). Treba však poznamenať, že touto metódou aj autori [9] pripravili už uvedené 2-halogenfenyлиндandióny-(1,3), okrem *o*-jód-fenyлиндandiónu-(1,3) a *m*-jód-fenyлиндandiónu-(1,3), pričom však neuviedli presné experimentálne podmienky. Druhým spôsobom, t. j. kondenzáciou ftalidu s halogenbenzaldehydmi sme nepripravili všetky 2-halogenfenyлиндandióny-(1,3), ale len chlórderiváty a brómderiváty.

Ak máme na základe našich experimentálnych skúseností hodnotiť tieto dva spôsoby prípravy 2-halogenfenyлиндandiónov-(1,3), prikláňame sa jednoznačne na stranu prvého spôsobu, a to preto, že výťažky pri prvej metóde nikdy neklesli pod 55 % po prepočítaní na príslušnú kyselinu fenyloctovú (pozri tab. 1). Podobného názoru sú i sovietski autori [10]. Aj príprava kyselín halogenfenyloctových prebieha vo vyšších výťažkoch než príprava niektorých halogenbenzaldehydov. Pri druhom spôsobe sme v nijakom prípade nedosiahli lepšie výťažky než 35 % (tab. 1). Podobné nízke výťažky uvádza aj S. L. Shapiro [5].*

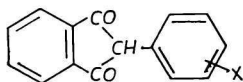
Hypoprotrombinemickú účinnosť pripravených látok sme vyšetrovali na krysách Quickovou jednofázovou metódou v 24 hodinových intervaloch.

Vzájomné porovnanie fluórových derivátov 2-fenyлиндandiónu-(1,3) v dávke 100 mg/kg váhy ukázalo zvýšenie antikoagulačnej aktivity všetkých fluórových fenyлиндandiónov voči východiskovej látke (2-fenyлиндandión-(1,3)). Pri

* Po odovzdaní našej práce do tlače vyšla práca S. L. Shapiru a spolupracovníkov [11], kde modifikovali a vylepšili spôsob prípravy 2-aryлиндandiónov-(1,3) Dieckmannovou metódou, takže dosahujú až 100 % výťažky.

o-deriváte a *m*-deriváte sme po 48 hodinách od aplikácie zaznamenali normálne hodnoty, kým pri *p*-deriváte významné predĺženie „Quickovho času“ s tendenciou normalizácie protrombínovej aktivity. Je zaujímavé, že *m*-derivát bol prakticky rovnako účinný ako *o*-derivát. Pri ostatných halogénderivátoch *m*-halogénderiváty boli totiž neúčinné. Z chlórderivátov najúčinnjší bol

Tabuľka 1



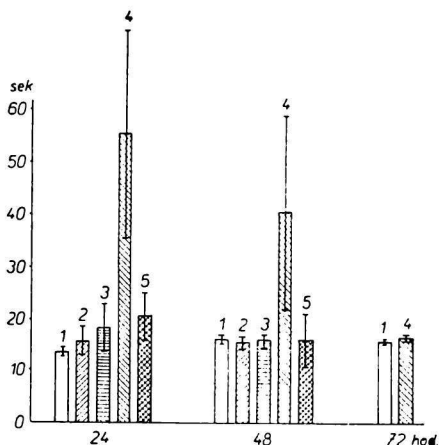
X	M	B. t. (Kofler)	Výťažok v % metódou		X	
			1	2	vypočítané	zistené
<i>o</i> -F	240	149—151	65		7,85	8,11
<i>m</i> -F	240	159—160	68		7,85	8,0
<i>p</i> -F	240	121—122 ^a	71		7,85	7,58
<i>o</i> -Cl	257	184—186 ^b	62	23	13,81	13,70
<i>m</i> -Cl	257	149—151 ^b	69	26	13,81	13,98
<i>p</i> -Cl	257	144—146 ^b	67	30	13,81	14,1
<i>o</i> -Br	301	180—182 ^b	56	15	26,88	25,95
<i>m</i> -Br	301	165—168 ^b	72	26	26,18	26,25
<i>p</i> -Br	301	139—140 ^b	68	29	26,18	26,20
<i>o</i> -J	348	165—162	55		36,40	36,33
<i>m</i> -J	348	176—178	66		36,40	36,18
<i>p</i> -J	348	142—144	62		36,40	36,20

^a) Literatúra [5] udáva b. t. 119—121 °C.

