

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

121560

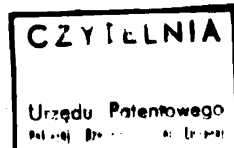
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.05.79 (P. 215489)

Pierwszeństwo: 11.05.78 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 11.02.80

Opis patentowy opublikowano: 10.01.1984



Int. Cl.³ C07C 69/21
C07C 69/33
C07C 69/78

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára RT., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych ksylitu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych ksylitu o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom chlorowca, a w tym przypadku R^2 oznacza grupę hydroksylową, albo R^1 i R^2 razem tworzą mostek tlenowy, a R^3 , niezależnie od znaczenia R^1 i R^2 , oznacza grupę alkanoilową o 2—4 atomach węgla ewentualnie podstawioną przez grupę fenyłową albo oznacza ewentualnie podstawioną przez grupę fenyłową grupę benzoilową.

Wiadomo, że pewne cukroalkohole zawierające 4 względnie 6 atomów węgla wykazują właściwości cytostatyczne (Neoplasma, 17, 15 (1970)). Związkami tymi są α,ω -dwuchlorowcopochodne albo dwumezyloksypochodne, które sprowadzają się do tetrytów i heksytów, albo ich dwuepoksy pochodnych. Związki te charakteryzują się podobnymi właściwościami, ich grupy hydroksylowe są wolne, a więc nie zablokowane grupami acetalowymi Arzneimittel-Forschung (Drug. Res.) 14, 668—70 (1964) i Tetrahedron Letters, 20, 716 (1961).

Stwierdzono, że nowe związki o wzorze ogólnym 1, wykazujące działanie cytostatyczne wytwarzają się w ten sposób, że dwuepoksywzwiązek o wzorze ogólnym 2 poddaje się, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, acylowaniu środkiem acylującym zawierającym grupę R^3 acylową i tak otrzymany związek 3-acylowy o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 i R^2 razem tworzą mostek tlenowy,

2

a R^3 ma wyżej podane znaczenie ewentualnie poddaje się reakcji z chlorowcowodorem otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom chlorowca, R^2 oznacza grupę hydroksylową, a R^3 ma wyżej podane znaczenie.

Jako środek wiążący kwas w powyższej reakcji stosuje się trójalkilaminę, a jako środek acylujący chlorek kwasowy.

W określeniu R^1 atom chlorowca oznacza atom dowolnego chlorowca, korzystnie atom chloru, bromu albo jodu, a zwłaszcza atom bromu.

Najkorzystniej grupa alkanoilowa jako R^3 zawiera 2—4 atomów węgla i oznacza grupę acetylową. Łańcuch węglowy części alkilowej jest prosty albo rozgałęziony i dowolny atom węgla w łańcuchu jest ewentualnie podstawiony przez ewentualnie podstawioną, korzystnie nie podstawioną grupę aryłową o 6—10 atomach węgla, zwłaszcza przez grupę fenyłową. Jednym z wyróżniających się przedstawicieli grup aryloalkanoilowych jest grupa γ -fenylobutyrylowa. Jednym z wyróżniających się przedstawicieli grup aroilowych R^3 jest grupa p-fenylobenzoilowa.

Farmakologiczne działanie związków o wzorze ogólnym 1 wytworzonych sposobem według wynalazku jest wykazane na przykładzie 3-p-fenylobenzoilo/-1,2,4,5-dwuanhydroksylitu oraz 1,2-4,5-dwuanhydroksylitu.

a) NK/Ly guz jamy otrzewnowej wywołany u

mysz. Mysiom przeszczepiono komórki w liczbie 10^7 i pierwszego dnia potraktowano je śródtrzewnowo 3-/p-fenylobenzoilo/-1,2-4,5-dwuahydroksylitem stosując dawki 600 mg/kg, 300 mg/kg oraz 150 mg/kg. Nie potraktowane zwierzęta zdechły po upływie 17–23 dni od przeszczepienia. Natomiast w przypadku zwierząt traktowanych 50 dnia po przeszczepieniu żyło jeszcze 70, 60 względnie 30% zwierząt, czyli kolejność następuje za kolejnością dawek.

Gdy trzeciego dnia po przeszczepieniu potraktowano zwierzęta śródtrzewnowo dawką 700 względnie 500 mg/kg, 40-tego dnia po przeszczepieniu żyło 100 względnie 60% zwierząt.

b) L 1210 białaczka wywołana u myszy.

Mysiom ze szczepu DBA/2 przeszczepiono śródtrzewnowo komórki w liczbie 10^5 . Po przeszczepieniu 1-ego, 4-tego i 7-mego dnia potraktowano zwierzęta śródtrzewnowo 3-/p-fenylobenzoilo/-1,2-4,5-dwuahydroksylitem w dawkach 200 względnie 400 mg/kg. Zwierzęta nie potraktowane zdechły między 9. i 11. dniem po przeszczepieniu, natomiast zwierzęta traktowane zdechły 13-tego dnia.

c) S 180 stały guz wywołany u myszy.

