



Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 80 07 04 (P. 232265)

Pierwszeństwo: 79 07 06 dla zastrz. 1, 2, 3  
Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 82 03 29

Opis patentowy opublikowano: 1985 08 30

Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07D 215/04

Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Material Vegyipari Szövetkezet, Budapest;  
Human Orvóanyagtermelő és Kutató Intézet,  
Budapest (Węgry)

**Sposób wytwarzania pochodnych soli kwasu sulfonowego i sulfonamidów  
6,6'-metyleno-bis-(2,2,4-trójmetylo-1,2-dwuwodorochinoliny)**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych soli kwasu sulfonowego i sulfonamidów 6,6'-metyleno-bis- /2,2,4-trójmetylo-1,2-dwuwodorochinoliny/ (MTDQ) oraz dimeru i/lub trimeru stanowiących produkt ich kondensacji. Wynalazek obejmuje zwłaszcza wytwarzanie soli z metalami alkalicznymi pochodnych mono- i dwusulfonowych kwasów oraz pochodnych mono- i dwu-sulfonamidowych MTDQ oraz dimeru i/lub trimeru stanowiących produkt ich kondensacji.

W węgierskim opisie patentowym nr 162 358, w opisie patentowym RFN nr 2 243 777 i w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 025 631 podano, że 6,6'-metyleno-bis- /2,2,4-trójmetylo-1,2-dwuwodorochinolina/ oraz jej dimer i trimer (określona dalej skrótem MTDQ) obejmującym również jej dimer i trimer) zwiększają radioczułość tkanek nowotworu złośliwego i mogą być z powodzeniem stosowane w leczeniu radionieczułych lub niedostatecznie czułych nowotworów. W obecności MTDQ radioczułe nowotwory można naświetlać mniejszą dawką (co najmniej o 50%) osiągając taki sam wynik. Działanie terapeutyczne oraz toksyczność MTDQ opisano w następujących publikacjach: Pollák i współpracownicy Strahlentherapie 154 (1978) 499–502 Nr 2; Pollák i współpracownicy Acta Radiologica Oncology 18 (1979) Fasc. 2, 97–102; Erdelyi i współprac. Strahlentherapie 156 (1980) 198–200 Nr 3; Hall i współpracownicy Radiation Oncology Biol. Phys. Vol 5 (1979) 1781–1786.

W celu zwiększenia skuteczności radioterapii poszukuje się nowych rozwiązań. Potrzebny jest nowy składnik czynny, który można by stosować jednocześnie jako środek zwiększający radioodporność – selektywnie chroniący zdrowe tkanki oraz zwiększający radioczułość niedotlenionych tkanek, przy czym toksyczność tych dwóch składników nie powinna być addytywna (I.D. Chapman i R.C. Urtosum Cancer (1977) July Supplement 40, 486).

Obecnie stwierdzono, że sole metali alkalicznych z mono- i dwu-sulfonowymi kwasami oraz mono- i dwu-sulfonamidowe pochodne MTDQ wykazują niezwykle silne działanie zwiększające radioodporność i jednocześnie przy podawaniu w ciągu długiego okresu czasu (same lub łącznie ze środkami zwiększającymi radioczułość, działającymi selektywnie na niedotlenione tkanki), wykazują doskonałe właściwości terapeutyczne i profilakty-

czne. Ze względu na te wyżej wspomniane właściwości, związki mogą być stosowane zarówno w leczeniu jak i profilaktyce nowotworów złośliwych.

