

PATENTSCHRIFT 143 765

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	143 765	(44)	10.09.80	Int. Cl. ³ 3(51)	C 07 C 31/42 C 07 C 43/10 C 07 C 69/62 C 07 C 69/78 C 07 C 143/68
(21)	AP C 07 C / 212 780	(22)	11.05.79		
(31)	CI-1826	(32)	11.05.78	(33)	HU

(71) siehe (73)

(72) Vidra, Ildikó; Institóris, László; Eckhardt, Sándor; Lapis, Károly; Jeney, András; Kopper, László, HU

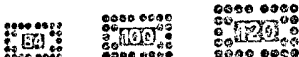
(73) Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára Rt, Budapest, HU

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Xylit-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Xylit-Derivaten. Zu diesen zählen beispielsweise das 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit und das 1,2-4,5-Dianhydro-xylit, die als cytotostatische Mittel eingesetzt werden können. Zur Herstellung der zweitgenannten Verbindung wird Varion-AD-Ionenaustauscher-Harz in Hydroxylform mit Dibromo-1,5-didesoxyxylit umgesetzt. Nach der Reaktion wird das Ionenaustauscherharz entfernt, der Rückstand eingeengt und zu einer aus Äthylacetat und Natriumcarbonat hergestellten Suspension gegeben. Zur Herstellung von beispielsweise 1,5-Dibromo-1,5-didesoxyxylit wird Xylit in Bromwasserstoffsäure gelöst und die Lösung mit Bromwasserstoffgas gesättigt. Sodann wird die Lösung in einem geschlossenen Gefäß 4 h auf 85 °C gehalten. Nach dem Abkühlen wird Natriumbicarbonat bis pH = 6 zugegeben und die ausgeschiedene Kristallmenge abfiltriert und umkristallisiert.

20 Seiten

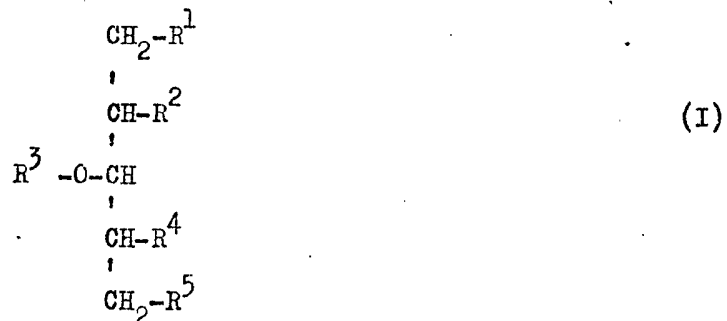


212780 -1-

Verfahren zur Herstellung von neuen XYLIT-DERIVATEN

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Xylit-Derivaten der allgemeinen Formel



worin

R^1 und R^5 für die gleichen Substituenten stehen und Halogen, Tosyloxy oder Mesyloxy bedeuten, in welchem Fall
 R^2 und R^4 für Hydroxyl stehen oder
 R^1 und R^2 sowie R^4 und R^5 zusammen eine Sauerstoffbrücke bilden und
 R^3 unabhängig von der Bedeutung von R^1 , R^2 , R^4 , R^5 für Wasserstoff, Alkanoyl oder Aralkanoyl Aroyl steht.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es ist bekannt, daß bestimmte 4 bzw. 6 Kohlenstoffatome enthaltende Zucker-Alkohol-Verbindungen cytostatische Eigenschaften besitzen (Neoplasma, 17, 15/1970/). Diese Verbindungen sind -Dihalogen- oder Dimesyloxy-Derivate, die auf Terite und Hexite zurückzuführen sind, oder Diepoxy-Derivate derselben. Diese Verbindungen sind durch die gleiche Eigenschaft charakterisiert, die Hydroxylgruppen derselben sind frei, also mit Acetalgruppen nicht blockiert (Arzneimittelforschung /Drug. Res./ 14, 668-70. /1964/ und Tetrahedron Letters, 20, 716, /1961/).

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Es wurde gefunden, daß die neuen cytostatischen Verbindungen der allgemeinen Formel I so hergestellt werden können, daß man das Xylit der allgemeinen Formel