Mysiom szczepu CFLP przeszczepiono podskórnie guz testowy. Zwierzęta 1-ego, 4-tego i 10-tego dnia po przeszczepieniu potraktowano śródtrzewnowo 3-/p-fenylobenzoilo/-1,2-4,5-dwuahydroksylitem stosując dawkę 400 względnie 500 mg/kg. Przeciętny czas przeżycia zwierząt nie traktowanych wynosił 23 dni, a zwierząt traktowanych 33 dni.

d) Yoshida stały mięsak wywołany u szczurów.

Szczurom szczepu CFY przeszczepiono podskórnie guz testowy w liczbie komórek 7×10^7 . Po przeszczepieniu 5-tego, 8-mego i 12-tego dnia potraktowano zwierzęta śródtrzewnowo 3-/p-fenylobenzoilo/-1,2-4,5-dwuahydroksylitem stosując dawkę 200 mg/kg. Wielkość guza w porównaniu z kontrolnym była mniejsza o 55% 20-tego dnia po przeszczepieniu 50% zwierząt kontrolnych zdechło, podczas gdy 80% zwierząt traktowanych jeszcze żyło. 20% zwierząt traktowanych jeszcze żyło 25-tego dnia po zdechnięciu zwierząt kontrolnych.

e) NK/Ly guz jamy otrzewnowej wywołany u myszy.

Badanie przeprowadzano w sposób podany w punkcie a), z tą różnicą, że badany związek był 1,2-4,5-dwuahydroksylit, który podano zwierzętom w dawce 20 mg/kg. Jeszcze 60. dnia po przeszczepieniu żyło 60% zwierząt doświadczalnych.

f) Próby toksyczności.

Śródtrzewnowa dawka LD_{50} u myszy wynosiła w przypadku 3-/p-fenylobenzoilo/-1,2-4,5-dwuahydroksylitu 1000 mg/kg, a w przypadku 1,2-4,5-dwuahydroksylitu 200 mg/kg.

Dawka LD_{50} 1,2-4,5-dwuahydroksylitu wynosiła 160 mg/kg. Przeprowadzono również próby porównawcze pod względem farmakologicznym 1,2-4,5-dianhydro-3,0-acyloksylitów wytworzonych sposobem według wynalazku, z 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dio-acetylodulcitem (skrótowo Diac DAD) jako związkiem o najbardziej zbliżonej budowie chemicznej [opisany w Amer. Soc. Microbiol. Wa-

shington, tom II, str. 1302—1303 (1978)]. Testy prowadzono na myszach gatunku DBA/2, test-guza i dobrze znany test białaczki u myszy L 12 10. Mysiom przeszczepiono śródtrzewnowo komórki guza w liczbie 10^5 . Traktowanie związkiem leczniczym prowadzono następnego dnia. Stosowano dootrzewnowo dawki wynoszące 50% dawki LD_{50} . Dawkę LD_{50} dla Diac DAD stanowi 40 mg/kg, czyli dawka stosowana w teście stanowiąca 50% dawki LD_{50} wynosi 20 mg/kg.

Przeciętny okres życia nietraktowanych lekiem myszy wynosił 10 dni po przeszczepieniu guza. Okres życia mysz traktowanych 20 mg/kg Disc DAD wynosił 12,1 dni, to znaczy wzrósł około 20%. Pochodne ksylitu wytwarzane sposobem według wynalazku przedłużały okres życia mysz przeciętnie o 40—70%. Nieoczekiwany efekt farmakologiczny pochodnych ksylitu w porównaniu do analogów strukturalnych nie był do przewidzenia.

Jak wynika z danych uzyskanych z badań na zwierzętach, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytworzone sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości cytostatyczne i z tego względu można je stosować jako substancję czynną w cytostatycznych preparatach farmaceutycznych. Te preparaty farmaceutyczne poza substancjami czynnymi albo poza substancją czynną zawierają napełniacze nieaktywne, rozcieńczalniki, stabilizatory, substancje poprawiające smak i albo środki ułatwiające formowanie. Preparaty farmaceutyczne, np. tabletki można wytwarzać także bez obojętnej substancji dodatkowych.

Przy wytwarzaniu preparatów farmaceutycznych stosuje się korzystnie nietoksyczne, stałe, ciekłe, półciekłe albo ciekłe pod ciśnieniem gazowe substancje dodatkowe. Substancje czynne z nośnikami przerabia się w postaci tabletek, drażetek, granulek, proszków, proszków w kapsułkach, maści, kremów, roztworów albo spray. Roztwory obejmują różne preparaty odpowiednie do wstrzykiwania, wlewania, do stosowania doustnego albo miejscowego.