Wynalazek obejmuje sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym  $X_1$  i  $X_2$  oznaczają atom wodoru, grupę o wzorze  $-SO_2NH_2$  lub  $-SO_3Me$ , w którym Me oznacza atom metalu alkalicznego,  $Z_1$  i  $Z_2$  niezależnie oznaczają atom wodoru, względnie grupę o wzorze 2 lub 3, w którym  $X'_1$  i  $X'_2$  mają znaczenie podane dla  $X_1$  i  $X_2$ , przy czym mogą być one takie same lub różne od  $X_1$  i  $X_2$  i między sobą takie same lub różne, z następnym warunkiem, że co najmniej jeden z podstawników  $X_1$  i  $X_2$  względnie w przypadku obecności  $X'_1$  i/lub  $X'_2$ , co najmniej jeden z podstawników  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X'_1$  i  $X'_2$  jest zawsze różny od atomu wodoru, polegający na tym, że 1 mol kwasu 2,2-dwumetylo-1,2-dwuwodorochinolilo-4-metanosulfonowy o wzorze 4 kondensuje się z 0,5–1,0 mola zwłaszcza 0,5–0,6 mola formaldehydu, otrzymane pochodne kwasu sulfonowego względnie chlorku kwasu sulfonowego i 6,6'-metyleno-bis-/2,2,4-trójmetylo-1,2-dwuwodorochinoliny/, względnie ich dimerów albo trimerów o wzorze ogólnym 5, w którym  $Y_1$  i  $Y_2$  oznaczają atom wodoru albo grupę o wzorze 6 lub 7 i  $Z'_1$  i  $Z'_2$  niezależnie oznaczają atom wodoru, względnie grupę o wzorze 2' lub 3' w którym  $Y'_1$  i  $Y'_2$  mają znaczenie podane dla  $Y_1$  względnie  $Y_2$ , przy czym są one takie same lub różne od  $Y_1$  względnie  $Y_2$  i są między sobą takie same lub różne z następnym warunkiem, że co najmniej jeden z podstawników  $Y_1$  i  $Y_2$  względnie w przypadku obecności  $Y'_1$  i/lub  $Y'_2$ , co najmniej jeden z podstawników  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y'_1$ ,  $Y'_2$  jest zawsze różny od atomu wodoru i przeprowadza w znany sposób w odpowiednią pochodną soli kwasu sulfonowego z metalem alkalicznym względnie pochodną sulfonamidową 6,6'-metyleno-bis-/2,2,4-trójmetylo-1,2-dwuwodorochinoliny względnie dimery lub trimery stanowiące produkt ich kondensacji, o wzorze ogólnym 1.

Pod pojęciem „dimeru” rozumie się cząsteczkę zawierającą trzy jednostki izochinoliny połączone między sobą mostkiem metylenowym, a pod pojęciem „trimeru” rozumie się cztery jednostki izochinoliny połączone między sobą mostkiem metylenowym.

Kwas 2,2-dwumetylo-1,2-dwuwodorochinolilo-4-metanosulfonowy jest związkiem znanym (I.Cliffe, I.Chem. Soc. (1933) 1327–1331), a pierwszy etap syntezy przy użyciu tego związku jako związku wyjściowego opisano w węgierskim opisie patentowym nr 162 358.

Sole otrzymuje się znanymi metodami. Na przykład sól sodową można otrzymać poddając reakcji kwas sulfonowy z wodorotlenkiem sodu, ale w celu otrzymania czystego produktu otrzymuje się najpierw rozpuszczalną w wodzie sól wapniową lub barową kwasu sulfonowego a następnie poddaje się ją reakcji z węglem sodowym. Otrzymany produkt można oczyszczać również przez rekrystalizację z wody lub mieszaniny alkoholu i wody.

Mono- lub dwu-sulfonamid korzystnie wytwarza się poddając reakcji mono- lub dwu-sulfochlorek z amoniakiem, ale można zastosować inny sposób aminowania.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 i/lub ich dimery i/lub trimery wytwarzane sposobem według wynalazku mogą wchodzić w skład kompozycji farmaceutycznych jako składniki czynne. Mogą to być kompozycje do podawania doustnie lub pozajelitowo. Kompozycje te zawierają jako składnik czynny jeden lub więcej związków o ogólnym wzorze 1 i/lub dimerów i/lub trimerów oraz dopuszczalne farmaceutycznie obojętne nośniki i/lub rozcieńczalniki i ewentualnie inne typowe dodatki.

Skuteczność nowych związków określono w badaniach in vitro przez pomiar ich działania hamującego polimeryzację kwasu akrylowego w temperaturze 60°C, porównując to działanie z działaniem 3,5-dwu-III rz. butylo-4-hydroksy-toluenu (BHT) i kwasu L-askorbinowego. Przebadano wiązanie wolnych rodników przez te związki.