^b) Literatúra [10] udáva b. t. pre 2-*o*-chlór- 182—183 °C, *m*-chlór- 149—150 °C, *p*-chlór- 145—146 °C, *o*-bróm- 178—180 °C, *m*-bróm- 163—165 °C a pre *p*-bróm- 137 °C.

p-derivát. Pri *p*-chlórphenylindandióne-(1,3) a *o*-chlórphenylindandióne-(1,3) sme po dávke 50 mg/kg váhy zaznamenali normálne hodnoty aktivity protrombínového komplexu až po 72 hodinách. 2-*m*-Chlórphenylindandión-(1,3) nevykázal v dávke 50 mg/kg nijakú aktivitu. Podobné výsledky sme dosiahli aj s 2-brómphenylindandiónmi. V rovnakej dávke *p*-derivát i *o*-derivát boli však účinnejšie než chlórové deriváty. Aktivita pretrvávala dlhšie. Takisto *m*-brómderivát v dávke 50 mg/kg nebol účinný. Pri jódderivátoch *m*-derivát nevykázal účinnosť ani v dávke 100 mg/kg váhy. *p*-Jódderivát bol účinnejší než *o*-derivát. Výsledky vzájomného porovnania účinnosti všetkých *p*-halogénphenylindandiónov-(1,3) v ekvimolekulových dávkach prepočítaných na 20 mg/kg váhy chlórderivátu znázorňuje graf 1. 2-*p*-Fluórphenylindandión-(1,3) v tejto dávke nebol prakticky účinný. 2-*p*-Jódfenylindandión-(1,3) vykázal nevýznamne

väčšiu priemernú účinnosť než *p*-chlórderivát, 2-*p*-brómfenylindandión-(1,3) mal značne väčšiu antikoagulačnú aktivitu než ostatné deriváty. Farmakologickú časť podrobnejšie uvedieme na inom mieste.



Graf 1. Výsledky vzájomného porovnania účinnosti *p*-halogénfenylindandiónov-(1,3) v ekvimolekulových dávkach prepočítaných na 20 mg/kg váhy chlórderivátu. Stĺpce označujú priemerné hodnoty protrombínového času v sekundách s medzami spoľahlivosti. Stĺpec 1 znázorňuje priemerný čas kontrolnej skupiny, stĺpec 2 po aplikácii 2-(*p*-fluórfenyl)-indandiónu-(1,3), stĺpec 3 po aplikácii *p*-chlórderivátu, stĺpec 4 *p*-brómderivátu a stĺpec 5 2-(*p*-jódfenyl)-indandiónu-(1,3).

Experimentálna časť

2-(*X*-fenyl)-indandión-(1,3)

(X = *o*-, *m*-, *p*-, F, Cl, Br, J)

Postup 1

Prípravu *X*-benzalftalidu sme opísali v práci [8].

Prešmyk *X*-benzalftalidov

Do 750 ml banky opatrenej spätným chladičom dáme 400 ml metylalkoholu a 2,5 g sodíka, načo pridáme 0,1 mólu príslušného *X*-benzalftalidu.

Reakčnú zmes 1 hodinu zahrievame na vodnom kúpeli. Po uplynutí reakčnej doby tmavočervený roztok odstavíme, necháme vychladnúť a po vychladnutí zneutralizujeme zriedenou kyselinou solnou (1 : 1). Vzniknutú zrazeninu odsajeme, premyjeme studenou vodou a prekryštalujeme z etylalkoholu. Výťažky uvedené v tab. 1 sú prepočítané na príslušné kyseliny fenylctové. Prešmyknutie arylidénftalidov prebieha na 92—95 %.

Postup 2

Do 500 ml banky opatrenej spätným chladičom a uzáverom s chloridom vápenatým dáme 200 ml absolútneho etylalkoholu a 0,2 mólu sodíka. Potom pridáme 0,1 mólu príslušného *X*-benzaldehydu a 0,1 mólu ftalidu. Reakčnú zmes 2—2 1/2 hodiny zahrievame za refluxu na vodnom kúpeli. Nato oddestilujeme 3/4 alkoholu a zvyšok vylejeme do 500 ml studenej vody. Okyslíme kyselinou solnou a indandióny extrahujeme éterom. Po oddestilovaní éteru ich prekryštalujeme z etylalkoholu. Výťažky sú uvedené v tab. 1.

Ďakujeme J. Krskovi z Výskumného ústavu agrochemickej technológie v Bratislave a J. Grňákovovej z Laboratória chémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave za starostlivé vykonanie analýz.

Súhrn

Pripravili sa všetky 2-(monohalogenfenyl)-indandióny-(1,3), a to jednak kondenzáciou anhydridu ftalového s kyselinami halogénfenyloctovými cez príslušný halogénbenzalftalid; jednak kondenzáciou ftalidu s halogénbenzaldehydmi. Touto druhou metódou sa reakcia uskutočnila len s chlórderivátmi a brómderivátmi. Lepšie výťažky sa dosiahli prvou metódou.

Sledoval sa hypoprotrombinemický efekt pripravených halogénfenylandandiónov-(1,3) a zistilo sa, že najúčinnějšíe sú 2-(*p*-halogénfenyl)-indandióny-(1,3) (v zhode s literatúrou), z ktorých najväčšiu účinnosť prejavil *p*-brómderivát. Neúčinné sú *m*-halogénderiváty, s výnimkou 2-(*m*-fluórfenyl)-indandiónu-(1,3), ktorý sa svojou účinnosťou vyrovná *o*-derivátu.

