

119416

2

og det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at 4'-demetyl-podofyllotoksin epimeriseres ved C₁-atomet.

Fremgangsmåten kan f.eks. utføres ved at 4'-demetyl-podofyllotoksin underkastes en syrekatalysert epimerisering. Epimeriseringen skjer fortrinnsvis i en blanding av vann og et med vann blandbart organisk løsningsmiddel, f.eks. aceton i nærvær av sterke syrer, som f.eks. sulfonsyrer, trifluoreddiksyre eller også mineralsyrer, ved en reaksjonstemperatur mellom 20 og 80°C.

4'-demetyl-epipodofyllotoksin kan isoleres på i og for seg kjent måte og deretter renses, f.eks. ved krystallisering eller kromatografi.

4'-demetyl-epipodofyllotoksin er en ved romtemperatur fast krystallinsk forbindelse. Den besitter en sterk og selektiv hemmende virkning på delingsprosessene i cellekjernen og anvendes med fordel i de tilfelle hvor celledelingen henhv. celleformeringen av medisinske eller andre grunner skal gjøres langsommere eller forhindres.

Ved sammenligning av 4'-demetyl-epipodofyllotoksin med det fra det norske patentskrift nr. 93.077 tidligere kjente podofyllotoksin-β-D-glukosid viser det seg at den foreliggende forbindelse har en mer utpreget selektiv hemmende virkning på delingsprosessene i cellekjernen.

Den nevnte forbindelse ble prøvet in vitro på kulturen av mastcelletumor P-815 i mus. Med DE₅₀ betegnes den konsentrasjon i den følgende tabell som hemmer celleveksten i mastcellene med 50%.

Forbindelse	DE ₅₀ i µg/ml
Podofyllotoksin-β-D-glukosid	4,7
4'-demetyl-epipodofyllotoksin	0,056

I motsetning til de tidligere kjente podofyllotoksinderivater utmerker den nevnte forbindelse seg særlig ved at den mangler en alminnelig cytotoxisk virkning og bivirkninger som kvalme, oppkast og diaré.

Den nye forbindelse kan anvendes som legemiddel i seg selv eller i tilsvarende legemiddelformer for enteral eller parenteral administrering. For fremstilling av egnede legemiddelformer forarbeides forbindelsene med uorganiske eller organiske, farmakologisk indifferente hjelpestoffer.

I det følgende eksempel som skal illustrere utførelsen av fremgangsmåten er alle temperaturangivelser i °C. Smelte-
enhv. spaltingspunktene er bestemt på Kofler-blokk.

Eksempel

4'-demetyl-epipodofyllotoksin

2 g 4'-demetyl-podofyllotoksin løses i 25 ml aceton og 15 ml vann og etter tilsetning av 5 ml konsentrert saltsyre oppvarmes 2 timer under tilbakelöp. Deretter nöytraliseres syren med fast bariumkarbonat, det filtreres og filtratet befris i vakuum ved 40°C for aceton. Blandingen av reaksjonsproduktene opptas i kloroform pluss 5% aceton og inndampes i vakuum etter törring over natriumsulfat. For skilling av reaksjonsproduktene kromatograferes på silikagel. Kloroform pluss 1% metanol eluerer

119416

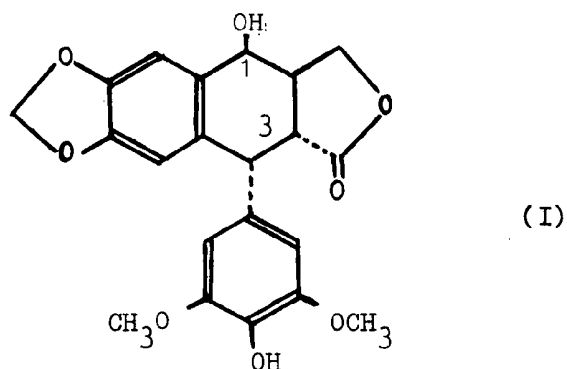
4

först små mängder forurensninger, deretter rent 4'-demetyl-epipodofyllotoksin, senere følger med det samme elueringsmiddel utgangsmaterial.

Krystallisering av de rene fraksjoner fra kloroform og fra metanol gir 4'-demetyl-epipodofyllotoksin med smeltepunkt 228-230°C. $[\alpha]_D = -69,8^{\circ}$ (c = 0,0630 i kloroform).

PATENTKRAV

Fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktivt 4'-demetyl-epipodofyllotoksin med formel (I)



karakterisert ved at 4'-demetyl-podofyllotoksin epimeriseres ved C₁-atomet.

Anførte publikasjoner: -