

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56520

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 19.IX.1966 (P 116 525)

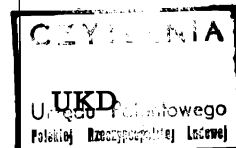
Pierwszeństwo: 21.IX.1965 Szwajcaria

Opublikowano: 20.XII.1968

Kl. 12q, 25

MKP C 07 d

91/00



Współtwórcy wynalazku: dr Albert von Wartburg, Max Kuhn, dr Camilla Keller, dr Jany Renz

Właściciel patentu: SANDOZ A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 4'-demetylo-epipodofilotoksyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 4'-demetylo-epipodofilotoksyny o wzorze 1, polegającego na tym, że podofilotoksynę poddaje się reakcji z bromowodorem lub chlorowodorem, powstały halogenek epipodofilotoksyny o wzorze ogólnym 2, w którym Hal oznacza chlor lub brom, zadaje się bromowodorem i następnie hydrolizuje otrzymany bromek 4'-demetylo-epipodofilotoksyny o wzorze 3.

Dotychczas niemożliwe było selektywne rozszczepienie wiązania eterowego w położeniu 4' -epipodofilotoksyny lub podofilotoksyny. Było więc rzeczą zaskakującą i trudną do przewidzenia, że selektywne odszczepianie grupy eterowej w położeniu 4' może być przeprowadzone u bardzo wrażliwych na działanie chlorowodoru halogenków epipodofilotoksyny o wzorze ogólnym 2 przez traktowanie bromowodorem. Tym samym okazało się możliwym przejście prostym sposobem z łatwo dostępnej podofilotoksyny do 4'-demetylo-epipodofilotoksyny.

Według wynalazku podofilotoksynę zadaje się gazowym bromowodorem lub gazowym chlorowodorem w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład chlorku etylenu, chloroformie lub chlorku metylenu, zawierającym nieco eteru, w temperaturze -20° — + 40°, korzystnie w 0°. Tak otrzymany roztwór halogenku epipodofilotoksyny zadaje się ponownie gazowym bromowodorem w wyżej podanych warunkach. Opisany sposób przeprowadza się najlepiej w jednym naczyniu, w którym przy wyjściu od podofilotoksyny przez reakcję z bromowodorem

2

otrzymuje się bezpośrednio bromek 4'-demetylo-epipodofilotoksyny.

Bromek 4'-demetylo-epipodofilotoksyny po wymyciu wodą nadmiaru bromowodoru może być następnie oczyszczony przez osuszenie fazy organicznej, odparowanie jej w próżni z kolejną krystalizacją z obojętnego rozpuszczalnika jak aceton, mieszanina aceton-eter, mieszanina aceton-węglowodór lub chlorowcowęglowodór.

Następnie czysty bromek 4'-demetylo-epipodofilotoksyny rozpuszcza się w mieszaninie wody i mieszającego się z wodą organicznego rozpuszczalnika, który nie wchodzi w reakcję z bromkiem 4'-demetylo-epipodofilotoksyny, na przykład acetonu, i hydrolizuje w temperaturze reakcji 20 — 80° w obecności akceptora protonów. Jako akceptory protonów stosuje się sole słabych kwasów, których roztwory wodne mają odczyn obojętny lub tak słabo alkaliczny, że nie następuje epimeryzacja pierścienia laktonowego przy atomie węgla w położeniu 3 i których anion nie wchodzi w niepożądaną reakcję wymiany z atomem bromu, na przykład węglan barowy lub węglan wapniowy.

4'-demetylo-epipodofilotoksyna można w znany sposób wyodrębnić i następnie oczyszczać, na przykład przez krystalizację lub chromatografię.

4'-demetylo-epipodofilotoksyna jest w temperaturze pokojowej związkiem stałym, krystalicznym. Służy ona jako produkt pośredni do syntezy terapeutycznie wysoko aktywnych środków cytostatycznych

nych typu lignanu. 4' -demetylo-epipodofilotoksyna wywiera również sama selektywne działanie hamujące procesy podziału jądra komórkowego i może być z pożytkiem stosowana w tych przypadkach, w których z lekarskich czy innych powodów ma być zwolniony lub powstrzymany podział lub rozmnażanie komórek. W odróżnieniu od dotychczas znanych pochodnych podofiliny wymieniony związek odznacza się szczególnie brakiem cytotoksycznego działania i objawów ubocznych jak nudności, wymioty i biegunka.

Nowy związek może być stosowany jako lek lub w odpowiednich postaciach leku do użytku dojelitowego lub pozajelitowego. Celem otrzymania odpowiednich postaci leku, miesza się go z organicznymi lub nieorganicznymi, farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Jako środki pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itp.; do syropów: roztwór cukru trzcinowego, cukru inwertowanego, glukozy itp.; do preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itp.; do czopków: naturalne lub utwardzone oleje, woski itp.

Poza tym preparaty mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczenie, słodzące, barwiące, aromatyczne i td.

W następujących przykładach, które objaśniają wykonanie sposobu według wynalazku, nie ograniczają jednak jego zakresu, wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i rozkładu oznaczone są w bloku Koflera.