Czas potrzebny na polimeryzację podano w tablicy 1.

Tablica 1

|                          | godzin |
|--------------------------|--------|
| kontrola                 | 16     |
| BHT 0,02%                | 120    |
| kwas L-askorbinowy 0,02% | 18     |
| kwas MTDQ-dwusulfonowy   | 400    |

Wyniki testów na ostrą toksyczność u myszy wykazały, że w ciągu 10 dni nie wystąpiło ani jedno padnięcie w przypadku podania soli metalu alkalicznego z kwasem mono- i dwu-sulfonowym lub mono- i dwu-sulfonamidem, w dawce pojedynczej 5 g/kg wagi ciała, co oznacza, że dawka  $LD_{50}$  jest wyższa niż 5 g/kg wagi ciała. Podanie

dootrzewnowo dawki 3 g/kg wagi ciała nie powodowało śmierci. Test na toksyczność 90 dniową wykazał brak toksyczności przy dawce 250 mg/kg wagi ciała.

Nieoczekiwane działanie nowych związków zaobserwowano po raz pierwszy w trakcie napromienniania całego ciała. Do testu użyto myszy szczepu CFLP o średniej wadze 20–22 g, po 8 samców i 8 samic w każdej grupie. Grupę kontrolną naświetlono dawką 7 Gy (napromiennienie całego ciała), a grupy badane otrzymywały w ciągu 10 dni doustnie nowy rozpuszczalny w wodzie przeciwutleniacz, wytwarzany sposobem według wynalazku, w dawce dziennej 0,5 g/kg wagi ciała. Po traktowaniu tym związkiem wykonano naświetlanie dawką 7 Gy. Nie stwierdzono istotnej różnicy między różnymi rozpuszczalnymi w wodzie przeciwutleniaczami. W grupie kontrolnej w ciągu 30 dni przeżyły dwa zwierzęta natomiast w grupie badanej przeżyło średnio 12 zwierząt. Na podstawie testu  $X^2$  uzyskano wynik istotny na poziomie  $p < 0,001$ , a współczynnik modyfikacji dawki (DMF), który odpowiada stosunkowi liczby zwierząt, które padły w grupie kontrolnej do ich liczby w grupie traktowanej preparatem wyniósł 3,5 przy  $LD_{50}$ . Dawkę 1000 mg/kg wagi ciała soli badanej kwasu MTDQ-dwusulfonowego podawano dootrzewnowo, korzystnie na dwie godziny przed naświetlaniem dawką radiacyjną równą  $LD_{50}$ , przy czym uzyskano 100% działanie ochronne. Ten nieoczekiwany wynik ma duże znaczenie ponieważ znane związki chroniące przed promieniowaniem, takie jak cysteina, cysteamina ( $\beta$ -merkaptotyloamina), AET (dwubromowodorek S-2-aminoetylo-izotiourowniowy) i kwas S-2-/3-aminopropilo-/aminoetylotiofosforowy (WR 2721), są skuteczne jedynie w dawkach podtoksycznych a czas działania ich jest również bardzo ograniczony. Wiadomo, że związki chroniące przed promieniowaniem chronią lepiej tkanki zdrowe niż tkanki nowotworów złośliwych.

Nowe związki posiadają jeszcze inną zaletę. Stężenie rozpuszczalnego w wodzie przeciwutleniacza jest w plazmie wyższe od stężenia MTDQ. Przy badaniu poziomu w plazmie stwierdzono obecność MTDQ obok nie rozłożonego związku, przypuszczalnie jako pierwszego produktu jego metabolizmu powstającego przez desulfonowanie. Stężenie znalezione MTDQ było takie same jak gdyby podawano ten związek a nie związek wytworzony sposobem według wynalazku. MTDQ wykryto również w wątrobie. Działanie ochronne rozpuszczalnego w wodzie przeciwutleniacza przypuszczalnie polega na tym, że energia radiacyjna jest głównie skierowana na przeciwutleniacz a ponadto poza działaniem stabilizującym błonę, przeciwutleniacz dezaktywuje, w dobrze natlenionych komórkach, rodniki i nadtlenki wytwarzane w trakcie naświetlania.

