

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 292 651 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 15/203

DEUTSCHES PATENTAMT

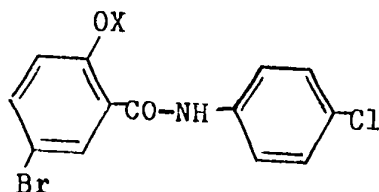
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 C / 286 015 5 (22) 08.01.86 (44) 08.08.91

- (71) Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE
(72) Schwabe, Konrad, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Redtslob, Joachim; Tschierich, Bruno, Dr. sc. nat. Dipl.-Biol.; Scheithauer Steffen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Friese, Johannes, DE
(73) Akademie der Wissenschaften, Forschungsbereich Biowissenschaften und Medizin, Zentralinstitut für Krebsforschung, O - 1115 Berlin-Buch; VEB Sächsisches Serumwerk Dresden, O - 8012 Dresden, DE
(74) Forschungsbereich Biowissenschaften und Medizin, AG Patent- und Neuererwesen, Robert-Rössle-Straße 10/2, O - 1115 Berlin-Buch, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosiden

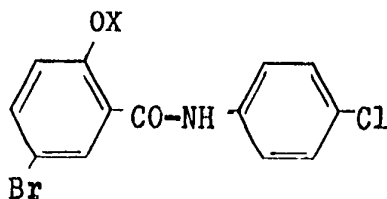
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosiden der allgemeinen Formel I, in der X = β -D-Xylopyranosyl, β -D-Glukopyranosyl, β -D-Cellobiosyl, α -L-Arabinofuranosyl bedeutet. Erfindungsgemäß wird eine Lösung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid, überschüssigem perazyliertem Zucker (in der D-Zuckerreihe das β -Anomere, in der L-Zuckerreihe das α -Anomere) und p-Toluolsulfonsäure in einem trocknen, inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Xylol, gelöst, unter Zusatz von Celite® im Vakuum erhitzt, die entstehende organische Säure zusammen mit dem Lösungsmittel im Vakuum kontinuierlich abdestilliert und das fehlende Lösungsmittel im Reaktionsgefäß ergänzt. Nicht umgesetztes 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid wird durch Extraktion mit verdünnter Natronlauge entfernt und kann aus dem Extrakt durch Ausfällung mit verdünnter Salzsäure zurückgewonnen werden. Das gebildete 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosidazylat wird aus einem höheren Alkohol umkristallisiert und in bekannter Weise entazyliert. Anwendungsgebiet ist die Medizin, speziell zur Therapie von Pilzkrankungen der Haut.
Formel I



I

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosiden der allgemeinen Formel I,



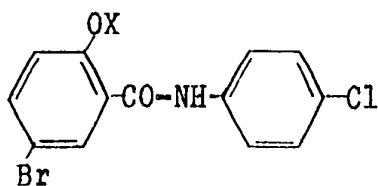
in der X = β -D-Xylopyranosyl,
 β -D-Glukopyranosyl,
 β -D-Cellobiosyl,
 α -L-Arabinofuranosyl

bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Lösung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid, einem Überschuß von perazyltem Zucker (in der D-Zuckerreihe das β -Anomere, in der L-Zuckerreihe das α -Anomere), vorzugsweise der 3–3,5fachen molaren Menge, und p-Toluolsulfonsäure in einem trocknen, inerten Lösungsmittel löst, unter Zugabe von Celite® die Mischung für längere Zeit stufenweise auf höhere Temperatur erhitzt, die sich bildende organische Säure durch kontinuierliches Abdestillieren von Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das abdestillierte Lösungsmittel durch neues ersetzt, nach Filtration und Eindampfen im Vakuum den zurückbleibenden Feststoff mittels verdünnter Natronlauge extrahiert, den Extraktionsrückstand aus einem höheren Alkohol, vorzugsweise Isopropanol, umkristallisiert, in bekannter Weise entazyliert und parallel dazu den Natronlaugeextrakt aufarbeitet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung vorzugsweise in Xylol durch 3,5stündiges stufenweises Erhitzen auf 125–140°C durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man aus dem filtrierten Natronlaugeextrakt durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure und Auswaschen des gefällten Produkts mit Wasser nicht umgesetztes 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid zurückgewinnt und erneut einsetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosiden der allgemeinen Formel I,



in der X = β -D-Xylopyranosyl,
 β -D-Glukopyranosyl,
 β -D-Cellobiosyl,
 α -L-Arabinofuranosyl

bedeutet.

