

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

81008

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 11.09.1970 (P. 143144)

Pierwszeństwo: 12.09.1969 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

Kl. 12o,5/04
12q, 25

MKP C07c 31/34
C07d 15/12

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: László Institoris, Imre Heresel, Sándor Zaka, János Tóth

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek Gyára RT,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych D-sorbitu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych D-sorbitu.

Ze związków sorbitu, podstawionych dwoma atomami chlorowca w położeniu 1,6 znane są jedynie pochodne metylenowe, etylenowe, benzylidenowe i dalej acetylowe i benzoilowe.

Znanymi sposobami przez reakcję 2,4,3,5-dwubenzylideno-D-sorbitu z chlorkiem tionylu (J. Chem. Soc. 237 (1948) lub przez reakcję 1,4-3,6-dwuanhydro-D-sorbitu z kwasem solnym względnie z kwasem bromowodorowym pod ciśnieniem, lub przez traktowanie powyższego związku pięciobromkiem fosforu (J. Am. Chem. Soc. 1933 (1948) wytwarza się mieszaninę syropową, zawierającą związki pochodnych 1,6-dwuchlorowych lub 1,6-dwubromowych. Z tej mieszaniny nie można wyodrębnić 1,6-dwuchlorowcopochodnej sorbitu, lecz jedynie jego pochodną benzylidenową lub metylenową. Z tych pochodnych benzylidenowych lub metylenowych nie można wytworzyć w postaci krystalicznej 1,6-dwuchlorowco-D-sorbitu zawierającego wolne grupy hydroksylowe. W podobny sposób z 1,6-dwu(metylosulfonylo)-2,4,3,5-dwubenzalo-D-sorbitu można utworzyć jedynie odpowiednią pochodną dwujodo-dwubenzylidenową lub dwumetylenową, z którego to związku nie udało się również otrzymywanie 1,6-dwujodo-D-sorbitu (J. Am. Chem. Soc. 66, 1898, 1901 (1944)).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych D-sorbitu o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a A oznacza bezpośrednie wiązanie lub grupę o wzorze 2, polegający na tym, że 1,2-5,6-dwuanhydro-3,4-0-izopropylideno-D-sorbit o wzorze 3 poddaje się reakcji z nieorganicznym halogenkiem, korzystnie halogenkiem metalu alkalicznego, w środowisku wodno-organicznym, po czym ewentualnie związek o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2 przeprowadza się za pomocą kwasu chlorowcowodorowego w środowisku bezwodnym, w związek o wzorze 1, w którym A oznacza bezpośrednie wiązanie.

Podstawą wynalazku jest stwierdzenie, że pierścienie oksyranowe 1,2-5,6-dwuanhydro-3,4-0-izopropylideno-D-sorbitu można w reakcji z nieorganicznymi haloidkami przeprowadzić w pozycji 1,6 w układ C-chlorowiec bez odszczepiania grupy izopropylowej w pozycji 3,4.

Korzystnie można postępować w ten sposób, że chlorowcowanie przeprowadza się w uwodnionym rozpuszczalniku organicznym, przy wartości pH około 7. Przekształcenia można z korzyścią dokonać w uwodnionym alkoholu alifatycznym, np. w metanolu.

Grupę ochronną określoną wzorem 2 usuwa się w środowisku bezwodnym w temperaturze pokojowej za pomocą kwasu takiego, jak kwas chlorowcowodorowy, np. bromowodorowy.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można stosować w leczeniu guzów. Preparaty zawierają obok składnika czynnego, otrzymanego sposobem według wynalazku, zwykłe nośniki farmaceutyczne. Sporządzanie preparatów przeprowadza się zwykle stosowanymi w przemyśle farmaceutycznym metodami, po dodaniu nośników, środków poślizgowych i wypełniaczy. Składnik czynny można stosować w postaci tabletek, mieszanin proszków, drażetek, roztworów, zawiesin, zastrzyków itd.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. Do zawiesiny reakcyjnej, składającej się z 18,0 g (0,097 mola) 1,2-5,6-dwu-anhydro-3,4-0-izopropylideno-D-sorbitu, rozpuszczonego w 36 ml metanolu i roztworu 45,36 g (0,38 mola) bromku potasowego w 180 ml wody wprowadza się kroplami 28,62 g uwodnionego bromowodoru przy stałym pH równym 7. W czasie tej reakcji, przebiegającej w temperaturze pokojowej, zaczyna się wydzielanie kryształów, które odsąca się. Otrzymuje się 18,2 g 1,6-dwubromo-1,6-dwudezoksy-3,4-0-izopropylideno-D-sorbitu. Temperatura topnienia, po przekrystalizowaniu z chloroformu, wynosi 74–75°C.

$$(\alpha)_D^{20} + 26,5^\circ \text{ (C 1,0 MeOH)} \\ + 11,5^\circ \text{ (C 1,0 CHCl}_3\text{)}$$

Z wodnego ługu macierzystego można otrzymać dalszą ilość produktu przez ekstrakcję, z następującym po tym suszeniem i odparowaniem ekstraktu. Wydajność całkowita: 25,4 g.

