

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **238122**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **425549**

(22) Data zgłoszenia: **15.05.2018**

(51) Int.Cl.

C07D 307/33 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) **cis-(4R,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on
oraz sposób jego otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

18.11.2019 BUP 24/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

05.07.2021 WUP 14/21

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET PRZYRODNICZY
WE WROCŁAWIU, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**WITOLD GŁADKOWSKI, Wrocław, PL
ANGELIKA SYSAK, Wrocław, PL
ALEKSANDRA PAWLAK, Poznań, PL
ALEKSANDRA WŁOCH, Wrocław, PL
BOŻENA OBMIŃSKA-MRUKOWICZ, Wrocław, PL
HALINA KLESZCZYŃSKA, Wrocław, PL
MARCELINA MAZUR, Rybnik, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Kasperowicz

PL 238122 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest optycznie czynny *cis*-(4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on o wzorze 1 przedstawionym na rysunku.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób otrzymywania bromolaktonu o wzorze 1 z kwasu (S,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego.

Optycznie czynny β -fenylo- δ -bromo- γ -lakton o wzorze 1 może znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym jako związek o działaniu antynowotworowym.

δ -Bromo- γ -lakton z pierścieniem 2,5-dimetylofenylowym o wzorze 1 wykazuje aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec psich nowotworowych linii komórkowych: chłoniaka B-komórkowego (CLBL-1) oraz przewlekłej białaczki B-komórkowej (CLB70). Związek ten może znaleźć zastosowanie w farmacji jako składnik leków antynowotworowych.

Dotychczas znane były optycznie czynne jodolaktony z pierścieniem 2,5-dimetylofenylowym wykazujące aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec linii komórkowych: białaczki ludzkiej (Jurkat), psiej białaczki B-komórkowej (GL-1), psiej osteosarkomy (D17) oraz psiego chłoniaka B-komórkowego (CLBL-1) (Gładkowski W., Skrobiszewski A., Mazur M., Gliszczyńska A., Czarnecka M., Pawlak A., Obmińska-Mrukowicz B., Maciejewska G., Białońska A. Chiral δ -iodo- γ -lactones derived from cuminaldehyde, 2,5-dimethylbenzaldehyde and piperonal: chemoenzymatic synthesis and antiproliferative activity. Tetrahedron: Asymmetry, 2016, 27, 227–237; opis wynalazku P.415782 oraz P.415783).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania na drodze syntezy chemicznej optycznie czynnego *cis*-(4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-onu o wzorze 1 z kwasu (S,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego.

Istota wynalazku polega na tym, że kwas (S,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowy poddaje się reakcji z N-bromoimidem kwasu bursztynowego, a z otrzymanej mieszaniny bromolaktonów wydziela się metodą chromatografii kolumnowej czysty *cis*-(4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on.

Korzystnie jest, gdy reakcję bromolaktonizacji kwasu (S,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego prowadzi się w tetrahydrofuranie.

Korzystnie jest także, gdy reakcję bromolaktonizacji kwasu (S,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego prowadzi się w obecności katalitycznych ilości kwasu octowego.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie *cis*-(4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-bromoetylo)-4-(2' 5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-onu o wzorze 1 wykazującego aktywność antyproliferacyjną *in vitro* z bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym (ee = 98%).

Tabela 1 przedstawia wyniki testów biologicznych *in vitro* otrzymanego laktonu w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych. Testy przeprowadzono według metody opisanej w literaturze (Ferrari M., Fornasiero M.C., Isetta A.M. MTT colorimetric assay for testing macrophage cytotoxic activity *in vitro*. Journal of Immunological Methods, 1990, 131, 165–172).

