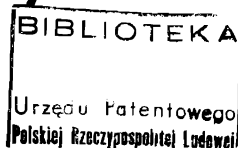


COyc 93/16



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47299

Kl. 12 p, 11/01
Kl. internat. C 07 c

Sandoz A.G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiokolchicyny

Patent trwa od dnia 8 czerwca 1961 r.

Pierwszeństwo: 10 czerwca 1960 r. dla zastrz. 1

28 marca 1961 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych pochodnych tiokolchicyny o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym A oznacza grupę alkilową, alkenylową lub aryłową.

Zgodnie z wynalazkiem nowe pochodne otrzymuje się w ten sposób, że dezacetylotiokolchicynę poddaje się reakcji ze zdolną do reakcji pochodną nasyconego lub nienasyconego kwasu dwukarboksylowego i produkt wymiany znany metodami, na przykład przez krystalizację, oczyszcza się i ewentualnie na drodze reakcji z wodorotlenkiem lub węglanem metalu alkalicznego przeprowadza w sól metalu alkalicznego.

Proces prowadzi się zasadniczo w następujący sposób: dezacetylotiokolchicynę rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak na przykład pirydyna, benzen lub chlorek metylenu, traktuje zdolną do reakcji pochodną

kwasu dwukarboksylowego (najczęściej bezwodnik) i pozostawia na 24—48 godzin w ciemności w temperaturze 20°C. Z roztworu reakcyjnego otrzymuje się produkty przez wytrącenie z chlorku metylenu na przykład eterem lub pentanem. Otrzymuje się krystaliczny lub bezpostaciowy proszek, który oczyszcza się przez rozpuszczenie i ponowne wytrącenie z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników, jak na przykład benzen-eter. Sól sodową otrzymuje się przez rozpuszczenie substancji w obliczonej ilości nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego a następnie liofilizację. Substancję oznacza się przez pomiar skręcalności właściwej i adsorpcję w podczerwieni. Sprawdzenie czystości jest możliwe za pomocą chromatografii bibułowej.

Nowe pochodne tiokolchicyny wykazują silne i selektywne działanie hamujące procesy podziału w jądrze komórkowym lub specyficzne

właściwości hamujące mitozę. W próbach in vitro na kulturach fibroblastów hamują one podział komórki we wczesnym stadium metafazy równie silnie, a częściowo nawet silniej niż znane pochodne kolchicyny. Próby in vivo przeprowadzone na doświadczalnych nowotworach Ehrlicha u myszy: przy dootrzewnym podawaniu substancji, podział komórki we wczesnym stadium metafazy zostaje całkowicie zahamowany w przeciągu 10—40 godzin. Przy tym długotrwałym działaniu nowe związki nie wykazują cytotoksyczności i na ogół są mało toksyczne. Z powodu tej małej toksyczności i braku znanych działań ubocznych kolchicyny, jak mdłości, wymioty i biegunka, są one w rozmaitych klasycznych zakresach stosowania kolchicyny skutecznie stosowane.

Prócz tego substancje te wywierają działanie pobudzające na obojętnochłonne leukocyty. Hamują one wzrost leukocytów patologicznych (leukemia 1210). Hamują tworzenie się nasienia. Dalej nowe substancje wykazują działanie wywołujące bóle porodowe i równocześnie przeciwskurczowe.

Nowe substancje mogą znaleźć zastosowanie w terapii, stanowią one jednak również produkty przejściowe do otrzymywania leków.

Nowe substancje stosuje się również do otrzymywania odmian poliploidowych albo przez rozpylanie wodnych roztworów lub zawiesin produktów na uprawianie gleby lub przez obróbkę wstępną nasion samymi związkami lub w rozpuszczalniku albo rozcieńczonymi na nośniku.

W następujących przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku, podane są wszystkie warunki temperaturowe w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia oznaczone są w rurkach próżniowych i nie są korygowane.

Przykład I. N-(sukcynylo)-dezacetylotiokolchicyna

4,5 g dezacetylotiokolchicyny i 5,0 g bezwodnika kwasu bursztynowego rozpuszcza się w 50 ml pirydyny i pozostawia w ciągu 3 dni w ciemności w temperaturze 20°.

Następnie roztwór reakcyjny rozcieńcza się 1000 ml benzenu i ekstrahuje 0,2-n roztworem NaOH. Przemyte eterem zasadowe wyciągi doprowadza się za pomocą zimnego 20%-owego kwasu siarkowego do wartości pH 2 i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po kilkakrotnym wytrąceniu z chlorku etylenu eterem otrzymuje się 5,27 g czystej, bezpostaciowej pochodnej. Żółty

proszek, temperatura topnienia około 150°, $[\alpha]_D^{22} = -196,5^\circ$ ($c = 0,83$ w chloroformie). Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma w zakresie drgań $C = 0$.

