

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58080

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 25

Zgłoszono: 10.VIII.1965 (P 124 512)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d 21/00

Opublikowano: 5.IX.1969

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Albert von Wartburg, Max Kuhn, dr Jany
Renz

Właściciel patentu: Sandoz A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 4'-demetylo-epipodofilotoksyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 4'-de-
-metylo-epipodofilotoksyny o wzorze podanym na
rysunku. Sposób według wynalazku polega na
epimeryzacji 4'-demetylopodofilotoksyny przy ato-
mie C₁. Epimeryzację 4'-demetylopodofilotoksyny
katalizuje się kwasami. Epimeryzacja zachodzi ko-
rzystnie w mieszaninie składającej się z wody i
rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z
wodą np. acetonu w obecności mocnych kwasów
takich jak kwasy sulfonowe, kwas trójfluorocto-
wy lub kwasy nieorganiczne, w temperaturze
20—80°C.

4'-demetylo-epipodofilotoksynę wydziela się zna-
nym sposobem, a następnie oczyszcza np. przez
krystalizację lub chromatograficznie.

4'-demetylo-epipodofilotoksyna w temperaturze
pokojowej jest stałym krystalicznym związkem.
Ma ona silne i selektywne działanie hamujące
procesy podziału w jądrze komórkowym i może
być korzystnie stosowana w przypadkach, w któ-
rych np. ze względów medycznych należy spowol-
nić lub zahamować podział komórek lub ich roz-
mnażanie. W przeciwieństwie do znanych pochod-
nych podofiliny 4-demetylo-epipodofilotoksyna od-
znacza się brakiem ogólnego działania cytoto-
ksycznego, jak też brakiem działań ubocznych jak
nudności, wymioty, biegunka.

4'-demetylo-epipodofilotoksynę można stosować
także jako półprodukt do syntezy innych substan-
cji cytostatycznych typu lignanu.

2

Nowy związek może być stosowany sam jako
środek leczniczy lub w odpowiednich postaciach
leku do jelitowego i pozajelitowego podawania.
W celu otrzymania odpowiednich postaci leku
związek ten łączy się z nieorganicznymi lub orga-
nicznymi substancjami pomocniczymi obojętnymi
farmakologicznie.

Jako substancje pomocnicze stosuje się np. do
tabletek i drażetek cukier mleczny, skrobię, talk,
kwas stearynowy, do syropów wodę, alkohole, gli-
cerynę, oleje roślinne, do czopków naturalne lub
utwardzone oleje. Oprócz tego preparaty mogą
zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabi-
lizujące, zwilżające, rozcieńczalniki, substancje
słodzące, barwniki, substancje aromatyzujące itp.

W poniższym przykładzie, który objaśnia sposób
według wynalazku nie ograniczając jego zakresu
wszystkie temperatury podano w stopniach Cel-
sjusza. Temperaturę topnienia lub rozkładu ozna-
czono w bloku Koflera.

Przykład. 2 g 4'-demetylopodofilotoksyny
rozpuszczono w 25 ml acetonu i 15 ml wody i po
dodaniu 5 ml stężonego kwasu solnego ogrzewano
w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nastę-
pnie zobojętniono kwas stałym węglanem baru,
przesączono i usunięto z przesączu aceton pod
próżnią w temperaturze 40°. Mieszaninę produk-
tów reakcji w chloroformie z dodatkiem 5% ace-
tonu po wysuszeniu za pomocą siarczanu sodu
odparowano pod próżnią. W celu rozdzielenia pro-

duktów reakcji pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym. Chloroform z dodatkiem 1% metanolu eluuje najpierw niewielkie ilości zanieczyszczeń, następnie czystą 4'-demetylo-epipodofilotoksynę, po czym ten sam środek eluujący eluuje surowiec wyjściowy.

Krystalizacja czystych frakcji z chloroformu i metanolu daje 4'-demetylo-epipodofilotoksynę o temperaturze topnienia 228—230°;

$$(\alpha)_D^{20} = -69,8^\circ \text{ (c = 0,630 w chloroformie).}$$

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4'-demetylo-epipodofilotoksyny o wzorze podanym na rysunku, **znamienny tym**, że 4'-demetylopodofilotoksynę epimeryzuje się przy atomie C₁.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że epimeryzację prowadzi się w mieszaninie wody i organicznego rozpuszczalnika mieszającego się z wodą w obecności mocnych kwasów, korzystnie kwasów sulfonowych, kwasu trójfluorooctowego lub kwasów nieorganicznych w temperaturze 20°—80°.