Substancje czynne o wzorze ogólnym 1 mogą również występować w postaci krystalicznej w ampułkach. W razie potrzeby, zwłaszcza w przypadku preparatów do wstrzykiwania oraz wlewania, stosuje się jeszcze substancje dodatkowe wpływające na wartość pH albo na ciśnienie osmotyczne podawanego roztworu, względnie stabilizujące je. W tym celu stosuje się różne substancje buforowe oraz chlorek sodowy.

Substancje czynne wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się przez 1—10 dni w dawkach 1—30 mg/kg/dzień, zwłaszcza w kilku oddzielnych dawkach jednostkowych, przy czym wielkość dawki zależy od tego, jak poważne jest schorzenie oraz od indywidualnej tolerancji pacjenta.

Leczenie można prowadzić preparatami farmaceutycznymi zawierającymi substancję czynną wytworzoną sposobem według wynalazku, jak również preparatami farmaceutycznymi zawierającymi kompozycję różnych substancji czynnych i przez to stworzyć nowoczesny system leczenia.

Poniższe przykłady przedstawiają dalsze szcze-

góły sposobu według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Roztwór 1,0 kg ksylitu w 2000 ml 65–70% kwasu bromowodorowego nasyca się w temperaturze poniżej 0°C gazowym bromowodorem i utrzymuje w temperaturze 85°C przez 4 godziny w zamkniętym układzie. Po ochłodzeniu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się przy mieszaniu wodorowęglan sodowy do uzyskania pH 6, po czym odsącza wydzielone kryształy i przekrystalizowuje je z octanu etylu. Tak otrzymuje się 1390 g, czyli z wydajnością 76,5%, 1,5-dwubromo-1,5-dwudezoksyksylitu o temperaturze topnienia 104–106°C. $R_f = 0,85$; jako eluent stosuje się mieszaninę benzenu, metanolu, alkoholu n-amyłowego, wody i izopropanolu w stosunku 62:62:30:23:20.

Przykład II. 1600 ml żywicy jonitowej Varion AD w postaci wodorotlenowej (żywica polistyrenowa zawierająca silnie zasadowe grupy aminowe, wytwarzana przez Nitrokémia Ipartelepék, Balatonfüzfő, Węgry), 222,4 g 1,5-dwubromo-1,5-dwudezoksyksylitu oraz 1600 ml destylowanej wody miesza się w ciągu 15 minut. Żywicę jonitową usuwa się przez odsączenie i przemywa destylowaną wodą. Wodne roztwory zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 1 l i pozostałość wprowadza się przy mieszaniu do zawiesiny wytworzonej z 20 l octanu etylu i 2 kg węglanu sodowego. Z fazy octanowej usuwa się wodę i mieszaninę zateża do sucha. Surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Tak otrzymuje się 54 g czystego 1,2-4,5-dwuahydroksylitu. Zawartość grup epoksydowych w ksylicie: 98–100%. $R_f = 0,05$; jako eluent stosuje się mieszaninę benzenu i octanu etylu w stosunku 95:5.

Przykład III. 12 g surowego 1,2-4,5-dwuahydroksylitu o stopniu czystości około 75% rozpuszcza się w 250 ml bezwodnego benzenu i do otrzymanego roztworu dodaje się przy mieszaniu 14 ml bezwodnej trójetyloaminy, i również przy mieszaniu, w ciągu 3 godzin w temperaturze 45°C 21,6 g chlorku p-fenylobenzoilu. Następnie odsącza się wydzielony produkt i przemywa go benzenem. Roztwory benzenowe zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość w postaci syropu chromatografuje na silikażelu mieszaniną benzenu i octanu etylu. Frakcje zawierające 3-/p-fenylobenzoilo/-1,2-4,5-dwuahydroksylit zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 12,5 g czystego produktu o temperaturze topnienia 86–88°C; $R_f = 0,344$; stosuje się eluent, jak w przykładzie II.

Przykład IV. Do roztworu 1,16 g 1,2-4,5-dwuahydroksylitu w 25 ml bezwodnego benzenu wkrapla się przy mieszaniu w temperaturze 45°C 1,4 ml bezwodnej trójetyloaminy oraz 1,82 g chlorku γ -fenylobutyrylu w 3 ml bezwodnego benzenu. Całość miesza się w ciągu 30 minut, po czym odsącza wydzielony produkt i przemywa go benzenem. Połączone roztwory benzenowe zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość w postaci syropu chromatografuje na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę benzenu i

octanu etylu w stosunku 95:5. Frakcje zawierające 3-/ γ -fenylobutyrylo/-1,2-4,5-dwuahydroksylit zateża się do sucha. Otrzymuje się 1,4 g bezbarwnego oleju; $R_f = 0,30$. Stosuje się eluent, jak w przykładzie II.

