

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45616

Kl. 12 o, 26/01

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiokolchicyny

Patent trwa od dnia 1 sierpnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 3 sierpnia 1959 r. dla zastrz. 1;

23 maja 1960 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych kolchicyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilomerkapto-, a R_2 grupę alkilową, alkenylową, alkinylową lub cykloalkilową lub ewentualnie podstawioną resztę aromatyczną, zaś X oznacza tlen lub siarkę. Jako podstawniki reszty aromatycznej R_2 należy przede wszystkim wymienić grupy alkoksylową, alkilową, nitrową i aminową oraz chlorowce.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku nowe pochodne o wzorze 1 otrzymuje się gdy pochodną dezacetylotiokolchicyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, podda się reakcji z organicznym izocyjanianem lub izotiocyjanianem o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenie, lub też, gdy związek o ogólnym wzorze 2 podda się reakcji z fosgenem ewentualnie z tiofosgenem albo dwusiarczkiem węgla i traktuje po-

wstający pośrednio dwutiokarbominian fosgenem estrem kwasu chloromrówkowego lub solą ciężkiego metalu, uzyskując związek o ogólnym wzorze 4; w którym R_1 i X posiadają wyżej podane znaczenie, a ten następnie łączy się z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze 5, w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie.

Sposób przeprowadza się zasadniczo następująco:

Aminę o wzorze 2 rozpuszcza się w małej ilości absolutnego benzenu i dodaje się roztworu cyjanianu lub izocyjanianu w absolutnym benzenie. Na ogół krystalizacja zachodzi po upływie 4—24 godzin, ewentualnie dopiero po dodaniu eteru. W tym ostatnim przypadku produkty wytrąca się eterem naftowym i oczyszcza przez powtórne wytrącenie osadu.

Można również związek o ogólnym wzorze 2 traktować odpowiednim rozpuszczalnikiem, jak na przykład benzen, amoniak lub dwusiarek

węgla i powstający przejściowo dwutiokarbami-
nian traktować podczas chłodzenia fosgenem
w odpowiednim rozpuszczalniku. Po odparowa-
niu rozpuszczalnika produkt oczyszcza się chro-
matograficznie na żelu krzemionkowym. Otrzy-
many w ten sposób izocyjanian rozpuszcza się
w odpowiednim rozpuszczalniku, poddaje reakcji
z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze 5,
pozostawia na 24 godziny i dalej przerabia jak
wyżej opisano.

Otrzymuje się żółte kryształy lub bezposta-
ciowy proszek, których temperatury topnienia
nie są bardzo charakterystyczne, ponieważ są
one najczęściej temperaturami rozkładu. Pro-
dukty te rozpuszczają się łatwo w większości
organicznych rozpuszczalników, jak na przy-
kład chloroform, chlorek metylenu i niższe
alkanole, jednak są trudno rozpuszczalne w eter-
rze i eterze naftowym, a całkowicie nierozpusz-
czalne w wodzie. Oznaczenie substancji nastę-
puje przez pomiar skręcalności cząsteczkowej
i widma w podczerwieni. Sprawdzenie czystości
jest możliwe na drodze chromatografii bibuło-
wej.

Otrzymane pochodne tiokolchicyny posiadają
wybitne selektywne działanie hamujące proce-
sy podziału jądra komórkowego. Bada się je in
vitro na hodowlach fibroblastów. W stężeniu
 $10^{-6.5}$ — 10^{-7} są one w stanie zahamować cał-
kowicie mitozę we wczesnej metafazie. W stę-
żeniu 5—10-krotnie mniejszym powodują one
50%-owe zahamowanie wzrostu hodowli komór-
kowych. Jako próbę in vivo stosuje się doświad-
czalne nowotwory u myszy, a mianowicie przede
wszystkim przeszczepialne nowotwory Ehrlicha.
Poszczególne dawki, które są dobrze znoszone
bez działań ubocznych, mogą całkowicie zaha-
mować podział komórek na przeciąg 20—40 go-
dzin. Stałe stosowanie dobrze uzgodnionych daw-
ek powoduje wyraźne zahamowanie wzrostu
przeszczepialnych nowotworów Ehrlicha, jak
również mięsaka 37. Czas życia myszy, którym
zaszczepiono białaczkę 1210, może być częściowo
przedłużony o 100%.