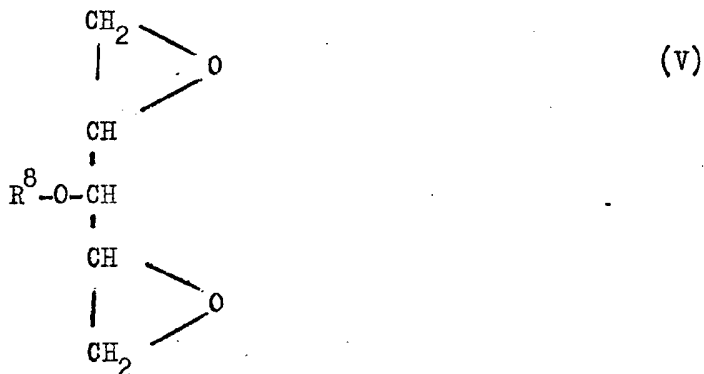
zuerst gegebenenfalls in Gegenwart von säurebindenden Mitteln mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel $\text{R}^6\text{-R}^7$ acyliert und dann die Verbindungen der allgemeinen Formel



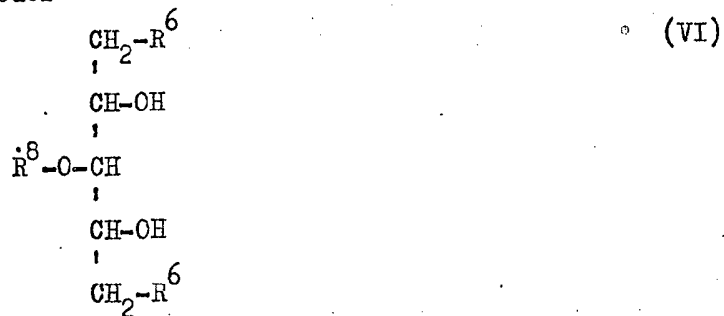
die unter den Umfang der Verbindungen der allgemeinen Formel I gehören gewünschtenfalls mit einem basischen säurebindenden Mittel behandelt und so Dianhydro-Xylit der allgemeinen Formel



erhält, welches man gewünschtenfalls mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel $\text{R}^8\text{-X}$ oder $(\text{R}^8)_2\text{O}$ acyliert und 3-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel



erhält -Dianhydro-Xylit der allgemeinen Formel IV oder 3-Acyl-Derivat der allgemeinen Formel V wird mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel $\text{R}^6\text{-R}^7$ acyliert und man erhält Verbindungen der allgemeinen Formel III oder



Die Verbindungen, die durch die allgemeinen Formeln III, IV, V und VI charakterisiert werden können, gehören alle unter den Verbindungen

der allgemeinen Formel I und bilden eine spezielle Gruppe derselben.

Xylite der allgemeinen Formel II können mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel R^6-R^7 durch mehrere Methoden umgesetzt werden. Falls als Acylierungsmittel eine Halogenwasserstoffsäure verwendet wird, so kann das Xylit mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung der Halogenwasserstoffsäure, gegebenenfalls unter Druck erhitzt werden. Falls als Acylierungsmittel der allgemeinen Formel R^6-R^7 Mesyl- oder Tosyl-Halogenide verwendet werden, so muß die Bindung der Halogenwasserstoffsäure, die während der Reaktion entsteht, durch Verwendung eines säurebindenden Mittels durchgeführt werden. Als solche Säurebindemittel können die üblichen, in der organischen Chemie oft eingesetzten Säurebindemittel in Frage kommen. Als Beispiele für Säurebindemittel seien tertiäre Amine, z.B. Pyridin, Pikolino, Trialkylamine oder Alkali Metall- und Erdalkali-Metall-Carbonate und Wasserstoff-Carbonate oder -Phosphate, Bevorzugt sind diejenigen Säurebindemittel verwendet, die bzw. ein während der Säurebindung entstehendes Salz derselben aus dem Reaktionsgemisch leicht entfernt werden kann.

Die während der ersten Stufe erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel III sind selbst als cytotostatische Mittel verwendet und können auch in andere Xylit-Derivate gemäß der Erfindung übergeführt werden. Falls man z.B. die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel III mit einem basischen Säurebindemittel behandelt, entsteht Dianhydro-Xylit der allgemeinen Formel IV.

Bei dieser Reaktion kann als basisches Säurebindemittel jede starke organische oder anorganische Base in Frage kommen. Als organische Basen können z.B. Alkali-Metall- bzw. Alkalierdmetall-Alkoholate oder organische Stickstoffbasen und als anorganische Basen Alkalimetall-Hydroxide, -Carbonate, bzw. Wasserstoffcarbonate bevorzugt verwendet werden. Die Reaktion kann auch mit Anion.Austauschern in Hydroxyl-

Form durchgeführt werden.