Powyższą metodą i z powyższymi stosunkami molowymi można wytworzyć 1,6-dwuchloro-względnie 1,6-dwujodo-1,6-dwudezoksy-3,4-0-izopropylideno-D-sorbit z taką samą wydajnością, stosując odpowiednie halogenki alkaliczne.

a) 1,6-dwuchloro-1,6-dwudezoksy-3,4-0-izopropylideno-D-sorbit; temperatura topnienia 74–74,5°C

$$(\alpha)_D^{20} + 32,5^\circ \text{ (C 1,0 MeOH)} \\ + 14,5^\circ \text{ (C 1,0 CHCl}_3\text{)}$$

b) 1,6-dwujodo-1,6-dwudezoksy-3,4-0-izopropylideno-D-sorbit; temperatura topnienia 72–73°C

$$(\alpha)_D^{20} + 29^\circ \text{ (C 1,0 MeOH)} \\ + 10,5^\circ \text{ (C 1,0 CHCl}_3\text{)}$$

Przykład II. Do roztworu 4,0 g (0,0115 mola) 1,6-dwubromo-1,6-dwudezoksy-3,4-0-izopropylideno-D-sorbitu, otrzymanego jak w przykładzie I, w 20 ml metanolu dodaje się 0,001 mola bromowodoru w roztworze metanolowym. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 48 godzin, a następnie zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany syrop (4,1 g) rozpuszcza się w octanie etylu, przemycia zimnym rozcieńczonym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, a następnie wodą do reakcji obojętnej i suszy nad wyprażonym siarczanem sodowym. Octan etylu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 10 ml eteru w celu wykrywania. Otrzymuje się 2,2 g 1,6-dwubromo-1,6-dwudezoksy-D-sorbitu; temperatura topnienia 95–96°C, pochodna 2,4-3,5-dwu-0-benzylidenowa; temperatura topnienia 226–227°C

$$(\alpha)_D^{18} 15,1^\circ \text{ (C 1,325 CHCl}_3\text{)} \\ \text{(JCS 2201, 1948)}$$

W powyższy sposób można z taką samą wydajnością otrzymać 1,6-dwuchloro-, lub 1,6-dwujodo-1,6-dwudezoksy-D-sorbit z odpowiednich pochodnych 1,6-dwuchlorowco-1,6-dwudezoksy-3,4-0-izopropylideno-D-sorbitu, stosując identyczne stosunki molowe

a) 1,6-dwuchloro-1,6-dwudezoksy-D-sorbit – syrop pochodna –2,4-3,5-dwu-0-metylenowa [JCS 237 (1948)]; temperatura topnienia 116–117°C, pochodna –dwu-0-benzylidenowa; temperatura topnienia 223–224°C

$$(\alpha)_D -16,4^\circ \text{ (C 0,73 CHCl}_3\text{)}$$

b) 1,6-dwujodo-1,6-dwudezoksy-D-sorbit; temperatura topnienia 110–112°C, pochodna –2,4-3,5-dwu-0-metylenowa; temperatura topnienia 151–152°C (JACS 66, 1898, 1944)

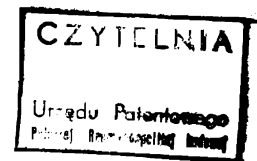
$$(\alpha)_D + 17^\circ \text{ (C 1,23 CHCl}_3\text{)}$$

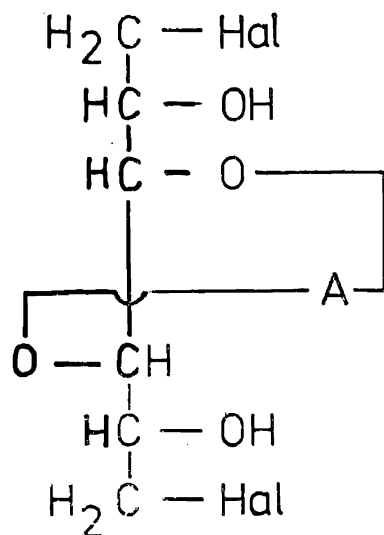
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych D-sorbitu o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a A oznacza bezpośrednie wiązanie lub grupę o wzorze 2, z n a m i e n n y t y m, że 1,2-5,6-dwu-anhydro-3,4-0-izopropylideno-D-sorbit o wzorze 3 poddaje się reakcji z nieorganicznym halogenkiem, korzystnie halogenkiem metalu alkalicznego, w środowisku wodno-organicznym, po czym ewentualnie związek o wzorze 1,

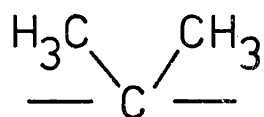
w którym A oznacza grupę o wzorze 2 przeprowadza się za pomocą kwasu chlorowcowodorowego w środowisku bezwodnym w związek o wzorze 1, w którym A oznacza bezpośrednie wiązanie.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję w wodno-organicznym środowisku prowadzi się przy wartości pH około 7.

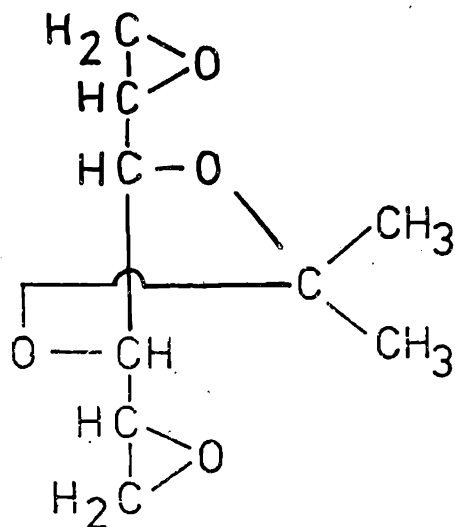




Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