T a b e l a 1

γ -Bromo- δ -lakton	IC ₅₀ [μ g/ml] \pm SEM	
	Linia CLB70	Linia CLBL-1
Wzór 1	19,61 \pm 3,7	33,27 \pm 2,4

IC₅₀ – stężenie związku, przy którym żywotność komórek wynosi 50%

SEM – błąd standardowy średniej

Wynalazek jest bliżej objaśniony w przykładzie wykonania

P r z y k ł a d. W kolbie okrągłodennej umieszcza się 1,6 g kwasu (S,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego, 2,5 g N-bromoimidu kwasu bursztynowego (NBS), 50 cm³ THF i kroplę kwasu octowego. Całość miesza się na mieszadło magnetycznym w temperaturze pokojowej kontrolując przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej heksan : aceton w stosunku objętościowym 7:1. Po całkowitym przereagowaniu substratu całość przenosi się do rozdzielacza, rozcieńcza 30 cm³ eteru dietylowego i przemywa nasyconym roztworem NaHCO₃ (trzykrotnie po 20 cm³). Warstwę organiczną zubożętnia się solanką wobec papierka wskaźnikowego i osusza bezwodnym siarczanem magnezu. Po

odsączeniu środka suszącego odparowuje się rozpuszczalnik. Otrzymuje się mieszaninę bromolaktónów, z której metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym przy zastosowaniu jako eluentu mieszaniny heksan : aceton w stosunku objętościowym 20:1 wydziela się jako jeden z produktów *cis*-(4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on w ilości 0,22 g (13% wydajności teoretycznej).

Dane fizyczne i spektroskopowe otrzymanego *cis*-(4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-bromoetylo)-4-2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-onu są następujące: bezbarwne kryształy, temperatura topnienia 110–115°C

$R_f = 0,47$ (heksan/aceton, 3:1), $[\alpha]_D^{20} = -63,5$ (c 0,5; CH₂Cl₂, ee = 98%).

¹H NMR, δ 1,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH₃-7), 2,29 (s, 3H, CH₃-5'), 2,37 (s, 3H, CH₃-2'), 2,21 (dd, $J = 18,0, 1,8$ Hz, 1H, jeden z CH₂-3), 3,09 (dd, $J = 8,0, 9,0$ Hz, 1H, jeden z CH₂-3), 3,80 (dublet kwartetów, $J = 9,6, 6,6$ Hz, 1H, H-6), 4,11 (ddd, $J = 9,0, 6,0, 1,8$ Hz, 1H, H-4), 4,75 (dd, $J = 9,6, 6,0$ Hz, 1H, H-5), 6,86 (s, 1H, H-6'), 7,00 (m, 1H, H-4'), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-3');

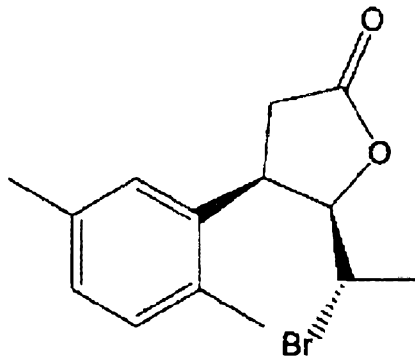
¹³C NMR: δ 19,87 (CH₃-2'), 21,18 (CH₃-5'), 23,37 (C-7), 38,41 (C-3), 38,53 (C4), 45,29 (C-6), 86,76 (C-5), 126,45 (C-6'), 128,47 (C4'), 130,91 (G-3'), 133,29 (C-2'), 136,11 (C-5'), 136,42 (C-1'), 176,41 (C-2);

IR (cm⁻¹): 1774 (s), 1506 (w), 1185 (s), 1147 (s), 989 (m), 823 (m), 629 (m).

Zastrzeżenia patentowe

1. *cis*-(4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on o wzorze 1 przedstawionym na rysunku.
2. Sposób otrzymywania *cis*-(4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-onu o wzorze 1 **znamienny tym**, że kwas (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowy poddaje się bromolaktonizacji otrzymując mieszaninę produktów, z której metodą chromatografii kolumnowej wydziela się *cis*-(4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję bromolaktonizacji kwasu (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego, prowadzi się w tetrahydrofuranie.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję bromolaktonizacji kwasu (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego prowadzi się w obecności katalitycznych ilości kwasu octowego.

Rysunek



Wzór 1