Dianhydro-Xylit der Formel IV, die durch die obige Reaktion hergestellt wurde, kann durch zwei Methoden weiter umgesetzt werden. Nach der ersten Verfahrensvariante wird die zur Verbindung der Formel IV führende Reaktion umgekehrt., indem man Dianhydro-Xylit der Formel IV mit einem - vorzugsweise nicht mit dem in der ersten Stufe eingesetzten - Acylierungsmittel der allgemeinen Formel R^6-R^7 unter den bei der ersten Stufe angegebenen Reaktionsumständen umsetzt. Im Fall, daß man als Acylierungsmittel Halogenwasserstoff verwendet, kann die Reaktion unter milderer Reaktionsumständen durchgeführt werden, indem man Dianhydro-Xylit der Formel IV in einer konzentrierten wässrigen Lösung eines Alkylsalzes der Halogenwasserstoffsäure löst, wonach man unter ständigem Rühren eine konzentrierte Lösung einer starken Säure, z.B. Schwefelsäure oder Perchlorsäure bei einer solchen Geschwindigkeit zur Lösung gibt, daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches beinahe neutral wird (pH = 6,5-7). Das Produkt der Reaktion ist eine Verbindung der gleichen allgemeinen Formel, wie das Produkt der ersten Stufe - also der Formel III - worin aber R^6 / vorzugsweise für verschiedene Gruppen steht, als in dem Produkt der ersten Stufe. Durch letztere Reaktion ist es möglich auch solche Verbindungen der allgemeinen Formel herzustellen, die nach der ersten Reaktionsstufe nicht in guter Ausbeute hergestellt werden konnten.

Die zweite Methode zur weiteren Umsetzung des Anhydro-Xylits der Formel IV besteht aus der Reaktion des Dianhydro-Xylits in Gegenwart eines Säurebindemittels mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel R^8-X oder $(R^8)_2O$ - worin R^8 für Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl und X für Halogen steht. - Als Produkt der Reaktion entsteht ein 3-Acyl-Derivat der allgemeinen Formel V - worin R^8 wie oben angegeben ist. Als Säurebindemittel der Reaktion können beliebige, in der organischen Chemie übliche Säurebindemittel eingesetzt werden. Die bei der ersten Re-

aktionsstufe aufgezählten Säurebindemittel sind bevorzugt. Man kann aber bei der Verwendung von Essigsäureanhydrid als Acylierungsmittel die entstehende Säure mit einem Alkalimetallacetat binden. Das Säurebindemittel hat durch Bindung der während der Reaktion entstandenen Säure das Gleichgewicht der Reaktion in die Richtung des acylierten Produktes zu verschieben, es ist also kritisch, welches Säurebindemittel gewählt wird.

Bei der Überprüfung des Dihydro-Xylits der allgemeinen Formel IV in die Verbindungen der allgemeinen Formel III unter angegebenen Umständen können auch die erhaltenen 3-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel V mit Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel R^6-R^7 acyliert werden, wodurch Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhalten werden. Die hier verwendbaren Säurebindemittel und Acylierungsmittel sind wie oben angegeben.

Das Formelblatt illustriert die Reaktionen durch welche die verschiedenen Typen der Verbindungen der allgemeinen Formel I aus Xylit der allgemeinen Formel II hergestellt werden. Es werden die charakteristischen Reagenten auch angegeben.

In der Definition von R^1 und R^5 kann Halogen beliebiges Halogen bedeuten. R^1 und R^5 stehen bevorzugt für Chlor, Brom oder Iod, besonders bevorzugt für Brom.

Unter Tosyloxy und Mesyloxy versteht man verschiedene Toluolsulfonyloxy-Gruppen, besonders p-Toluolsulfonyloxy-Gruppen, bzw. Methylsulfonyloxy-Gruppe.

Alkanoyl-Gruppen in der Bedeutung von R^3 enthalten 1-10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1-6 Kohlenstoffatome und können gerade oder verzweigt und gegebenenfalls durch ein oder mehr Halogen substituiert sein. Es

ist besonders bevorzugt, wenn R^3 Alkanoylgruppe 1-4 Kohlenstoffatome enthält und für Acetyl steht. Der Alkylteil der Aralkanoylgruppen R^3 enthält 1-10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1-6 Kohlenstoffatome. Die Kohlenstoffkette des Alkylteiles kann gerade oder verzweigt sein und ein beliebiges Kohlenstoffatom der Kette kann durch ein gegebenenfalls substituiertes, vorzugsweise unsubstituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Phenyl substituiert sein. Einer der bevorzugten Vertreter der Aralkanoylgruppen ist

-Phenylbutyrylgruppe, Aroylgruppen anstelle von R^3 sind substituiert oder unsubstituiert. Die aromatischen Gruppen können vorteilhaft 6-10 Kohlenstoffatome enthalten und als Substituenten ähnlich wie der Arylteil der Aralkanoylgruppen ein oder mehr Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl, Phenyl, Amino oder Sulfonyl tragen. Einer der bevorzugten Vertreter der Aroylgruppen R^3 ist p-Phenylbenzoyl.

