



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 247 014 A1

4(51) C 08 G 18/32

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 08 G / 204 539 3

(22) 03.04.78

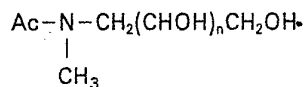
(44) 24.06.87

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD

(72) Wasina, Olga S., SU; Krotowa, Wera I., Dr., SU; Konowalowa, Aleksandra L., Dr., SU; Martinow, Walentin S., Dr., SU; Schkodinskaja, Elisaweta N., Dr. habil., SU; Dorn, Helmut, Dr. habil. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung N-acylierter 1-Methylamino-1-desoxy-polyole

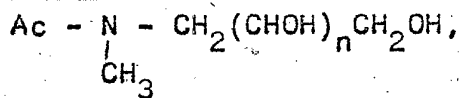
(57) Mit dem Verfahren wird das Ziel verfolgt, die Anzahl von potentiellen Antitumorpräparaten auf der Basis cytotoxischer Derivate von Amino-polyolen durch Bereitstellung wirksamer und weniger toxischer Verbindungen der allgemeinen Formel



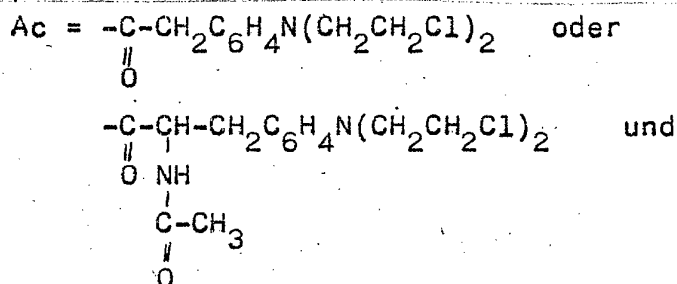
zu erweitern. Dazu werden Anhydride von p-N,N-Bis-(2-chloräthyl)aminophenyllessigsäure oder β -[p-N,N-Bis-(2-chloräthyl)-amino-phenyl]-N-acetyl- α -aminopropionsäure mit 1-Methylamino-1-desoxy-polyolen in einem Lösungsmittel umgesetzt und die Endprodukte anschließend durch Kristallisation oder Chromatographie an Silikagel abgetrennt.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung N-acylierter 1-Methylamino-1-desoxy-polyole der allgemeinen Formel



in der bedeuten:

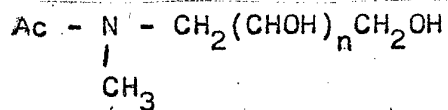


$n = 3$ oder 4 ,

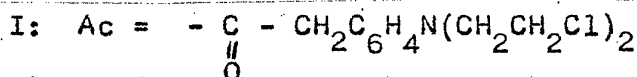
gekennzeichnet dadurch, daß Anhydride von p-N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amino-phenyllessigsäure oder β-(p-N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amino-phenyl)-N-acetyl-α-amino-propionsäure mit 1-Methylamino-1-desoxy-polyolen in einem Lösungsmittel umgesetzt und die Endprodukte anschließend durch Kristallisation oder Chromatographie an Silikagel abgetrennt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

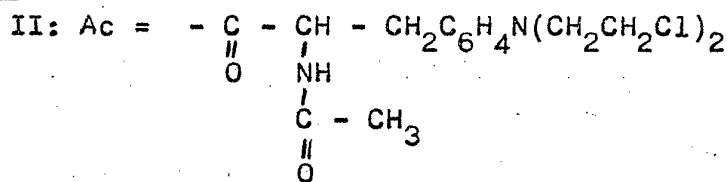
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung N-acylierter 1-Methylamino-1-desoxy-polyole der allgemeinen Formel



in der bedeuten:



oder



Ist $n = 4$, so fallen folgende Verbindungen unter die allgemeine Formel:

a) 1-Methylamino-1-desoxy-D-galaktit mit Ac = I oder II

b) 1-Methylamino-1-desoxy-D-glucit mit Ac = I oder II

c) 1-Methylamino-1-desoxy-D-mannit mit Ac = I oder II.