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Medizin, speziell der Therapie von Pilzkrankungen der Haut.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die Verbindungen der Formel I sind aus dem WP (DDR) 150471 bekannt. So zeigt die Verbindung der Formel I (X = β -D-Xylopyranosyl) bei externer Anwendung bei zahlreichen Pilzkrankungen, z. B. Trichophytien, gute therapeutische Wirksamkeit. Gegenüber dem bisher als Antimykotikum bekannten 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid, von welchem es sich ableitet, zeichnet sie sich durch geringere toxische Nebenwirkung auf die Epidermis aus. So werden die durch 5-Bromsalizyl-4'-Chloranilid-Behandlung hervorgerufenen leichten Akanthosen (Epidermisverbreiterungen) und Papilliomathosen (Zunahme der Papillarräume) nicht gefunden. Diese Verbindung besitzt Transportcharakter, da sie durch die in hauptpathogenen Erregern vorgefundene β -D-Xylopyranosidase in situ enzymatisch zur freien Wirkform und D-Xylose gespalten wird. Durch diese selektive

Aktivierung der Transportform kommt es zu einer bevorzugten Schädigung der Pilzzellen (W. Wohrab, K.-D. Wozniak, K. Schwabe, B. Tschiersch, St. Tanneberger, R. P. Zaumseil und K. M. Taube: Experimentelle Befunde mit einem neuen Typ von Fungiziden, *Mykosen* 25 [1982] 487–496; R. P. Zaumseil, W. Wohrab, B. Tschiersch, K. Schwabe: Erste klinische Ergebnisse mit einem neuen Typ von Fungiziden, *Dermatologische Monatsschrift* 170 [1984], 38). Im Gegensatz zu den bisher gebräuchlichen Antimykotika ist hierbei die Wirkung auf die Wirtszellen vermindert. Auf diese Weise stellt die Verbindung der Formel I (X = β -D-Xylopyranosyl) auch ein potentes Antimykotikum für eine systemische Anwendung dar.

Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I wurde im WP (DDR) 222031 beschrieben. Danach erfolgt die Darstellung des 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O- β -D-xylopyranosidtriazetats durch Umsetzung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid mit 2,3,4-Tri-O-azetyl- α -D-xylopyranosylchlorid in Azeton in Gegenwart von Kaliumkarbonat. Dieses Verfahren erfordert zunächst die Gewinnung von 2,3,4-Tri-O-azetyl- α -D-xylopyranosylchlorid, welches durch Reaktion von 1,2,3,4-Tetra-O-azetyl- β -D-xylopyranose mit Titan-tetrachlorid in Methylonchlorid erhalten wird. Nachteil dieses Herstellungsverfahrens ist das Problem der Beseitigung Titandioxid-haltiger Ablaugen, deren Reinigung im Sinne des Umweltschutzes hohen Aufwand erfordert. Hinzu kommt, daß 2,3,4-Tri-O-azetyl- α -D-xylopyranosylchlorid eine relativ instabile Verbindung ist und bei erhöhten

Umgebungstemperaturen zusätzliche Maßnahmen zur Verhinderung der Zersetzung zu treffen sind.

Es ist bekannt, Phenole direkt mit perazylierten Zuckerverbindungen in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure unter Bildung von β -Glykosiden der Phenole zu verschmelzen (Helferich u. Schmitz-Hillebrecht, *Ber.* 66, 378 [1933]). Eigene Versuche zeigten, daß diese Schmelzmethode zur Darstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O- β -glykosiden nicht geeignet ist. Bei den erforderlichen Schmelztemperaturen tritt partielle Verkohlung ein.