Sól sodową otrzymuje się przez rozpuszczenie substancji w obliczonej ilości nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i następnie poddanie liofilizacji. Żółty proszek jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Przykład II. N-(glutarylo)-dezacetylotiokolchicyna.

4,5 g dezacetylotiokolchicyny i 5,0 g bezwodnika kwasu glutarowego rozpuszcza się w 50 ml benzenu i 50 ml chlorku metylenu i pozostawia na 45 godzin w ciemności w temperaturze 20°. Roztwór reakcyjny zagęszcza się nieco w próżni i następnie wkrapla do pentanu. Po kilkakrotnym wytrąceniu z chlorku metylenu pentanem, substancję poddaje się krystalizacji. Z mieszaniny benzenu i eteru otrzymuje się żółte graniastosłupy, o temperaturze topnienia 222—222,5° $[\alpha]_D^{22} = -229,5^\circ$ ($c = 0,87$ w chloroformie). Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma w zakresie drgań $C = 0$.

Sól sodową otrzymuje się przez rozpuszczenie substancji w obliczonej ilości nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i następnie poddanie liofilizacji. Żółty proszek jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Przykład III. N-(maleinylo)-dezacetylotiokolchicyna.

Analogicznie jak w przykładzie II otrzymuje się z bezwodnikiem kwasu maleinowego wymienioną w tytule pochodną. Żółty bezpostaciowy produkt topnieje w temperaturze około 185°, $[\alpha]_D^{22} = -248,5^\circ$ ($c = 0,815$ w chloroformie). Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma w zakresie drgań $C = 0$.

Sól sodową otrzymuje się przez rozpuszczenie substancji w obliczonej ilości nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i następnie poddanie liofilizacji. Żółty proszek jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Przykład IV. N-(ftalilo)-dezacetylotiokolchicyna.

4,5 g dezacetylotiokolchicyny i 5,0 g bezwodnika kwasu ftalowego rozpuszcza się w 50 ml benzenu i 50 ml chlorku metylenu i pozostawia się na 45 godzin w ciemności w temperaturze 20°. Roztwór reakcyjny zagęszcza się nieco w próżni, a następnie wkrapla do pentanu. Po

kilkakrotnym wytrąceniu z chlorku metylenu pentanem, substancję poddaje się krystalizacji. Z mieszaniny chlorku metylenu i eteru otrzymuje się żółte kryształy, o temperaturze topnienia $184-186^{\circ}$ $[\alpha]_D^{22} = -262^{\circ}$ ($c = 1,07$ w chloroformie). Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma w zakresie drgań $C=O$. Sól sodową otrzymuje się przez rozpuszczenie substancji w obliczonej ilości nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i poddanie następnie liofilizacji. Żółty proszek jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Zastrzeżenia patentowe

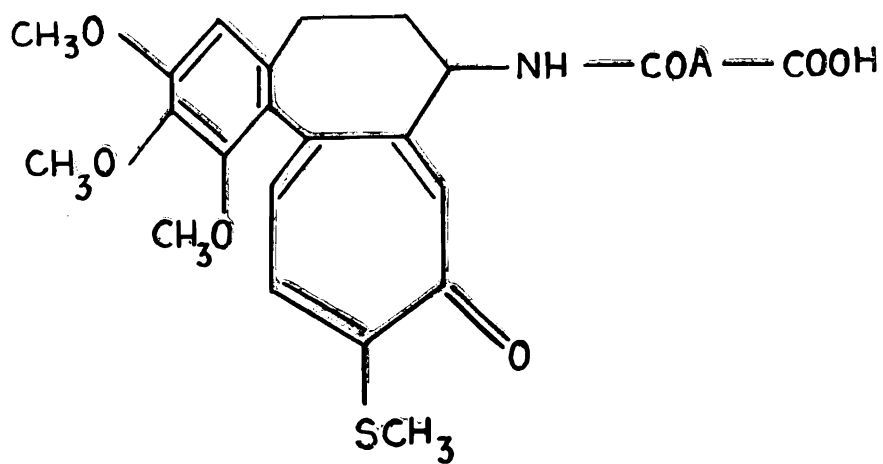
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiokolchicyny o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym A oznacza grupę alki-

lową, alkenylową lub arylową, znamienny tym, że dezacetylotiokolchicynę poddaje się reakcji ze zdolną do reakcji pochodną nasyconego lub nienasyconego kwasu karboksylowego i produkt wymiany znanymi metodami, korzystnie przez krystalizację, oczyszcza się i ewentualnie przez reakcję z wodorotlenkiem lub węglanem metalu alkalicznego przeprowadza w sól metalu alkalicznego.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że dezacetylotiokolchicynę poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu ftalowego w celu wytworzenia N-(ftalilo)-dezacetylotiokolchicyny.

Sandoz A.G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



[Państwo: Rzeczpospolita Ludowa]