W działających leczniczo dawkach od $\frac{1}{2}$ —2 mg
podawanych poza jelitowo 1 raz dziennie w cią-
gu 10 dni pochodne tiolchicyny okazały się nie-
toksyczne. Objawów ubocznych jak młodości,
wymioty i biegunki nie obserwuje się. Nowe
związki mogą być z korzyścią stosowane przy
schorzeniach nowotworowych.

W następujących przykładach, które wyjaśnia-
ją przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając
jednak zakresu wynalazku, podane są wszystkie

dane temperaturowe w stopniach Celsjusza.
Temperatury topnienia oznaczone są w kapila-
rach próżniowych i nie są korygowane.

Przykład I. N-(N'-fenyloitiokarbamido)-de-
zacetylotiokolchicyna.

5 g krystalicznej dezacetylotiokolchicyny roz-
puszcza się w chloroformie i roztwór odparowuje
w próżni do suchości. Bezpostaciową pozostałość
rozpuszcza się w 50 ml absolutnego benzenu
i dodaje 1,80 g fenyloizotocyjanianu w 5 ml
benzenu. Po 18 godzinach stania w temperaturze
20° żółte kryształy odsąca się i przemywa mie-
szaniną benzenu i eteru 1:1. Temperatura top-
nienia 235—236° (rozkład) $[\alpha]_D^{21} = -77^\circ$ ($c =$
 $= 0.935$ w chloroformie).

Przykład II. N-(N'-metylotiokarbamido)-de-
zacetylotiokolchicyna.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje
się podaną w tytule pochodną za pomocą mety-
loizotocyjanianu. Temperatura rozkładu 190—
—201°, $[\alpha]_D^{21} = -128^\circ$ ($c = 0.600$ w chloro-
formie).

Przykład III. N-(N'-etylotiokarbamido)-de-
zacetylotiokolchicyna.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje
się podaną w tytule pochodną za pomocą etylo-
izotocyjanianu. Temperatura rozkładu 170—187°,
 $[\alpha]_D^{21} = -109^\circ$ ($c = 0.830$ w chloroformie).

Przykład IV. N-(N'-allilotiokarbamido)-de-
zacetylotiokolchicyna.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje
się podaną w tytule pochodną za pomocą allilo-
izotocyjanianu. Temperatura rozkładu 239—246°,
 $[\alpha]_D^{21} = -115^\circ$ ($c = 0.780$ w chloroformie).

Przykład V. N-(N'- α -naftylokarbamido)-de-
zacetylotiokolchicyna.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje
się podaną w przykładzie pochodną za pomocą
 α -naftyloizocyjanianu. Temperatura topnienia
200—202° (rozkład) $[\alpha]_D^{22} = +20^\circ$ ($c = 0.935$
w chloroformie).

Przykład VI. N-(N'-fenylokarbamido)-deza-
cetylotiokolchicyna.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje
się podaną w tytule pochodną za pomocą feny-
loizocyjanianu. Ponieważ produkt nie daje się
krystalizować, wytrąca się go przez wkraplanie
roztworu benzenowego do eteru naftowego. Po
powtórным wytrąceniu z mieszaniny chlorku
etylenu i eteru naftowego otrzymuje się czysty

produkt, o temperaturze topnienia 175—185° (rozkład) $[\alpha]_D^{21} = -119^\circ$ ($c = 0.43$ w chloroformie).

Przykład VII. N-(N'-n-nonylokarbamido)-dezacetylotiokolchicina.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się pochodną za pomocą n-nonyloizocyjanianu. Otrzymywanie w stanie czystym odbywa się natomiast jak w przykładzie VI przez wytrącenie eterem naftowym. Temperatura topnienia 120—140° (rozkład) $[\alpha]_D^{21} = 67^\circ$ ($c = 0.705$ w chloroformie).

Przykład VIII. N-(N'-cykloheksylokarbamido)-dezacetylotiokolchicina.

300 mg krystalicznej dezacetylotiokolchicyny rozpuszcza się w 2 ml chloroformu i roztwór pod próżnią odparowuje do suchości. Bezpostaciową pozostałość rozpuszcza się w 6 ml absolutnego benzenu i dodaje się 112 mg cykloheksyloizotiocyanianu w 2 ml benzenu. Po 70 godzinach stania w temperaturze 20° następuje zagęszczenie i dodanie eteru, przy czym żółte kryształy odsączają się i przemywa mieszaniną benzenu i eteru 1:1. Temperatura topnienia 190—194° (rozkład) $[\alpha]_D^{21} = -56^\circ$ ($c = 1.07$ w chloroformie).