Halogenatome anstelle von X, R^6 oder R^7 können Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Chlor sein.

Die pharmakologische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß der Erfindung wird durch das Beispiel des 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2,4,5-dianhydro-xylits und des 1,2,4,5-Dianhydro-xylits nachgewiesen.

a) NK/Ly ascites Tumor bei Mäusen

Die Mäuse wurden mit 10^7 Zellzahl transplantiert und auf dem ersten Tag in einer Dosis von 600 mg/kg, 300 mg/kg und 150 mg/kg intraperitoneal mit 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2,4,5-dianhydro-xylit behandelt. Die unbehandelten Tiere verreckten am 17 - 23 Tage nach der Transplantation. Bei den behandelten Tieren dagegen war am 50. Tag nach der Transplantation noch 70, 60 bzw. 30 % der Tiere am Leben (die Reihenfolge folgt der Dosisreihenfolge).

Als die Tiere am 3. Tag nach der Transplantation in einer Dosis von 700 bzw. 500 mg/kg intraperitoneal behandelt wurden war am 40. Tag nach

der Transplantation 100 bzw. 60 % der Tiere am Leben.

b) L 1210 Leukemie an Mäusen

Mäuse aus DBA/2 Stamm waren intraperitoneal mit 10^5 Zellzahl transplantiert. Die Tiere wurden am 1, 4 und 7 Tag nach der Transplantation in einer Dosis von 200 bis 400 mg/kg mit 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit intraperitoneal behandelt. Die unbehandelten Tiere verreckten zwischen den 9. und 11. Tagen nach der Transplantation. Die behandelten Tiere dagegen verendeten nur auf den 13. Tag.

c) S 180 Solid-Tumor bei Mäusen

Mäuse aus dem CFLP Stamm wurden sub cutan mit Tumor transplantiert. Am 1., 4. und 10. Tag nach der Transplantation wurden die Tiere in einer Dosis von 400 bzw. 500 mg/kg intraperitoneal mit 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit. behandelt. Die Durchschnittsüberlebenszeit der unbehandelten Tiere beträgt 23 Tage, die der behandelten Tiere dagegen beträgt 33 Tage.

d) Yoshida solid sarcoma bei Ratten

Ratten aus dem CYF Stamm wurden in einer Zellzahl von 7×10^7 sub cutan mit dem Test-Tumor behandelt. Die Tiere wurden am 5., 8. und 12. Tage nach der Transplantation in einer Dosis von 200 mg/kg intraperitoneal mit 3-(p-Pehnylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit behandelt. Die Größe des Tumors war mit der Kontrolle verglichen um 55 % kleiner. 50 % der Kontrolltiere verendeten am 20. Tage nach der Transplantation, als 80 % der behandelten Tiere noch am Leben war. 20 % der behandelten Tiere war noch am Leben am 25. Tag nach der Verendung der Kontrolltiere.

e) NK/Ly ascites Tumor an Mäusen

Die Untersuchung wurde durchgeführt wie unter a) angegeben, mit dem Unterschied, daß die Testverbindung 1,2-4,5-Dianhydro-xylit war, die in einer Dosis von 20 mg/kg verabreicht wurde. 60 % der Versuchstiere war noch am 60. Tag nach der Transplantation am Leben.

f) Toxizitätsversuche

Die intraperitoneale LD_{50} Dosis an Mäusen war im Falle von 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit 1000 mg/kg, im Falle von 1,2-4,5-Dianhydro-

xylyl 200 mg/kg. LD₁₀ Dosis der letzteren Verbindung ist 160 mg/kg.

Als es aus den Angaben der Tierversuche hervorgeht, besitzen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß der Erfindung wertvolle cytostatische Eigenschaften und können so als Wirkstoff in cytostatischen pharmazeutischen Präparaten verwendet werden. Diese pharmazeutischen Präparate enthalten außer den Wirkstoffen (oder außer dem Wirkstoff) Streckmittel, Verdünnungsmittel, Stabilisierungsmittel, geschmackverbessernde Mittel und/oder Formulierungshilfsmittel. Die pharmazeutischen Präparate z.B. Tabletten, können aber auch ohne inerte Zusatzstoffe tablettiert werden.