Kolejną zaletę nowych pochodnych sulfonowych stanowi ich działanie chroniące zdrowe tkanki przed promieniowaniem i jednocześnie działanie uczulające na promieniowanie MTDQ powstające z pochodnych sulfonowych w tkankach niedotlenionych, zwłaszcza w trakcie długotrwałego ciągłego podawania. Nowe pochodne mogą być zatem stosowane w przypadku wszystkich nowotworów, które mogą być skutecznie traktowane MTDQ. Stężenie wolnych rodników i nadtlenków, wykrywanych za pomocą elektronowego rezonansu spinowego (ESR), stopniowo rośnie aż do półokresu wzrostu nowotworu, a także przy przerzutach.

Występujące w otoczeniu substancje rakotwórcze odgrywają ważną rolę przy powstawaniu nowotworów złośliwych. Substancje rakotwórcze zawierają wolne rodniki albo stają się rakotwórcze w żywym organizmie. Należało zatem oczekiwać, że przeciwutleniacze dezaktywujące wolne rodniki posiadają właściwości antyrakotwórcze. Ponieważ reakcje rodnikowe można kontrolować za pomocą przeciwutleniaczy związki te mogą być wykorzystane jako środki lecznicze i profilaktyczne. Udowodniono to w następującym doświadczeniu. Podano toksyczną dla wątroby substancję jednocześnie o działaniu rakotwórczym. Odpowiednim związkiem był dwumetylosulfotlenek. Podano myszom śródtrzewnowo lub podskórnio 0,3 ml dwumetylosulfotlenku/mysz w roztworze wodnym. W rezultacie czego w ciągu 10 dni spośród 10 zwierząt padło 7. Równolegle podano odpowiednio śródtrzewnowo lub podskórnio 100 mg kwasu dwusulfonowego i 60 mg dwusulfonamidu w postaci roztworu lub zawiesiny w mieszaninie wody i dwumetylosulfotlenku. Nie stwierdzono ani jednego padnięcia, co oznacza 100% działanie ochronne. Mechanizm działania przeciwutleniacza u ludzi nie został całkowicie wyjaśniony, ale znane są wyniki potwierdzające ich działanie hamujące nowotwory. W obecności dużej ilości witaminy C  $\beta$ -naftyloamina nie wywołuje nowotworu pęcherza, a w tych krajach w których przeciwutleniacze są stosowane jako dodatki do pożywienia ilość pacjentów z nowotworem żołądka lub okrężnicy oraz współczynnik umieralności maleją. Odznaczające się wysoką aktywnością znane dotychczas syntetyczne przeciwutleniacze nie mogą być stosowane do celów farmaceutycznych ze względu na ich wysoką toksyczność i niekorzystne właściwości farmakokinetyczne. Rozpuszczalny w wodzie i nietoksyczny przeciwutleniacz o dużej aktywności nadaje się do celów leczniczych i profilaktycznych, jeśli podaje się go doustnie lub pozajelitowo, w przypadku wszystkich substancji rakotwórczych, albo prekursorów takich jak benzopiren, dwumetylobenzantracen, prekursorów rakotwórczych nitrozoamin itp., które wchodzi w reakcje wolnorodnikowe.

Przeciwutleniacze hamują degradację cholesterolu dzięki czemu mogą być stosowane w leczeniu miażdżycy, różnych chorób dziedzicznych, takich jak choroba Spiermeier-Vogta lub niektóre odmiany homolitycznej

anemii u noworodków, oraz marskości wątroby, czyli w tych przypadkach gdzie można wykić reakcje wolnorodnikowe lub reakcje te występują w ich patogenzie.