Przykład V. Do roztworu 1,16 g 1,2-4,5-dwuahydroksylitu w 25 ml bezwodnego benzenu dodaje się 1,4 ml bezwodnego benzenu. W temperaturze 45°C wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 0,71 g bezwodnego chlorku acetylu w 3 ml bezwodnego benzenu. Roztwór miesza się przez 30 minut w temperaturze 45°C i mieszaninę przerabia dalej w sposób, opisany w przykładzie VII. Produkt przekrystalizowuje się z octanu etylu. Tak otrzymuje się 0,88 g 3-acetylo-1,2-4,5-dwuahydroksylitu o temperaturze topnienia 36–38°C. $R_f = 0,25$. Stosuje się eluent, jak w przykładzie II.

Przykład VI. Roztwór 0,5 g 3-/p-fenylobenzoilo/-1,2-4,5-dwuahydroksylitu w 1 ml acetonu chłodzi się do temperatury 0°C. Roztwór ten wkrapla się do 5 ml ochłodzonego do temperatury poniżej 0°C stężonego roztworu bromowodoru. Po upływie 30 minut mieszaninę rozcieńcza się 10 ml wody i pozostawia w temperaturze 0°C przez 8–12 godzin. Następnie sączy się mieszaninę reakcyjną, masę krystaliczną przemywa do zubożenia i przekrystalizowuje z benzenem. Tak otrzymuje się 0,3 g 3-/p-fenylobenzoilo/-1,5-dwubromo-1,5-dwudezoksyksylitu o temperaturze topnienia 122–125°C. $R_f = 0,32$; stosuje się eluent, jak w przykładzie II.

Przykład VII. Do roztworu 3 g 1,2-4,5-dwuahydroksylitu w 75 ml bezwodnego benzenu wkrapla się 4,2 ml bezwodnej trójetyloaminy i w temperaturze 45°C roztwór 3 ml chlorku benzoilu w 5 ml bezwodnego benzenu. Całość miesza się przez 30 minut w temperaturze 45°C. Mieszaninę przerabia się w sposób, opisany w przykładzie VIII z tym, że do przekrystalizowania stosuje się mieszaninę heksanu i octanu etylu. Tak otrzymuje się 2,8 g 3-benzoilo-1,2-4,5-dwuahydroksylitu o temperaturze topnienia 39–40°C. $R_f = 0,28$; stosuje się eluent, jak w przykładzie II.

Badanie za pomocą chromatografii cienkowarstwowej przeprowadzono w każdym przypadku na gotowych płytkach z żelu krzemionkowego DC o wymiarach 20×20, firmy Merck. 1,2–4,5-dwuahydro pochodne spryskiwano 5% roztworem metanolem nitrobenzylpirydyń i następnie wywoływano przez ogrzanie, a 1,5-dwuchlorowco-1,5-dwudezoksy pochodne wywoływano w ten sposób, że płytki spryskane roztworem nitrobenzylpirydyńy po ogrzaniu spryskano także 50% roztworem metanolem trójetyloaminy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych ksylitu o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom chlorowca, a w tym przypadku R^2 oznacza grupę hydroksylową, albo R^1 i R^2 razem tworzą mostek tlenowy, a R^3 , niezależnie od znaczenia R^1 i R^2 , oznacza grupę alkanoilową o 2–4 atomach węgla ewentualnie podstawioną przez grupę feny-

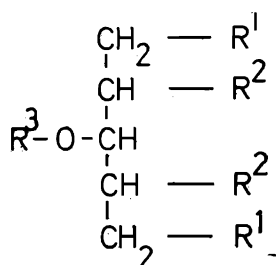
lową, albo oznacza ewentualnie podstawioną przez grupę fenylową grupę benzoilową, **znamienny tym**, że dwuepoksy związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, acylowaniu środkiem acylującym zawierającym grupę R^3 acylową i tak otrzymany 5

związek 3-acylowy o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 i R^2 razem tworzą mostek tlenowy, a R^3 ma

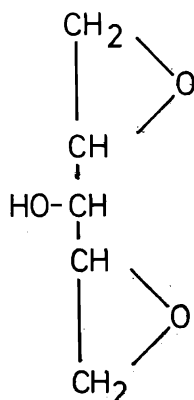
wyżej podane znaczenie ewentualnie poddaje się reakcji z chlorowcowodorem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek wiążący kwas stosuje się trójalkilaminę.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek acylujący stosuje się chlorek kwasowy.



WZOR 1



WZOR 2