Bei der Herstellung der pharmazeutischen Präparate werden vorteilhaft nicht-toxische, feste, flüssige, halbflüssige oder unter Druck verflüssigte gasförmige Zusatzstoffe verwendet. Die Wirkstoffe werden durch Verwendung der Trägerstoffe in Form von Tabletten, Dragees, Granulaten, Pulvern, kapsulierten Pulvern, Salben, Cremes, Lösungen oder von Spray formuliert. Die Lösungen umfassen verschiedene Präparate die zur Injektion, Infusion, peroraler oder topikaler Verabreichung geeignet sind. Die Wirkstoffe der allgemeinen Formel I können auch in Form von Kristallampullen formuliert werden. Nötigenfalls - besonders bei Injektions- und Infusionspräparaten gibt man noch den ph-Wert oder den Osmosisdruck der zu verabreichenden Lösung beeinflussende bzw. stabilisierende Zusatzstoffe zu. Es werden für diesen Zweck verschiedene Puffer und Natriumchloridsalz verwendet.

Die Wirkstoffe gemäß der Erfindung werden 1-10 Tage lang in einer Dosierung von 1-30 mg/kg/Tag vorzugsweise in mehreren einzelnen Dosiseinheiten verabfolgt, wobei die Dosis von der Ernstheit der zu behandelnden Krankheit und von der individuellen Toleranz des Patienten abhängt.

Die Behandlung kann mit den den Wirkstoff gemäß der Erfindung enthaltenden pharmazeutischen Präparaten durchgeführt werden, man kann aber die Be-

handlung auch mit Verwendung von mehreren verschiedenen Wirkstoffen enthaltenden pharmazeutischen Präparaten kombinieren und damit ein modernes Behandlungssystem bilden.

Ausführungsbeispiele:

Die weiteren Einzelheiten der Erfindung werden mit den folgenden Beispielen illustriert ohne die Erfindung auf die Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

1,0 kg Xylit wird mit 2000 ml 65-70 %iger konzentrierten Bromwasserstoffsäure gelöst und die Lösung unter 0°C mit Bromwasserstoffgas gesättigt und in einem geschlossenen System 4 Stunden bei 85 °C gehalten. Nach Abkühlen gibt man zum Reaktionsgemisch unter Rühren Natriumcarbonat bis pH = 6, wonach die ausgeschiedene Kristallmenge filtriert und aus Aethylacetat umkristallisiert wird. Man erhält 1390 g 1,5-Dibromo-1,5-dideoxyxylit.

Schmelzpunkt: 104-106 °C, Ausbeute: 76,5 % $R_f = 0,85$ (62:62:30:23:20 gemisch von Benzol:Methanol:n-Amylalkohol:Wasser:Isopropanol).

Beispiel 2

1600 ml von Varion AD Ionenaustauscher Harz in der Hydroxylform (stark basische Aminogruppen enthaltendes Polystyrolharz hergestellt von Nitrokemia Ipartelepek, Balatonfüzfő, Ungarn), 222,4 g 1,5-Dibromo-1,5-dideoxyxylit und 1600 ml destilliertes Wasser werden 15 Minuten gerührt. Das Ionenaustauscherharz wird durch Filtrieren entfernt und mit destilliertem Wasser gewaschen. Die wäßrigen Lösungen werden unter vermindertem Druck auf 1 Liter eingeeengt und der Rückstand wird unter Rühren zu einer aus 20 Liter Aethylacetat und 2 kg Natriumcarbonat hergestellten Suspension gegeben. Aus der Aethylacetatphase wird das Wasser entfernt und das Gemisch wird zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird auf Silikagel chromatographiert. Man erhält 54 g reines 1,2-4,5-Dianhydroxylit. Xylit-epoxidge-

halt: 98-100 %, $R_f = 0,05$ (95:5 Benzol-Aethylacetat).

Beispiel 3

2 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit werden in 2 ml destilliertem Wasser gelöst und die Lösung wird unter Kühlen in 12 ml konzentrierte Bromwasserstoffsäure getropft. Nach 10 Minuten gibt man in die Lösung so viel Natriumcarbonat bis der pH den Wert 6 erreicht, das ausgeschiedene Rohprodukt wird filtriert und aus Aethylacetat umkristallisiert. Man erhält 3,5 g 1,5-Dibromo-1,5-didesoxy-xylit. Schmelzpunkt: 104-106 °C.

Beispiel 4

2 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit werden in 2 ml destilliertem Wasser gelöst und die Lösung wird unter Kühlen in 15 ml konzentrierte Iodwasserstofflösung getropft. Nach 10 Minuten wird die Lösung auf 0°C gekühlt, das ausgeschiedene Rohprodukt wird filtriert und aus Aethylacetat kristallisiert. Man erhält 3,1 g 1,5-Diiodo-1,5-didesoxy-xylit. Schmelzpunkt: 115-118 °C, $R_f = 0,865$ (Laufmittel wie im Beispiel 1).

