



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

196 526

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavná priorita
(22) Prihlásené 09 04 74
(21) PV 2542-74

(51) Int. Cl. C 07 H 3/02

(40) Zverejnené 31 07 79
(45) Vydané 01 4 82

(75)

Autor vynálezu

LINEK KAZIMÍR, ing., CSc., FUSKA JÁN, ing., CSc.,
SANDTNEROVÁ ROZÁLIA, prom. chem. a KOVÁČIK VLADIMÍR, ing., CSc., BRATISLAVA

(54)

Príprava derivátov sacharidov s protinádorovými účinkami

1

Vynález sa týka spôsobu prípravy niektorých acetylovaných hydrazónov sacharidov ako potenciálnych kancerostatík.

Acetylované hydrazóny sacharidov majú protinádorové účinky /K, Linek, J. Fuska, R. Sandtnerová, M. Kulhánek, A.O 163 115/, hydrazín sulfát sa začal používať ako kancerostatikum v humánnej terapii /Chemical and Engineerings News, October 29. 1973/.

Tento vynález sa týka prípravy nových derivátov sacharidov s protinádorovými účinkami a to tri-O-acetyl-D-treóza/2,5-dichlórfenyl/hydrazónu /I/, tri-O-acetyl-L-glycero-tetrulóza/2-nitrofenyl/hydrazónu /II/, tetra-O-acetyl-D-erytro-pentulóza/2-nitrofenyl/hydrazónu /III/ a tetra-O-acetyl-erytro-3-pentulóza/2,5-dichlórfenyl/hydrazónu, ktorá sa vyznačuje tým, že príslušný hydrazón sacharidu sa acetyluje acetanhydridom za katalytického účinku pyridínu pri teplote 0°C.

Potenciálne protinádorové účinky nami pripravených látok I až IV sa hodnotili v pokusoch in vitro na bunky EAC. Účinok látok sa hodnotil na základe inhibície inkorporácie ¹⁴C prekursorov syntézy nukleínových kyselín do bunčných frakcií EAC nerozpustných v ľadovej trichlóroctovej kyseline, metódou, ktorú popísali J.Fuska a spol. /Neoplasma, 18/ 1971/631/. Všetky uvedené látky sú účinné a význačne inhibujú syntézu nukleínových kyselín/ Tabuľka 1/,

198 528

Tabuľka 1

Por. č.	Názov látky	% inhibície inkorporácie ^{14}C prekurzorov do buniek EAC adenín
/I/	Tri-O-acetyl-D-treóza/2,5-dichlórdifenyl/ hydrazón	91,3
/II/	Tri-O-acetyl-L-glycero-tetrulóza /2-nitrofenyl/hydrazón	86,4
/III/	Tetra-O-acetyl-D-erytro-pentulóza /2-nitrofenyl/hydrazón	87,7
/IV/	Tetra-O-acetyl-erytro-3-pentulóza /2,5-dichlórfenyl/hydrazón	78,1

Príklad 1

D-Treóza/2,5-dichlórfenyl/hydrazón /1g/ sa pridal do zmesi acetanhydridu /1,8ml/ a pyridínu /3,6 ml/ ochladenej na 0 °C. Táto teplota reakčnej zmesi sa udržiavala počas 2 hodín za občasného miešania; reakčná zmes potom stála v chladničke 16 hodín /3 °C/. Reakčná zmes sa spracovala tým spôsobom, že acetanhydridu a pyridínu sa oddestilovala za vákua pri 30 °C a pridal sa etanol /30 ml/, ktorý sa oddestiloval za tých istých podmienok. Vzniklý sirup sa delil na stĺpci /60 x 3 cm/ silikagelu/Silikagel L; 40 - 100/ za použitia rozpúšťadlovej sústavy benzén-octan etylnatý /9:1/. Čistota jednotlivých frakcií sa kontrolovala tenkovrstvovou chromatografiou /Silikagel LS; 5-40/ za použitia tej istej rozpúšťadlovej sústavy a detekcia sa uskutočnila postrekom platničiek 5 % kyselinou v etanole a zahrievaním. Získal sa chromatograficky čistý tri-O-acetyl-D-treóza/2,5-dichlórfenyl/hydrazón/1.06 g; 73,0 %/ vo forme sirupu; $[\alpha]_D^{25}$ - 33,2 °/c 0,5 , octan etylnatý/.

Príklad 2

L-Glycero-tetrulóza /2-nitrofenyl/hydrazón /1 g/ sa acetyloval zmesou acetanhydridu /2 ml/ a pyridínu /4 ml/ podobne ako v príklade 1; reakčná zmes sa spracovala tiež tým istým spôsobom. Vzniklý sirup sa delil na stĺpci silikagelu v rozpúšťadlovej sústave benzén-octan etylnatý /9:1/ podobne ako v príklade 1. Získal sa chromatograficky čistý tri-O-acetyl-L-glycero-tetrulóza/2-nitrofenyl/hydrazón /1,15 g; 76,9 %/ vo forme sirupu $[\alpha]_D^{25}$ -104 °/c 0,5, octan etylnatý/.

Príklad 3

D-erytro-pentulóza /2-nitrofenyl/hydrazón /1 g/ sa acetyloval zmesou acetanhydridu /2,4 ml/ a pyridínu /4,8 ml/ a spracoval podobne ako v príklade 1. Vzniklý sirup sa delil na stĺpci silikagelu v rozpúšťadlovej sústave benzén-octan etylnatý /7:3/. Získal sa chromatograficky čistý tetra-O-acetyl-D-erytro-pentulóza /2-nitrofenyl/hydrazón,

ktorý vykryštalizoval nad P_2O_5 vo vákuovom exsikátore /1,25 g; 78,6 %/. Po dvojnásobnej kryštalizácii z etanolu látka mala b.t. 67 až 69 °C; $[\alpha]_D^{25} + 72$ °/c 0,5, octan etylnatý/.

Príklad 4.

Erytro-3-pentulóza /2,5-dichlórfenyl/hydrazón /1 g/ sa acetyloval zmesou acetanhydridu /2,3 ml/ a pyridínu /4,6 ml/ ako v príklade 1. Po oddestilovaní acetylačnej zmesi sa pridal etanol, z ktorého vykryštalizoval príslušný acetylderivát /1,16 g; 75,1 %/. Po dvojnásobnej kryštalizácii z etanolu mala látka b.t. 97 až 99 °C.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Príprava derivátov sacharidov s protinádorovými účinkami, vyznačujúca sa tým, že príslušný hydrazón sacharidu sa acetyluje acetanhydridom za katalytického účinku pyridínu pri teplote 0 °C za vzniku tri-O-acetyl-D-treóza /2,5-dichlór-fenyl/hydrazónu, tri-O-acetyl-L-glycero.tetrulóza /2-nitrofenyl/hydrazónu, tetra-O-acetyl-D-erytro-pentulóza /2-nitrofenyl/hydrazónu a tetra-O-acetyl-erytro-3-pentulóza /2,5-dichlórfenyl/hydrazónu.