Przykład: 4' -demetylo-epipodofilotoksyna

a) bromek 4'-demetylo-epipodofilotoksyny

25 g podofilotoksyny rozpuszcza się w 200 ml chloru etylenu i roztwór nasycą gazowym bromowodorem w temperaturze 0°. Po 15 minutach przemycia się 200 ml wody, suszy organiczną fazę nad siarczanem sodowym, sączy i przemycia siarczan sodowy 50 ml chloru etylenu. Otrzymany roztwór bromku epipodofilotoksyny zadaje się 25 ml eteru i po ochłodzeniu do temperatury 0° nasycą gazowym bromowodorem. Pozostawia się do przereagowania w temperaturze 0° i nasycą ponownie bromowodorem po 3, 5, 20 i 25 godzinach. Po 28 godzinach przemycia się trzy razy po 400 ml wody i po wysuszeniu fazy organicznej siarczanem sodowym odparowuje w próżni. Słabo czerwona pozostałość krystalizuje przy zalewaniu 40 ml ciepłego acetonu. Celem dalszego oczyszczenia można jeszcze raz krystalizować z acetonu, przy czym otrzymuje się bromek 4' -demetylo-epipodofilotoksyny o temperaturze topnienia 180—190°, $[\alpha]_D^{21} = +16,3^\circ$ ($c = 0,612$ w chloroformie) i $+15,0^\circ$ ($c = 0,632$ w acetonie). Związek topnieje z rozkładem.

b) bromek 4'-demetylo-epipodofilotoksyny

220 g czystej podofilotoksyny zawiesza się

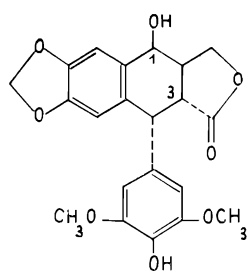
w mieszaninie 2000 ml chloru etylenu i 200 ml eteru. W przeciągu 4 godzin wprowadza się do zawiesiny w temperaturze 0° 550 g gazowego bromowodoru, przy czym powstaje klarowny roztwór. Roztwór ten pozostawia się przez 23 godziny w temperaturze -5° i odparowuje następnie w próżni w 25—30° temperatury łaźni. Pozostałość zadaje się 100 ml gorącego acetonu i odparowuje w próżni. Następnie zadaje się 300 ml wrzącej mieszaniny aceton-ligroina (3:2), miesza podczas ogrzewania na łaźni parowej aż do uzyskania mialkiego proszku i pozostawia w temperaturze 8° do krystalizacji. Po odsączeniu osadu pod próżnią przemycia się 300 ml mieszaniny aceton-pentan (2:1) i suszy w próżni. Surowy produkt zawiera po chromatografii cienkowarstwowej jeszcze polarne składniki, zawiesza się go więc w 1200 ml gorącego acetonu (bez całkowitego rozpuszczenia), roztwór zagęszcza w próżni do około 300 — 400 ml i pozostawia do krystalizacji w temperaturze 8°. Po odsączeniu osadu pod próżnią, przemyciu 150 ml mieszaniny aceton-pentan (2:1) i wysuszeniu w próżni w temperaturze 50° otrzymuje się bromek 4' -demetylo-epipodofilotoksyny, który po chromatografii cienkowarstwowej nie wykazuje już produktów ubocznych.

c) 4'-demetylo-epipodofilotoksyna

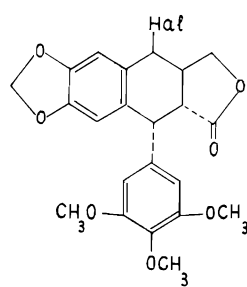
Do zawiesiny 2 g węglanu barowego w 50 ml mieszaniny aceton-woda (1:1) dodaje się 2,3 g bromku 4' -demetylo-epipodofilotoksyny i miesza przez godzinę w temperaturze 40°. Następnie odsącza się nadmiar węglanu barowego, przemycia acetonem i uwalnia przesącz od acetonu w próżni w temperaturze 60°. Wytrącony surowy produkt przeprowadza się do chloroformu z dodatkiem 5% acetonu, przemycia wodą i odparowuje organiczny rozpuszczalnik w próżni po osuszeniu nad siarczanem sodowym. Krystalizacja pozostałości z chloroformu i z metanolu lub etanolu daje czystą 4' -demetylo-epipodofilotoksynę o temperaturze topnienia 228 — 230°, $[\alpha]_D^{20} = -69,8^\circ$ ($c = 0,630$ w chloroformie).

Zastrzeżenia patentowe

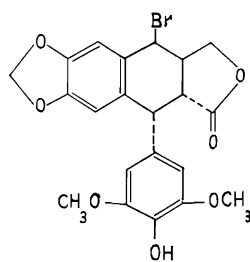
1. Sposób wytwarzania 4' -demetylo-epipodofilotoksyny o wzorze 1, **znamienny tym**, że podofilotoksynę poddaje się reakcji z bromowodorem lub chlorowodorem, powstały halogenek epipodofilotoksyny o wzorze ogólnym 2, w którym Hal oznacza chlor lub brom, traktuje się bromowodorem i otrzymany bromek 4' -demetylo-epipodofilotoksyny o wzorze 3 hydrolizuje się.
2. Sposób według zastrz. 1. **znamienny tym**, że bromek 4' -demetylo-epipodofilotoksyny o wzorze 3 hydrolizuje się w mieszaninie wody i mieszczonego się z wodą rozpuszczalnika organicznego w obecności akceptora protonów.
3. Sposób według zastrz. 1, 2 **znamienny tym**, że jako akceptor protonów stosuje się węglan barowy lub węglan wapniowy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3