#### Przykład I.

240 g kwasu 2,2-dwumetylo-1,2-dwuodorochinolilo-4-metanosulfonowego rozpuszcza się w 1200 ml wody i w temperaturze 50–70°C poddaje reakcji z 51 g 30% formaldehydu. Po przereagowaniu oddestylowuje się 300–400 ml wody i dodaje do wodorotlenku wapnia. Mieszaninę reakcyjną sący się, przesąc, łączy z równomolową ilością chlorku sodu. Otrzymuje się sól sodową kwasu 6,6'-metyleno-bis-/2,2-dwumetylo-1,2-dwuodorochinolilo-4-metanosulfonowego/<sub>n</sub> (przy czym n = 1, 2 lub 3). Roztwór wodny zatęża się i krystaliczny produkt przekrystalizowuje się z wody. Średni ciężar cząsteczkowy otrzymanego produktu wynosi 709. Produkt zawiera około 25% produktów dalszej kondensacji. Chromatografię cienkowarstwową prowadzi się na żelu krzemionkowym G nakraplając 1–2 µl wodnego roztworu zawierającego produkt, stosując układ rozwijający: butanol, lodowaty kwas octowy, woda 40:10:50 w czasie 1,5 godziny, po czym suszy płytki w parach jodu.

#### Przykład II.

Wodny roztwór kwasu 2,2-dwumetylo-1,2-dwuodorochinolilo-4-metanosulfonowego poddaje się kondensacji z formaldehydem w sposób opisany w przykładzie I. Potem oddestylowuje 600–700 ml wody i wytrąca acetonem kwas 6,6'-metyleno-bis-/2,2-dwumetylo-1,2-dwuodorochinolilo-4-metanosulfonowym/<sub>n</sub> (w którym n = 1, 2 lub 3). Mieszaninę reakcyjną odwirowuje się i suszy w atmosferze bezwodnego azotu.

Produkt poddaje się reakcji z kwasem chlorosulfonowym w temperaturze 60–80°C i wylewa na wodę z lodem. Sulfochlorek wytrąca się z czterochlorkiem węgla albo chloroformem. Rozpuszczalnik oddestylowuje się a sulfochlorek poddaje reakcji z nadmiarem wodorotlenku amonu w temperaturze 100°C pod chłodnicą zwrotną, przy podwyższonym ciśnieniu. Po schłodzeniu odsąca się wytrącony produkt, a nieorganiczną sól oddziela przy użyciu benzenu lub acetonu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się kwas 6,6'-metyleno-bis-/2,2-dwumetylo-1,2-dwuodorochinolilo-4-metanosulfonowy/<sub>n</sub>, który zawiera także produkty dalszej kondensacji. Aby otrzymać produkt, w którym n = 1 należy produkt surowy krystalizować wielokrotnie z benzenu albo z mieszaniny metanol–woda korzystnie w stosunku 90:10. Ciężar cząsteczkowy:

znaleziony: 524

wyliczony: 516

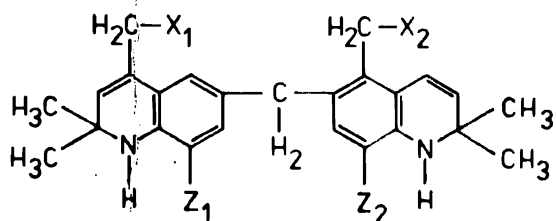
### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych soli kwasu sulfonowego z metalem alkalicznym i sulfonamidów 6,6'-metyleno bis-/2,2,4-trójmetylo-1,2-dwuodorochinoliny/ i dimerów i trimerów stanowiących produkt jej kondensacji o ogólnym wzorze 1, w którym X<sub>1</sub> i X<sub>2</sub> oznaczają atom wodoru, grupę o wzorze –SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, lub –SO<sub>3</sub>Me, w którym Me oznacza atom metalu alkalicznego, Z<sub>1</sub> i Z<sub>2</sub> niezależnie oznaczają atom wodoru, względnie grupę o wzorze 2 lub 3, w którym X'<sub>1</sub> i X'<sub>2</sub> mają znaczenie podane dla X<sub>1</sub> i X<sub>2</sub>, przy czym mogą być one takie same lub różne od X<sub>1</sub> i X<sub>2</sub> i między sobą takie same lub różne z następnym warunkiem, że co najmniej jeden z podstawników X<sub>1</sub> i X<sub>2</sub> względnie w przypadku obecności X'<sub>1</sub> i/lub X'<sub>2</sub>, co najmniej jeden z podstawników X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X'<sub>1</sub> i X'<sub>2</sub> jest zawsze różny od atomu wodoru, z n a m i e n n y t y m, że 1 mol kwasu 2,2-dwumetylo-1,2-dwuodorochinolilo-4-metanosulfonowy o wzorze 4 kondensuje się z 0,5–1,0 mola zwłaszcza 0,5–0,6 mola formaldehydu, otrzymane pochodne kwasu sulfonowego względnie chlorku kwasu sulfonowego i 6,6'-metyleno-bis-/2,2,4-trójmetylo-1,2-dwuodorochinoliny/, względnie ich dimerów albo trimerów o wzorze ogólnym 5, w którym Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> oznaczają atom wodoru albo grupę o wzorze 6 lub 7 i Z'<sub>1</sub> i Z'<sub>2</sub> niezależnie oznaczają atom wodoru względnie grupę o wzorze 2' lub 3' w którym Y'<sub>1</sub> i Y'<sub>2</sub> mają znaczenie podane dla Y<sub>1</sub> względnie Y<sub>2</sub>, przy czym są one takie same lub różne od Y<sub>1</sub> względnie Y<sub>2</sub> i są między sobą takie same lub różne z następnym warunkiem, że co najmniej jeden z podstawników Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> względnie w przypadku obecności Y'<sub>1</sub> i/lub Y'<sub>2</sub>, co najmniej jeden z podstawników Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y'<sub>1</sub>, Y'<sub>2</sub> jest zawsze różny od atomu wodoru i przeprowadza w znany sposób w odpowiednią pochodną soli kwasu sulfonowego z metalem alkalicznym względnie pochodną sulfonamidową 6,6'-metyleno-bis-/2,2,4-trójmetylo-1,2-dwuodorochinoliny/ względnie dimery lub trimery, stanowiące produkt ich kondensacji, o wzorze ogólnym 1.