О ФТАЛИДАХ И ИНДАНДИОНАХ-(1,3) (XI) 2-(ГАЛОГЕНФЕНИЛ)-ИНДАНДИОНЫ-(1,3), ИХ ПРИГОТОВЛЕНИЕ И АНТИКОАГУЛЯЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ

П. ГРНЧИАР, В. КОВАЛЧИК

Кафедра органической химии и биохимии Естественного факультета
Университета имени Коменского в Bratislave

Кафедра экспериментальной патологии и фармакологии Медицинского факультета
Университета имени Коменского в Bratislave

Были приготовлены все 2-(моногалогенфенил)-индандионы-(1,3) а то как конденсацией ангидрида фталового с галогенфенилуксусными кислотами через соответствующий галогенбензальфталид, так и конденсацией фталида с галогенбензальдегидами. Вторым способом была проведена реакция только с хлор- и бромдериватами. Лучшие вытяжки были получены первым способом.

Были исследованы гипопротромбинемический эффект у приготовленных галогенфенилиндандионов-(1,3) и было обнаружено, что наиболее действующими являются 2-(*p*-галогенфенилиндандионы-(1,3) (в согласии с литературными данными), из которых наибольшее действие проявил *p*-бромderivat. Недействующими являются *m*-галогендериваты, кроме 2-(*m*-фторфенил)-индандиона-(1,3), который своим действием выравнивается *o*-derivату.

Поступило в редакцию 6. 9. 1961 г.

ÜBER PHTHALIDE UND INDANDIONE-(1,3) (XI) 2-(HALOGENPHENYL)-INDANDIONE-(1,3), DEREN HERSTELLUNG UND ANTIKOAGULATIONSWIRKSAMKEIT

P. HRNČIAR, V. KOVALČÍK

Lehrstuhl für organische Chemie und Biochemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät
an der Komenský-Universität in Bratislava

Lehrstuhl für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
an der Komenský-Universität in Bratislava

Es wurden alle 2-(Monohalogenphenyl)-indandione-(1,3) hergestellt, u. zw. einerseits durch Kondensation von Phthalsäureanhydrid mit den Halogenphenyllessigsäuren über das entsprechende Halogenbenzalphthalid, andererseits durch Kondensation des Phthalids

mit den Halogenbenzaldehyden. Nach dieser zweiten Methode wurde diese Reaktion nur mit den Chlor- und Bromderivaten durchgeführt. Bessere Ausbeuten wurden nach der ersten Methode erzielt.

Es wurde der Hypoprothrombinämie-Effekt bei den hergestellten Halogenphenylindandionen-(1,3) untersucht und festgestellt, dass die 2-(*p*-Halogenphenyl)-indandione-(1,3) (in Übereinstimmung mit der Literatur) am wirksamsten sind, unter denen die grösste Wirksamkeit das *p*-Bromderivat äusserte. Die *m*-Halogenderivate sind unwirksam, bis auf das 2-(*m*-Fluorphenyl)-indandion-(1,3), welches in seiner Wirksamkeit dem *o*-Derivat gleichkommt.

In die Redaktion eingelangt den 6. 9. 1961

LITERATÚRA

1. Dam H., Geill T., Lund E., Sondergaard E., *Trombose und Embolie*, Basel 1955, 212. — 2. Dam H., Sondergaard E., *Acta Physiol. Scand.* 31, 376 (1954). — 3. Montigel C., Pulver R., *Schweiz. med. Wschr.* 90, 213 (1960). — 4. Cortinovic R., Bono F., *Minerva chir.* 11, 949 (1956). — 5. Shapiro S. L., Geiger K., Freedman L., *J. Org. chem.* 25, 1860 (1960). — 6. Guminská M., Eckstein M., *Dissertationes Pharm.* 13, 89 (1961). — 7. Hrnčiar P., *Chem. zvesti* 14, 119 (1960). — 8. Hrnčiar P., *Chem. zvesti* 16, 96 (1962). — 9. Eckstein M., Kocwa A., Lubimovski B., *Dissertationes Pharm.* 9, 325 (1957). — 10. Oškaja B., *Cikličeskije β-diketony*, Riga 1961, 116. — 11. Shapiro S. L., Geiger K., Youlus J., Freedman L., *J. Org. Chem.* 26, 3580 (1961).

Do redakcie došlo 6. 9. 1961

Adresa autorov:

Prom. chemik Pavel Hrnčiar, C. Sc., Bratislava, Šmeralova 2, Katedra organickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského.

Mudr. Vladimír Kovalčík, Bratislava, Sasinkova 2, Katedra experimentálnej patológie a farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského.