



## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 45837

Kl. 12 p, 11/01

**Sandoz A. G.**

Bazyleja, Szwajcaria

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiokolchicyny

Patent trwa od dnia 1 sierpnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 3 sierpnia 1959 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiokolchicyny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza niższą grupę alkilomerkapto, — a  $R_2$  oznacza resztę alifatycznego kwasu karboksylowego o 6 lub więcej atomach węgla albo resztę ewentualnie podstawionego aromatycznego kwasu karboksylowego.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku nowe pochodne o wzorze 1 otrzymuje się, gdy pochodną dezacetylokolchicyny o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  posiada wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze zdolną do reakcji pochodną alifatycznego kwasu karboksylowego o 6 lub więcej atomach węgla lub z ewentualnie podstawionym kwasem karboksylowym i produkt reakcji oczyszcza się znanymi metodami przede wszystkim chromatograficznie lub przez krystalizację albo w przypadku, gdy związek nie krystalizuje, poddaje się go suszeniu ze stanu zamrożenia.

Sposób przeprowadza się zasadniczo następująco:

Aminę o ogólnym wzorze 2 rozpuszcza się na przykład w pirydynie, dodaje się 1,2 — 1,5 równoważnika chlorku kwasowego i pozostawia na 24 — 48 godzin w ciemności w temperaturze 20°C. Roztwór reakcyjny rozcieńcza się chlorkiem metylenu, przemywa dokładnie rozcieńczonym kwasem solnym i rozcieńczonym ługiem sodowym, po czym odparowuje się. Pozostały surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników, jak na przykład benzen i eteru albo chromatograficznie na tlenku glinowym. Niekryształizujące pochodne rozpuszcza się na przykład w benzenie i roztwór benzenowy poddaje suszeniu przez zamarzanie, przy czym otrzymuje się związki w stanie stałym bezpostaciowym. Nowe pochodne o wzorze 1 są w temperaturze pokojowej sta-

tydami, krystalicznymi lub bezpostaciowymi substancjami. Rozpuszczają się one łatwo w wielkości organicznych rozpuszczalników, jak na przykład w chloroformie, chlorku metylenu i niższych alkanolach, są jednak trudno rozpuszczalne w eterze i eterze naftowym, a nierozpuszczalne w wodzie. W widmie podczerwieni wykazują typowe dla amidów kwasowych pasma absorpcyjne przy około 1670 — 1675<sup>-1</sup> cm (w chlorku metylenu). Sprawdza się je na czystość chromatografią bibulową. Wymienione pochodne tiokolchicyny posiadają wyraźne działanie hamujące w procesie podziału jądra komórkowego. Sprawdza się je *in vitro* na kulturach fibroblastów. W stężeniach 10<sup>-6,5</sup> — 10<sup>-7</sup> mogą one całą mitozę we wczesnej metafazie całkowicie zatrzymać. W stężeniach 5 — 10 razy mniejszych powodują one w 50 procentach zahamowanie wzrostu wszystkich kultur komórkowych. Do prób *in vivo* stosuje się doświadczalne nowotwory u myszy, a mianowicie w pierwszym rzędzie doświadczalne nowotwory Ehrlicha. Pojedyncze dawki, które są dobrze znoszone bez ubocznych objawów mogą w czasie 20 — 40 godzin całkowicie zahamować podział komórki. Stałe stosowanie dobrze uzgodnionych dawek powoduje wyraźne zahamowanie wzrostu doświadczalnych nowotworów Ehrlicha i również mięsaka 37 u myszy. Czas życia myszy, którym zaszczepiono białaczkę 1210 może być częściowo przedłużony o 100%.

W dawkach leczniczych 1/2 — 2 mg/kg podawanych poza jelitowo 1 raz dziennie w ciągu 10 dni okazało się, że pochodne tiokolchicyny nie są cytotoksyczne. Objawów ubocznych jak mdłości, wymioty i biegunki nie zaobserwowano. Nowe związki stosuje się z korzyścią przy uszkodzeniach nowotworowych.

W podanych niżej przykładach, które wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jednak jego zakresu, występują wszystkie dane temperaturowe w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia są oznaczone w rurkach próżniowych i niekorygowane.

