

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **236837**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **426970**

(22) Data zgłoszenia: **10.09.2018**

(51) Int. Cl.  
**C07D 307/33 (2006.01)**  
**C07B 53/00 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**

(54) **trans-(4S,5R,6S)-5-(1-Bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on  
oraz sposób jego otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**23.03.2020 BUP 07/20**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**22.02.2021 WUP 04/21**

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIwersytet Przyrodniczy  
we Wrocławiu, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**WITOLD GŁADKOWSKI, Wrocław, PL**  
**ANGELIKA SYSAK, Wrocław, PL**  
**ALEKSANDRA PAWLAK, Poznań, PL**  
**ALEKSANDRA WŁOCH, Wrocław, PL**  
**BOŻENA OBMIŃSKA-MRUKOWICZ,  
Wrocław, PL**  
**HALINA KLESZCZYŃSKA, Wrocław, PL**  
**MARCELINA MAZUR, Rybnik, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Anna Kasperowicz**

**PL 236837 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest optycznie czynny *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on o wzorze 1 przedstawionym na rysunku.

Przedmiotem, wynalazku jest również sposób otrzymywania bromolaktonu o wzorze 1 z kwasu (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego.

Związek ten może znaleźć zastosowanie w farmacji jako składnik leków antynowotworowych.

Dotychczas z opisów patentów PL229558 oraz PL229559, znane były optycznie czynne jodolaktony z pierścieniem 2,5-dimetylofenylowym, wykazujące aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec linii komórkowych: białaczki ludzkiej (Jurkat), psiej białaczki B-komórkowej (GL-1), psiej osteosarkomy (D17) oraz psiego chłoniaka B-komórkowego (CLBL-1).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania na drodze syntezy chemicznej optycznie czynnego *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-onu o wzorze 1 z kwasu (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego. Istota wynalazku polega na tym, że kwas (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowy poddaje się reakcji z N-bromoimidem kwasu bursztynowego, a z otrzymanej mieszaniny bromolaktonów wydziela się metodą chromatografii kolumnowej czysty *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on oraz jego znane izomery.

Korzystnie jest, gdy reakcję bromolaktonizacji kwasu (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego prowadzi się w tetrahydrofuranie.

Korzystnie jest także, gdy reakcję bromolaktonizacji kwasu (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego prowadzi się w obecności katalitycznych ilości kwasu octowego.

Zasadniczą zaletą: wynalazku jest otrzymanie *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-onu o wzorze 1 wykazującego aktywność antyproliferacyjną *in vitro* z bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym (ee = 99%).

Wynalazek jest bliżej objaśniony w przykładzie wykonania.

P r z y k ł a d.

W kolbie okrągłodennej umieszcza się 1,19 g kwasu (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego, 1,6 g N-bromoimidu kwasu bursztynowego (NBS), 70 cm<sup>3</sup> THF i kroplę kwasu octowego. Całość miesza się na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej kontrolując przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej heksan : aceton w stosunku objętościowym 3 : 1. Po całkowitym przereagowaniu substratu całość przenosi się do rozdzielacza, rozcieńcza 30 cm<sup>3</sup> eteru dietylowego i przemywa nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub> (dwukrotnie po 20 cm<sup>3</sup>). Warstwę organiczną zubożętnia się solanką wobec papierka wskaźnikowego i osusza bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego odparowuje się rozpuszczalnik. Otrzymuje się surową mieszaninę bromolaktonów, z której metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym przy zastosowaniu jako eluentu mieszaniny heksan : aceton w stosunku objętościowym 20 : 1 wydziela się jako jeden z produktów *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on w ilości 0,174 g (11% wydajności teoretycznej). Pozostałe produkty reakcji stanowią znane izomery otrzymanego związku, tj. (4S,5S,6R)-5-*l*-bromo-4-*r*-(2',5'-dimetylofenylo)-6-*c*-metylotetrahydropiran-2-on oraz *cis*-(4S,5S,6R)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on.

Dane fizyczne i spektroskopowe otrzymanego *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-onu są następujące:

Oleista ciecz,  $R_f = 0,38$  (heksan/aceton, 3:1),  $[\alpha]_D^{20} = -3,8$  (c 1,0; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 99%).

<sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  1,69 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-7), 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5'), 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 2,54 (dd,  $J = 18,6$  i 6,6 Hz, 1H, jeden z CH<sub>2</sub>-3), 3,14 (dd,  $J = 18,6$  i 10,2 Hz, 1H, jeden z CH<sub>2</sub>-3), 3,95 (dublet dubletów dubletów,  $J = 10,2, 6,6$  i 5,4 Hz, 1H, H-4), 4,33 (kwartet dubletów,  $J = 7,2$  i 5,4 Hz, 1H, H-6), 4,67 (tryplet,  $J = 5,4$  Hz, 1H, H-5), 7,01-7,03 (m, 2H, H-4', H-6'), 7,09 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-3');

<sup>13</sup>C NMR,  $\delta$  19,45 (CH<sub>3</sub>-2'), 21,07 (CH<sub>3</sub>-5'), 23,37 (C-7), 38,41 (C-3), 38,53 (C-4), 45,29 (C-6), 86,76 (C-5), 126,45 (C-6'), 128,47 (C-4'), 130,91 (C-3'), 133,29 (C-2'), 136,11 (C-5'), 136,42 (C-1), 176,41 (C-2); IR (cm<sup>-1</sup>): 1779 (s), 1505 (w), 1151 (s), 1006 (s), 811 (m), 634 (m).

$\delta$ -Bromo- $\gamma$ -lakton z pierścieniem 2,5-dimetylofenylowym o wzorze 1 wykazuje aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec psich linii komórek nowotworowych: chłoniaka B-komórkowego (CLBL-1), białaczki B-komórkowej (GL-1 oraz CLB70) oraz kostniakomięsaka (D17). Związek ten nie indukuje hemolizy erytrocytów, nie wpływa więc destrukcyjnie na błony erytrocytów. Badania oddziaływań związku z błonami biologicznymi wykazały natomiast, że powoduje on znaczące zmiany w obszarze

główek polarnych lipidów (wzrost uogólnionej polaryzacji sondy Laurdan oraz wzrost intensywności sondy MC540) i wykazuje nieznaczny wpływ na obszar hydrofobowy błon.

Tabela 1 przedstawia wyniki testów biologicznych *in vitro* otrzymanego laktonu w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych. Testy przeprowadzono według metody opisanej w literaturze (Ferrari M., Fornasiero M.C., Isetta A.M. MTT colorimetric assay for testing macrophage cytotoxic activity *in vitro*. Journal of immunological Methods, 1990, 131, 165–172).

Tabela 1.

<i>trans</i> - $\delta$ -bromo- $\gamma$ -lakton (Wzór 1)	IC <sub>50</sub> [μg/ml] ± SEM			
	Linia CLBL-1	Linia GL-1	Linia CLB70	Linia D-17
	14,33 ± 2,53	6,97 ± 0,45	15,80 ± 0,15	34,31 ± 1,88

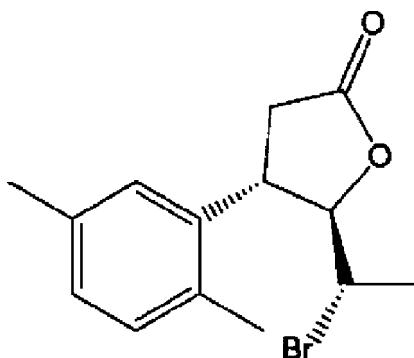
IC<sub>50</sub> – stężenie związku, przy którym żywotność komórek wynosi 50%

SEM – błąd standardowy średniej

### Zastrzeżenia patentowe

1. *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-Bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on o wzorze 1 przedstawionym na rysunku.
2. Sposób otrzymywania *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-onu, **znamienny tym**, że kwas (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowy poddaje się bromolaktonizacji otrzymując mieszaninę produktów, z której metodą chromatografii kolumnowej wydziela się *trans*-(4S,5R,6S)-5-(1-bromoetylo)-4-(2',5'-dimetylofenylo)-dihydrofuran-2-on o wzorze 1 oraz jego znane izomery.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję bromolaktonizacji kwasu (R, E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego prowadzi się w tetrahydrofuranie.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję bromolaktonizacji kwasu (R,E)-3-(2',5'-dimetylofenylo)-heks-4-enowego prowadzi się w obecności katalitycznych ilości kwasu octowego.

### Rysunek



Wzór 1