Beispiel 5

2 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit werden in 2 ml destilliertem Wasser gelöst und die Lösung wird unter Kühlen in 10 ml konzentrierte Salzsäurelösung getropft. Nach 10 Minuten wird die Lösung im Vacuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 50 ml Aethylacetat gelöst und mit gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Aethylacetatphase wird getrocknet und im Vacuum eingengt. Man erhält 1,4 g farbenloses 1,5-Dichlor-1,5-didesoxy-xylit. $R_f = 0,805$ (Laufmittel wie in Beispiel 1 angegeben).

Beispiel 6

12 g rohes 1,2-4,5-Dianhydro-xylit (Reinheit cca. 75 %) werden in 250 ml wasserfreiem Benzol gelöst und man gibt unter Rühren 14 ml wasserfreies

Triäthylamin und unter Rühren binnen 3 Stunden bei 45 °C 21,6 g p-Phenylbenzoylchlorid zu, wonach das ausgeschiedene Produkt filtriert und mit Benzol gewaschen wird. Die Benzollösungen werden im Vacuum eingeengt. Der Syruprückstand wird auf Silikagel mit einem Benzol-Aethylacetatgemisch chromatographiert. Die 3-p(Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit enthaltenden Fraktionen werden im Vacuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Aethanol umkristallisiert. Man erhält 12,5 g reines Produkt.
Schmelzpunkt: 86-88 °C, $R_f = 0,344$ (Laufmittel wie in Beispiel 2).

Beispiel 7

1,16 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit wird in 25 ml wasserfreiem Benzol gelöst und man tropft zur Lösung unter Rühren 1,4 ml wasserfreies Triäthylamin bei 45 °C und 1,82 g β -Phenylbutyrylchlorid in 3 ml wasserfreiem Benzol zu. Das Gemisch wird 30 Minuten gerührt und das ausgeschiedene Produkt wird filtriert und mit Benzol gewaschen. Die vereinigten Benzollösungen werden im Vakuum eingeengt. Der Syruprückstand wird mit Benzol-Aethylacetatgemisch auf Silikagel chromatographiert. Die 3-(β -Phenylbutyryl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit enthaltenden Fraktionen werden zur Trockne eingeengt. Man erhält 1,4 g farbloses Öl.
 $R_f = 0,30$ (Laufmittel wie in Beispiel 2).

Beispiel 8

1,16 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit wird in 25 ml wasserfreiem Benzol gelöst und man gibt 1,4 ml wasserfreies Benzol zur Lösung. Bei 45 °C tropft man eine Lösung von 0,71 g wasserfreiem Acetylchlorid in 3 ml wasserfreiem Benzol in einer Stunde zu. Die Lösung wird 30 Minuten bei 45 °C gerührt und das Gemisch wird weiter nach Beispiel 7 aufgearbeitet. Das Produkt wird aus Aethylacetat kristallisiert. Man erhält 0,88 g 3-Acetyl-1,2-4,5-dianhydro-xylit.
Schmelzpunkt: 36-38 °C. $R_f = 0,25$ (Laufmittel wie in Beispiel 2).

Beispiel 9

0,5 g 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit wird in 1 ml Aceton gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird in 5 ml unter 0 °C gekühlte konzentrierte Bromwasserstofflösung getropft. Nach 30 Minuten wird das Gemisch mit 10 ml Wasser verdünnt und bei 0 °C 8-12 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und die Kristallmenge auf neutral gewaschen und das Produkt aus Benzol unkristallisiert. Man erhält 0,3 g 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,5-dibromo-1,5-didesoxy-xylit.

Schmelzpunkt: 122-125 °C. $R_f = 0,32$ (Laufmittel wie in Beispiel 2 angegeben).

Beispiel 10

3 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit werden in 75 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Man tropft 4,2 ml wasserfreies Triäthylamin und bei 45 °C eine Lösung von 3 ml Benzoylchlorid in 5 ml wasserfreiem Benzol zu. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 45 °C gerührt. Das Gemisch wird nach Beispiel 8 aufgearbeitet, zur Umkristallisierung verwendet man ein Gemisch von Hexan und Äthylacetat. Man erhält 3-Benzoyl-1,2-4,5-dianhydro-xylit.

Ausbeute: 2,8 g. Schmelzpunkt: 39-40 °C. $R_f = 0,28$ (Laufmittel wie im Beispiel 2).

Die dünnschichtchromatographischen Versuche wurden in jedem Fall auf "DC Fertigplatten Kieselgel" Platten von Größe 20 x 20 cm (Merck) durchgeführt. Die 1,2-4,5-Dianhydro-Derivate wurden mit einer 5 %igen methanolischen Nitrobenzyl-Pyridinlösung und dann durch Erhitzen hervorgerufen und die 1,5-Dihalogen-1,5-didesoxy-Derivate wurden dadurch hervorgerufen, daß man die Nitrobenzyl-Pyridinlösung besprühten Platten nach Erhitzen auch mit einer 50 %-igen methanolischen Triäthylaminlösung besprühte.