**Przykład I.** N-(kapronylo)-dezacetylotiokolchicyna. (Wzór 1 :  $R_1 = SCH_3$ ,  $R_2 = CO - (CH_2)_4 - CH_3$ )  
250 mg dezacetylotiokolchicyny rozpuszcza się w 3 ml bezwodnej pirydyny, dodaje się 130 mg świeżo destylowanego chlorku kwasu kapronowego i pozostawia na 48 godzin w ciemności w temperaturze 20°. Następnie rozcieńcza się 10 ml chlorku metylenu i fazę organiczną przemycywa kolejno kilkakrotnie 2-n kwasem sol-

nym, 2-n roztworem węgla sodowego i wodą, następnie wysuszoną nad siarczanem sodowym przenosi do próżni do wysuszenia. Pozostałość po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru daje żółtopomarańczowe słupki, o temperaturze topnienia 206 — 107°. Przekrystalizowanie ponowne z mieszaniny benzenu i eteru daje temperaturę topnienia 209 — 209.5°.

$[\alpha]_D^{21} = -196.5^\circ$  ( $c = 1.237$  w chloroformie),  
podczerwień: 1680 cm<sup>-1</sup> (w chlorku metylenu).

**Przykład II.** N-(trójmetylogaloilo)-dezacetylotiokolchicyna. (Wzór 1 :  $R_1 = SCH_3$ ,  $R_2 =$  Wzór 3).

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną za pomocą chlorku kwasu trójmetylogalowego. Temperatura topnienia 162 — 183°/285° (rozkład),

$[\alpha]_D^{22} = +38^\circ$  ( $c = 1.006$  w chloroformie).  
Podczerwień 1660 cm<sup>-1</sup> (w chlorku metylenu i oleju parafinowym jako niepolarnym rozpuszczalniku).

**Przykład III.** N-(pelargonylo)-dezacetylotiokolchicyna. (Wzór (1) :  $R_1 = SCH_3$ ,  $R_2 = CO - (CH_2)_7 - CH_3$ )

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną za pomocą chlorku kwasu pelargonowego. Ponieważ produkt nie krystalizuje, jego roztwór chloroformowy przesącza się przez tlenek glinowy, poddaje wysuszeniu w próżni, rozpuszcza związek w benzenie i w roztworze benzenowym poddaje suszeniu ze stanu zamrożenia.

$[\alpha]_D^{10} = -188^\circ$  ( $c = 1.20$  w chloroformie),  
Podczerwień: 1675 cm<sup>-1</sup> (w chlorku metylenu).

**Przykład IV.** N-(kaprynylo)-dezacetylotiokolchicyna. (Wzór 1 :  $R_1 = SCH_3$ ,  $R_2 = CO - (CH_2)_8 - CH_3$ )

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną za pomocą chlorku kwasu kaprynowego.

Oczyszczanie bezpostaciowego produktu odbywa się w sposób podany w przykładzie III.

$[\alpha]_D^{22} = -172^\circ$  ( $c = 1.50$  w chloroformie).  
Podczerwień: 1675 cm<sup>-1</sup> (w chlorku metylenu).

**Przykład V.** N-(umdekanoilo)-dezacetylotiokolchicyna. (Wzór 1 :  $R_1 = SCH_3$ ,  $R_2 = CO - (CH_2)_9 - CH_3$ ).

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną. Oczyszczanie

bezpostaciowego produktu odbywa się jak opisano w przykładzie III.

$[\alpha]_D^{25} = -184.5^\circ$  ( $c = 1,05$  w chloroformie).  
Podczerwień:  $1670\text{ cm}^{-1}$  (w chlorku metylenu).

Przykład VI. N-(laurynylo)-dezacetylotiokolchicina. (Wzór (1) :  $R_1 = \text{SCH}_3$ ,  $R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_3$ ).

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną za pomocą chlorku kwasu laurynowego.

Oczyszczanie bezpostaciowego produktu odbywa się w sposób opisany w przykładzie III.

$[\alpha] = -190^\circ$  ( $c = 0,94$  w chloroformie). Podczerwień:  $1670\text{ cm}^{-1}$  (w chlorku metylenu).

$R_1$  oznacza niższą grupę alkilomerkapto, a  $R_2$  oznacza resztę alifatycznego kwasu karboksylowego o 6 lub więcej atomach węgla albo resztę ewentualnie podstawionego aromatycznego kwasu karboksylowego, znamieny tym, że pochodną dezacetylotiokolchicyny, o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  posiada wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze zdolną do reakcji pochodną alifatycznego kwasu karboksylowego o 6 lub więcej atomach węgla albo z ewentualnie podstawionym aromatycznym kwasem karboksylowym i produkt reakcji znanymi metodami, przede wszystkim chromatograficznie lub przez krystalizację oczyszcza się lub też, w przypadku gdy nie jest on krystaliczny, poddaje suszeniu ze stanu zamrożenia.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych pochodnych tiokolchicyny o ogólnym wzorze 1, w którym

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au  
rzecznik patentowy