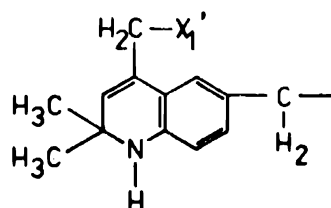
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że sól sodową wytwarza się poddając reakcji kwas mono- lub dwu-sulfonowy albo sulfochlorek z wodorotlenkiem sodowym.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że sól sodową wytwarza się poddając reakcji kwas mono- lub dwu-sulfonowy albo sulfochlorek z wodorotlenkiem wapnia lub baru, a następnie tak otrzymaną sól wapniową lub barową poddaje się reakcji z węglanem sodowym.

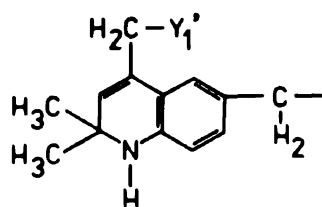
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że sulfonamid otrzymuje się poddając reakcji mono- lub dwusulfonowy kwas lub sulfochlorek z amoniakiem.



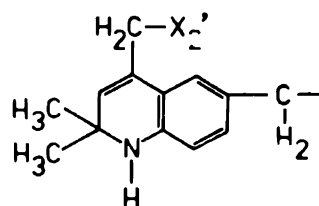
WZÓR 1



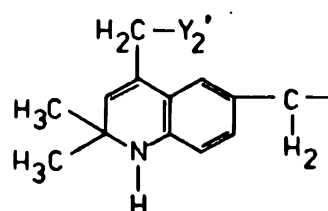
WZÓR 2



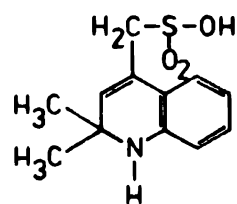
WZÓR 2'



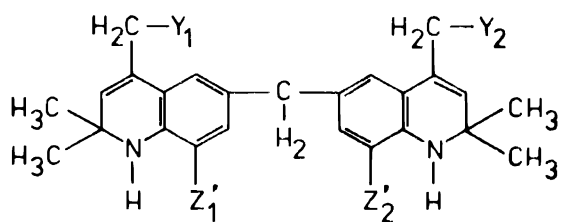
WZÓR 3



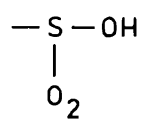
WZÓR 3'



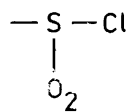
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7