Beispiel 11

50 mg Kristallampulle

Wirkstoff von Teilchengröße 0,06-0,32 mm wurde unter aseptischen Umständen mit einer Dosieranlage, in Kristallampullen gefüllt. Sie werden zusammen mit einer 10 ml isotonischer Salzlösungsampulle gepackt.

Beispiel 12

250 mg Tablette

2500 mg kristalliner Wirkstoff, 450 g wasserfreie Laktose und 170 mg wasserfreie Cellulose werden einem Homogenisator mit einem Gemisch von 80 g Paraffinöl und 350 ml Isopropanol geknetet. Die Masse wird granuliert und getrocknet. Zu der trockenen Substanz gibt man 50 g Talkum, das Gemisch wird homogenisiert und in 325 mg Tabletten gepreßt. Eine Tablette enthält 250 mg Wirkstoff.

Beispiel 13

100 mg Kapsel

1000 g kristalliner Wirkstoff werden mit einem vorher gründlich vermischten Gemisch von 50 g Carbowax 6000 und 50 g Talkum homogenisiert. Das erhaltene Pulvergemisch wird mit einer Füllungsmaschine bei einer Einstellung von 110 mg Hartgelatinkapseln gefüllt.

Beispiel 14

Enterosolvens Tabletten und Kapseln

Die, nach Beispielen 12 oder 13 hergestellten Präparate werden mit einem bekannten intestinosolventen Überzug versehen.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Xylit-Derivaten der allgemeinen Formel



worin

- R^1 und R^5 gleich sind und für Halogen, Tosyloxy oder Mesyloxy stehen, in welchem Fall
 R^2 und R^4 für Hydroxyl stehen oder
 R^1 und R^2 sowie R^4 und R^5 zusammen eine Sauerstoffbrücke bilden, R^3 unabhängig von der Bedeutung von R^1 , R^2 , R^4 und R^5 für Wasserstoff oder Alkanoyl, Aralkanoyl oder Aroyl steht - gekennzeichnet dadurch, daß man ein Xylit der allgemeinen Formel

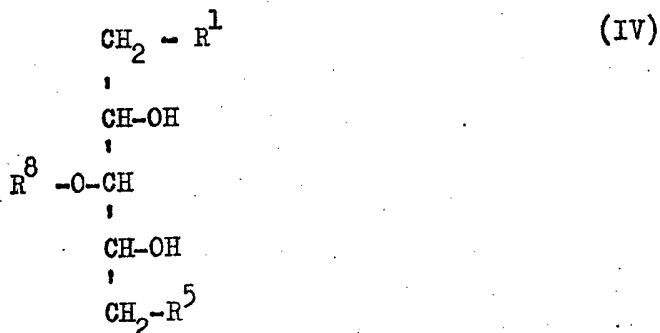


gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindemitteln mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel $\text{R}^6\text{-R}^7$ - worin R^6 für Mesyl oder Tosyl steht und in diesem Fall R^7 für Halogen steht oder Halogen bedeutet, in welchem Fall R^7 für Wasserstoff steht - umgesetzt, und erwünschtenfalls die Verbindungen der allgemeinen Formel

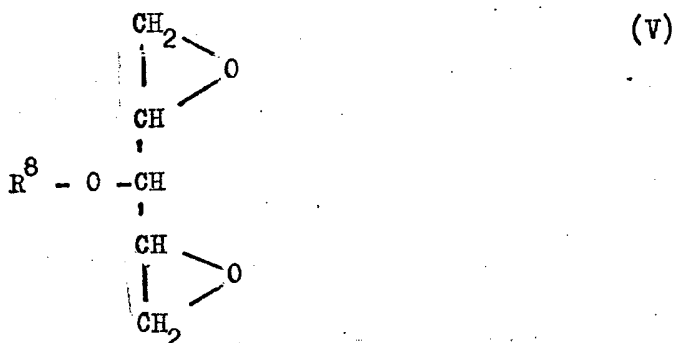


- worin R^5 und R^1 oben definiert sind - mit einem basischen Säurebindemittel

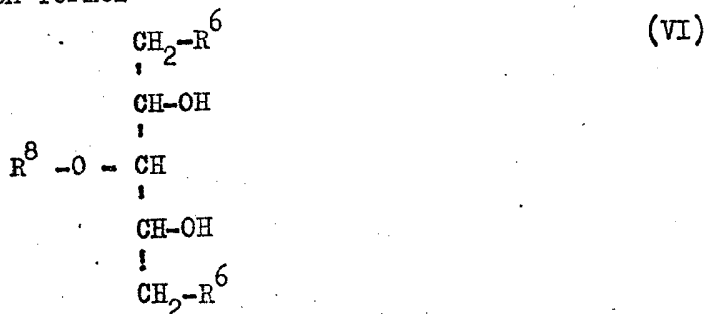
tel behandelt und gewünschtenfalls das erhaltene Dianhydro-xylyl
der allgemeinen Formel