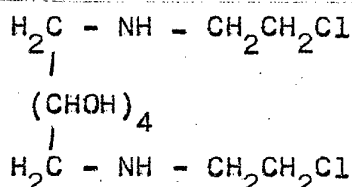
Ist $n = 3$, so fällt folgende Verbindung unter die allgemeine Formel:

d) 1-Methylamino-1-desoxy-L-arabinit mit Ac = I oder II.

Diese neuen Verbindungen sind biologisch wirksame Stoffe, die als Antitumorpräparate Verwendung finden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind Verbindungen bekannt, bei denen zwei 2-Chlor-äthylamino-Gruppen an Desoxy-polyole in 1- und 6-Stellung über die stabile C-N-Bindung angelagert sind:



Sie werden hauptsächlich bei der klinischen Behandlung von Systemerkrankungen des Blutes eingesetzt (K. Schellai u. a., „Medikamentöse Behandlung von Geschwulsterkrankungen“ Budapest, 1975, S. 185).

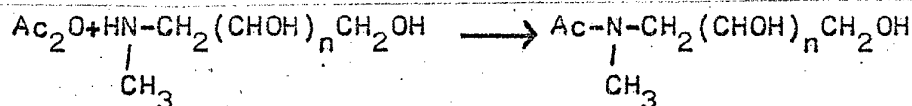
Ziel der Erfindung

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das Ziel verfolgt, das Arsenal von potentiellen Antitumorpräparaten auf der Basis cytotoxischer Derivate von Amino-polyolen zu erweitern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Dieses Ziel wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung N-acylierter 1-Methylamino-1-desoxy-polyole der allgemeinen Formel 1, in der Ac und n die oben genannte Bedeutung haben, indem erfindungsgemäß Anhydride von p-N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amino-phenyllessigsäure oder β -[p-N,N-Bis-(2-chloräthyl)-amino-phenyl]-N-acetyl- α -amino-propionsäure mit 1-Methylamino-1-desoxy-polyolen in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid oder Acetonitril, umgesetzt und die Endprodukte anschließend durch Kristallisation oder Chromatographie an Silikagel abgetrennt werden.

Die Reaktion läuft nach folgendem Schema ab:



Die Anhydride entsprechender Säuren werden in bekannter Weise mit Dicyclohexyl-carbodiimid hergestellt.

Die Struktur der erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen wird durch Elementaranalyse und IR-Spektroskopie bestätigt (Anwesenheit einer breiten Amidbande im Bereich $1620-1650\text{ cm}^{-1}$ und Fehlen einer Absorptionsbande von Ester-carbonylgruppen im Bereich um 1750 cm^{-1}). Die Verbindungen sind farblose kristalline oder amorphe Stoffe, die in Wasser und polaren Lösungsmitteln löslich sind.

Einige physiko-chemische Eigenschaften der cytotoxischen Derivate von 1-Methylamino-1-desoxypolyolen sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Nr. d. Verb.	1-Methylamino-1-desoxy-polyol	Schmelzpunkt [°C]	25° [α] _D	R _f (Chloroform-Methanol 9:1)	Ausbeute [%]
Ia	-D-galaktit	108-109	-22	0,19	72,8
Ib	-D-glucit	91-92	-19	0,23	71,2
Ic	-D-mannit	73-76	-2	0,21	73,4
Id	-L-arabinit	110-111	-14	0,28	78,5
IIa	-D-galaktit	89-92	-12,5	0,10	52,6
IIb	-D-glucit	77-79	-7,3	0,40	49,2
IIc	-D-mannit	69-73	-3	0,56	65,2
IId	-L-arabinit	78-81	-5	0,40	57,7

Beispiele

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit Ac = I oder II wird durch folgende Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1:

1-[p-N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amino-phenylacetyl]-1-methylamino-1-desoxy-D-galaktit (Ia)

Zu einer Lösung von 5,5 g p-N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amino-phenyllessigsäure in 50 ml Methylenchlorid wird eine Lösung von Dicyclohexyl-carbodiimid in 10 ml Methylenchlorid bei -5°C zugegeben. Nach 3 Stunden wird filtriert, dem Filtrat wird 1,9 g 1-Methylamino-1-desoxy-D-galaktit zugegeben, danach wird 10 Stunden gekocht und anschließend gekühlt. Der Rückstand wird abfiltriert und aus 50 ml Alkohol umkristallisiert. Man erhält 3 g der Verbindung Ia (72,8% der Theorie).