Przykład IX. N-(N'-n-heksylokarbamido)-dezacetylotiokolchicina.

Analogicznie jak w przykładzie VIII otrzymuje się podaną w tytule pochodną za pomocą n-heksyloizotiocyanianu. Temperatura topnienia 135—138° (rozkład) $[\alpha]_D^{21} = -94^\circ$ ($c = 1.085$ w chloroformie).

Przykład X. N-(N'- α -naftylotiokarbamido)-dezacetylotiokolchicina.

Analogicznie jak w przykładzie VIII otrzymuje się podaną w tytule pochodną za pomocą α -naftylizotiocyanianu. Temperatura topnienia 190—191° (rozkład) $[\alpha]_D^{21} = +6^\circ$ ($c = 1.04$ w chloroformie).

Przykład XI. N-(N'- β -naftylotiokarbamido)-dezacetylotiokolchicina.

Analogicznie jak w przykładzie VIII otrzymuje się podaną w tytule pochodną za pomocą β -naftylizotiocyanianu. Temperatura topnienia 180—185° (rozkład) $[\alpha]_D^{21} = -15^\circ$ ($c = 1.27$ w chloroformie).

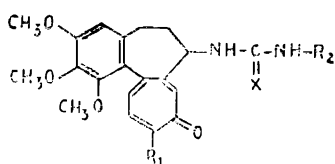
Przykład XII. N-(N'-fenylotiokarbamido)-dezacetylotiokolchicina.

373 mg dezacetylotiokolchicyny rozpuszcza się w 15 ml absolutnego benzenu. Przy ochłodzeniu wprowadza się w ciągu 10 minut suchy amoniak gazowy. Następnie dodaje się w dwu porcjach 76 mg CS₂ w 2 ml benzenu i jeszcze przez dalsze 10 minut wprowadza się amoniak. Po umieszczeniu na krótko w próżni nadmiar amoniaku odpędza się za pomocą azotu. Ochładzając dodaje się dwukrotnie 0,5 ml 20%-owego fosgenu w roztworze toluenowym. Dobrze skłócony, pomidorowo-czerwony roztwór po 15 minutach odparowuje się w próżni do suchości. Pozostałość, brunatny olej, chromatografuje się na żelu krzemowym. Najpierw eluuje się surowy izotiocyanian (chloroform z 1% metanolu), w następnych frakcjach najpierw surowy uretan i dezacetylotiokolchicina. 95 mg surowego izotiocyanianu rozpuszcza się w 2 ml benzenu i dodaje się 30 mg aniliny. Po staniu w ciągu 20 godzin w temperaturze 24° odsączają się żółte kryształy i przemywa mieszaniną benzenu i eteru 1:1. Temperatura topnienia 234—238° (rozkład).

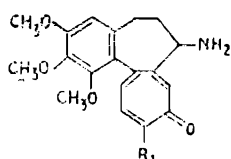
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiocholchicyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza tlen lub siarkę, a R₁ — niższą grupę alkilomerkapto-, a R₂ — grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową lub cykloalkilową lub ewentualnie podstawioną grupę hydroksylową, alkoksylową, alkilową, nitrową lub aminową albo atomem chlorowca resztę aromatyczną, znamienny tym, że pochodną dezacetylotiokolchicyny o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ posiada wyżej podane znaczenie, podaje się reakcji z organicznym izocyjanianem o ogólnym wzorze 3, w którym R₂ i X posiadają wyżej podane znaczenie.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związek o ogólnym wzorze 2 przeprowadza się w związek o ogólnym wzorze 4, w którym R₁ i X posiadają wyżej podane znaczenie, przez reakcję z fosgenem lub tiofosgenem lub z dwusiarczkiem węgla i traktowanie powstałego jako półproduktu dwutiokarbaminianu za pomocą fosgenu, estru kwasu chloromrówkowego lub solą metali ciężkich, a uzyskany związek o wzorze 4 poddaje się następnie reakcji z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze 5, w którym R₂ posiada wyżej podane znaczenie.

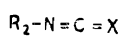
Sandoz A. G.
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



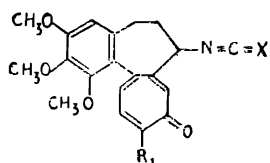
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5