in Gegenwart eines Säurebindemittel mit einem Acylierungsmittel der
allgemeinen Formel $\text{R}^8 - \text{X}$ oder $(\text{R}^8)_2\text{O}$ - worin R^8 Alkanoyl, Aralkanoyl
oder Aroyl und X Halogen bedeutet - acyliert und gewünschtenfalls das
erhaltene 3-Acyl-Derivat der allgemeinen Formel



- worin R^8 wie oben angegeben ist - gegebenenfalls in Gegenwart von
Säurebindemitteln mit Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel $\text{R}^6 - \text{R}^7$
- worin R^6 und R^7 wie oben definiert sind - umgesetzt und so Verbindun-
gen der allgemeinen Formel



erhält oder gewünschtenfalls das erhaltene Dianhydro-xylyl der allge-
meinen Formel IV, gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindemitteln,

mit Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel $R^6 - R^7$ umgesetzt und so Verbindungen der allgemeinen Formel III erhält.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III, die unter den Umfang der Verbindungen der allgemeinen Formel I fallen, ein Xylit der allgemeinen Formel II mit Halogenwasserstoffsäure umsetzt.

3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch daß man die Reaktion in einer wässrigen konzentrierten Lösung der Halogenwasserstoffsäure unter Erhitzen vorzugsweise bei einer Temperatur von ca. 85°C durchführt.

4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung von 1,2-4,5-Dianhydroxylit Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin R^6 wie in Punkt 1 definiert ist, mit einem basischen Säurebindemittel behandelt.

5. Verfahren nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin R^6 wie oben definiert ist - mit Anionenaustauschern in Hydroxylform behandelt.

6. Verfahren nach einem der Punkte 2 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung von Verbindungen 1,5-Dibromo-1,5-didesoxy-xylit, 1,5-Diiodo-1,5didesoxy-xylit und 1,5-Dichloro-1,5-didesoxy-xylit, 1,2-4,5-Dianhydroxylit der Formel IV mit einer wässrigen Bromwasserstofflösung oder mit wässriger Iodwasserstofflösung oder wässriger Salzsäurelösung umsetzt.

7. Verfahren nach einem der Punkte 2 bis 6, gekennzeichnet -

n e t d a d u r c h, daß man zur Herstellung der 3-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel V, 1,2-4,5-Dianhydro-xylit der Formel IV in Gegenwart eines Säurebindemittels mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel R^8-X oder $(R^8)_2O$ - worin R^8 und X wie oben definiert sind - umsetzt.

8. Verfahren nach Punkt 7, g e k e n n z e i c h n e t d a - d u r c h, daß man die Reaktion unter Verwendung von Trialkylaminen vorzugsweise tri-(nieder)-Alkylaminen als Säurebindemittel umsetzt.

9. Verfahren nach Punkt 7 oder 8, g e k e n n z e i c h n e t d a d u r c h, daß man zur Herstellung von 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit, 3-(β -Phenylbutyryl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit oder 3-Acetyl-1,2-4,5-dianhydro-xylit, 1,2-4,5-Dianhydro-xylit der Formel IV in Gegenwart eines Säurebindemittels mit p-Phenylbenzoylchlorid, 5-Phenylbutyrylchlorid oder Acetylchlorid umsetzt.

10. Verfahren nach einem der Punkte 2 bis 9, g e k e n n z e i c h n e t d a d u r c h, daß man zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel VI - worin R^6 und R^7 wie oben definiert sind - 3-Acyl-derivat der allgemeinen Formel V - worin R^8 wie oben angegeben ist - gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel R^6-R^7 - worin R^6 und R^7 wie oben definiert sind - umsetzt.

11. Verfahren nach Punkt 10, g e k e n n z e i c h n e t d a d u r c h, daß man zur Herstellung von 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,5-dibromo-1,5-dideoxy-xylit. das erhaltene 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit mit Bromwasserstofflösung umsetzt.

12. Verfahren nach Punkt 7 oder 8, g e k e n n z e i c h n e t d a - d u r c h, daß man zur Herstellung von 3-Benzoyl-1,2-4,5-dianhydro-xylit, ein 1,2-4,5-Dianhydro-xylit der Formel IV in Gegenwart eines Säurebindemittels mit Benzylchlorid umsetzt.

Hierzu 1 Seite Formeln