Glykosidierungen von Phenolen mittels perazylierter Zucker und *p*-Toluolsulfonsäure in organischen Lösungsmitteln wie z. B. Xylol, unter Zusatz von Celite® sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein einfaches und umweltfreundliches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß wird 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid mit überschüssiger perazetylierter Zuckerverbindung (in der D-Zuckerreihe das β -Anomere, in der L-Zuckerreihe das α -Anomere), vorzugsweise mit der 3,1fachen molaren Menge, *p*-Toluolsulfonsäure und Celite® in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Xylol, zunächst 30 Min. auf 125–130°C, danach noch 3 Std. auf 135–140°C in einem Rotationsverdampfer erhitzt. Überraschenderweise kann die Ausbeute an Produkt durch den Zusatz von Celite® zum Reaktionsansatz deutlich erhöht werden. Während der gesamten Reaktionszeit wird ein so starkes Vakuum angelegt, daß Xylol und die als Nebenprodukt entstehende organische Säure kontinuierlich abdestillieren. Das im Reaktionsansatz fehlende Xylol wird durch neues ersetzt, so daß das Volumen der Reaktionslösung etwa gleich bleibt. Nach Beendigung der Reaktion wird filtriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit verdünnter Natronlauge, vorzugsweise 4%iger NaOH, intensiv gerührt. Das in der Lauge unlösliche 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosidazylat wird aus einem höheren Alkohol, vorzugsweise Isopropanol, umkristallisiert. Die Entazylierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt in bekannter Weise (z. B. nach WP [DDR] 222031).

Durch Ansäuern des Natronlaugeextraktes mit verdünnter Salzsäure kann nicht umgesetztes 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet gegenüber bisherigen Verfahren folgende Vorteile:

1. Bei der Herstellung der Verbindung der Formel I wird eine Reaktionsstufe, die Darstellung von azylierten Zuckerhaliden, z. B. von 2,3,4-Tri-O-azetyl- α -D-xylopyranosylchlorid, gänzlich eingespart. Da diese Zwischenprodukte relativ instabil sind, entfallen gleichzeitig Vorkehrungen gegen die mögliche Zersetzung der Substanzen.
2. Gegenüber dem WP (DDR) 222031 entfällt der mit der Herstellung von azylierten Zuckerhaliden, z. B. des 2,3,4-Tri-O-azetyl- α -D-xylopyranosylchlorids, verbundene Aufwand zur Klärung und Reinigung der Titandioxid-haltigen Ablaugen. Das neue Verfahren arbeitet somit vorteilhaft im Sinne des Umweltschutzes.
3. Nicht umgesetztes 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid kann auf einfache Weise zurückgewonnen und erneut dem Prozeß zugeführt werden.

Anschließend soll die Erfindung an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert werden:

A. 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O- β -D-xylopyranosidtriazetat

In einem Rotationsverdampferkolben werden 5g (15,3 mMol) 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid, 15g (47,2 mMol) 1,2,3,4-Tetra-O-azetyl- β -D-xylopyranose und 3g (15,8 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 100 ml trockenem (über Molsieb getrocknet) Xylol gelöst. Dazu gibt man 5g Celite®. Man erwärmt die Mischung zunächst 30 Min. auf 125–130°C, danach auf 135–140°C und behält diese Temperatur für 3 Std. bei. Während der gesamten Reaktionszeit wird ein so starkes Vakuum angelegt, daß in dieser Zeit etwa 250 ml Xylol abdestillieren und in demselben Umfang durch neues Xylol ersetzt werden. Hierdurch wird die als Nebenprodukt gebildete Essigsäure aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt. Man läßt abkühlen und filtriert vom Celite® ab. Das Celite® wird mit etwas Chloroform ausgewaschen. Beide Filtrate werden vereinigt und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in 300 ml 4%iger Natronlauge 3,5 Std. intensiv gerührt. Nach Filtration über eine G3(4)-Fritte wird der Rückstand auf der Fritte dreimal mit jeweils 75 ml 4%iger Natronlauge und viermal mit 100 ml dest. Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Der Feststoff wird luftgetrocknet und aus Isopropanol umkristallisiert. Smp. 174,5–176°C. Ausbeute: 3,86g (43% d. Th.).

Aus dem Natronlaugeextrakt kann durch Ansäuern mit 20%iger Salzsäure das unumgesetzte 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid ausgefällt, gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und erneut eingesetzt werden.

B. 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O- β -D-xylopyranosid

Das nach A entstandene Produkt kann in bekannter Weise, z. B. nach WP (DDR) 222 031, zum freien β -D-xylopyranosid entazetyliert werden.