Schmelzpunkt: 108 bis 109°C ;

$[\alpha]_D^{25}$: -22°C (Alkohol);

gef.: C 50,04; H 6,72; N 6,39; Cl 15,38;

ber. für: C₁₉H₃₀Cl₂N₂O₆: C 50,27; H 6,62; N 6,18; Cl 15,64

Analog werden auch die anderen unter Formel 1 genannten Verbindungen b-d mit Ac = I hergestellt.

Beispiel 2:

1- β -[p-N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amino-phenyl]-N-acetyl- α -amino-propionyl-1-methylamino-1-desoxy-D-mannit (IIc)

Zu einer Suspension von 6,94 g β -[p-N,N-Bis-(2-Chlor-äthyl)-aminophenyl]-N-acetyl- α -amino-propionsäure in 150 ml Acetonitril wird tropfenweise die Lösung von 2,3 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 20 ml Acetonitril bei 0°C zugegeben, 4 Stunden gerührt und

filtriert. Zum Filtrat werden 1,95g 1-Methylamino-1-desoxy-D-mannit gegeben, bei 50°C 4 Stunden gerührt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ml eines Gemisches aus Äthanol und Chloroform (1:4) aufgelöst und an einer Kolonne mit Silikagel chromatographiert. Eluiert wird mit einem Gemisch aus Alkohol-Chloroform 1:19 und die Fraktionen mit R_f 0,56 (Kieselgel; Methanol-Chloroform 1:9) im Vakuum eingedampft. Die Verbindung IIc wird in Form eines farblosen amorphen Pulvers mit einem Schmelzbereich von 69 bis 73°C erhalten.

Ausbeute: 3,42 g (65,2% der Theorie);

$[\alpha]_D^{25}$: -3°C (Chloroform);

gef.: C 49,30; H 6,73; N 7,90; Cl 13,06;

ber. für $C_{22}H_{35}Cl_2N_3O_7 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C 49,50; H 6,75; N 7,8; Cl 13,32.

Analog werden auch die anderen unter Formel 1 genannten Verbindungen a, b und d mit Ac = II hergestellt.

Bei der Untersuchung der biologischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde festgestellt, daß sie bei den verschiedenen transplantierten Geschwülsten wie Sarkom 37, Sarkom 180, Adenokarzinom 755, Lewis-Lungenkrebs,

Adenokarzinom des Dickdarms (Stamm AKATOL), Plasmazytom (Stamm MORS-406) und Lympholeukose L-1210

Antitumoraktivität aufweisen. Dabei wurden organspezifische biologische Wirkungen in Abhängigkeit von der Struktur dieser Verbindungen gefunden. Das Wachstum der genannten Geschwülste wird um 60 bis 100% gehemmt, einzelne Geschwülste

werden in 50 bis 100% der Fälle geheilt. Die Vorzüge der neuen Verbindungen hinsichtlich ihrer Antitumoraktivität zeigen sich insbesondere am Plasmazytom MORS-406, wo in 50 bis 100% der Tiere eine stabile Heilung gesichert ist. Dagegen bewirken die

besten bekannten cytotoxischen Verbindungen lediglich eine Verlängerung der Lebensdauer der Tiere um 56 bis 66%.

Außerdem ermöglichen die erfindungsgemäßen Verbindungen Ib und Id sogar die Heilung des Adenokarzinoms 755 bei 100 bis 50% der Tiere.

Eine positive Eigenschaft der neuen Verbindungen ist ferner ihre wesentlich geringere Toxizität. So sind die täglich applizierbaren Dosen 5 bis 10 mal höher als bei den besten bekannten Krebschemotherapeutika. Sie sind somit für den klinischen Einsatz geeignet.