



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 69/003  
C 07 D 303/16  
A 61 K 31/215  
A 61 K 31/335

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

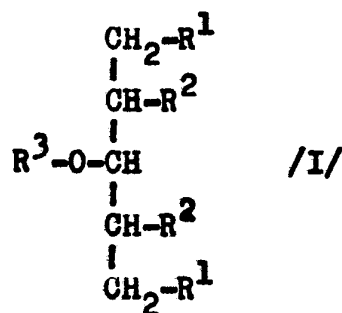
⑪

641 437

<p>⑲ Gesuchsnummer: 4389/79</p>	<p>⑲ Inhaber: Chinoin Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek Gyara RT, Budapest IV (HU)</p>
<p>⑳ Anmeldungsdatum: 10.05.1979</p>	
<p>㉑ Priorität(en): 11.05.1978 HU CI 1826</p>	<p>㉑ Erfinder: Ildiko Vidra-Sandor, Budapest (HU) Laszlo Institoris, Budapest (HU) Sandor Eckhardt, Budapest (HU) Karoly Lapis, Budapest (HU) Andras Jeney, Budapest (HU) Laszlo Kopper, Budapest (HU)</p>
<p>㉒ Patent erteilt: 29.02.1984</p>	
<p>㉓ Patentschrift veröffentlicht: 29.02.1984</p>	<p>㉓ Vertreter: Kirker &amp; Cie SA, Genève</p>

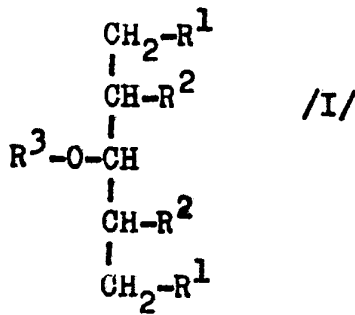
⑤④ Cytostatisch-wirkende Xylit-derivate.

⑤⑦ Xylitderivate der Formel I, deren Symbole in Anspruch 1 definiert sind, haben cytotostatische Eigenschaften. Man stellt sie her, indem man Dianhydroxylit acyliert und dann gegebenenfalls mit einem Halogenwasserstoff umsetzt.



## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

die zwei Substituenten  $\text{R}^1$  gleich sind und für Halogen stehen, und in diesem Fall die zwei Substituenten  $\text{R}^2$  je eine Hydroxylgruppe bedeuten, oder

die zwei Substituentenpaare  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  je eine  $-\text{O}-$ Brücke bedeuten,

und  $\text{R}^3$  unabhängig von der Bedeutung von  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  für eine  $\text{C}_{1-6}$ -Alkanoyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-6}$ -Alkanoyl- oder für eine gegebenenfalls durch Phenyl substituierte Benzoyl-Gruppe steht.

2. 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit als Verbindung nach Anspruch 1.

3. 3-(5-Phenylbutyryl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit als Verbindung nach Anspruch 1.

4. 3-Acetyl-1,2-4,5-dianhydro-xylit als Verbindung nach Anspruch 1.

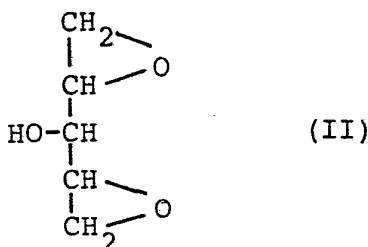
5. 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,5-dibrom-1,5-didesoxy-xylit als Verbindung nach Anspruch 1.

6. 3-Benzoyl-1,2-4,5-dianhydro-xylit als Verbindung nach Anspruch 1.

7. Cytostatische pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formel I – worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie im Anspruch 1 definiert sind – in einer pharmazeutisch wirksamen Menge vermischt mit den pharmazeutisch anwendbaren inerten festen und/oder flüssigen und/oder halbflüssigen Hilfsstoffen.

8. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 7, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer der Verbindungen nach einem der Ansprüche 2–6.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I – worin die zwei Substituentenpaare  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  je eine  $-\text{O}-$ Brücke bedeuten und  $\text{R}^3$  wie in Anspruch 1 definiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass man 1,2-4,5-Dianhydro-xylit der Formel



in Gegenwart eines Säurebindemittels mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel  $\text{R}^3-\text{X}$  oder  $(\text{R}^3)_2\text{O}$ , worin  $\text{R}^3$  die obige Bedeutung hat und  $\text{X}$  für ein Halogenatom steht, acyliert.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säurebindemittel ein Trialkylamin, vorzugsweise ein tri-(nieder)-Alkylamin, verwendet.

2

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Acylierungsmittel der allgemeinen Formel  $\text{R}^3-\text{X}$  – worin  $\text{R}^3$  die obige Bedeutung hat – Säurechloride verwendet.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I – worin beide  $\text{R}^1$ -Substituenten ein Halogenatom und beide  $\text{R}^2$ -Substituenten eine Hydroxylgruppe sind und  $\text{R}^3$  wie in Anspruch 1 definiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin die zwei Substituentenpaare  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  je eine  $-\text{O}-$ Brücke bedeuten, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 9 herstellt, und die erhaltene Verbindung mit einem Halogenwasserstoff umsetzt.

15

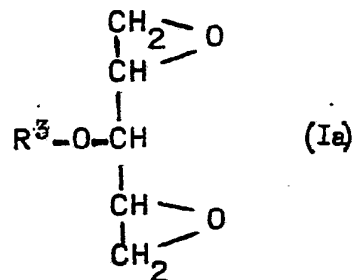
20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Xylitderivate der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I.

Die Erfindung betrifft weiter die in den Ansprüchen 9 und 12 definierten Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen und cytotostatische pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff die obigen Verbindungen enthalten.

Es ist bekannt, dass bestimmte 4, bzw. 6, Kohlenstoffatome enthaltende Zucker-Alkohol-Verbindungen cytotostatische Eigenschaften besitzen (Neoplasma, 17, 15 [1970]). Diese Verbindungen sind  $\alpha,\omega$ -Dihalogen- oder Dimesyloxy-Derivate, die auf Tetrite 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 (Arzneimittel-Forschung [Drug. Res.] 14, 668–70. [1964] und Tetrahedron Letters, 20, 716. [1961]).

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in der die zwei  $\text{R}^1\text{R}^2$ -Substituentenpaare je eine  $-\text{O}-$ Brücke bedeuten, d. h. die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia:



45

50

wird Dianhydro-Xylit der Formel II mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel  $\text{R}^3-\text{X}$  oder  $(\text{R}^3)_2\text{O}$  acyliert. Dabei steht  $\text{X}$  für ein Halogenatom.

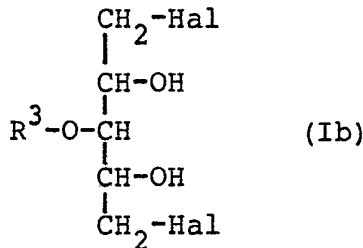
Eine vorteilhafte Methode zur Umsetzung des Anhydro-Xylits der Formel II besteht aus der Acylierung des Dianhydro-Xylits in Gegenwart eines Säurebindemittels. Als Säurebindemittel können beliebige, in der organischen Chemie übliche Säurebindemittel eingesetzt werden. Als Beispiele für Säurebindemittel seien tertiäre Amine, z. B. Pyridin, Pikoline, Trialkylamine oder Alkali Metall- und Erdalkali-Metallcarbonate und Hydrogen-Carbonate oder -Phosphate genannt. Bevorzugt werden diejenigen Säurebindemittel verwendet, die, bzw. ein während der Säurebindung entstehendes Salz derselben, aus dem Reaktionsgemisch leicht entfernt werden können. Man kann aber bei der Verwendung von

60

65

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 nicht kritisch, welches Säurebindemittel gewählt wird.

Zur Überführung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia in die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib:



in der Hal für ein Halogenatom steht und R<sup>3</sup> wie oben angegeben ist, werden die erhaltenen 3-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel Ia mit einem Halogenwasserstoff umgesetzt. Zum Beispiel kann das 3-Acyl-Derivat der Formel Ia mit einer konzentrierten wässrigen Lösung der Halogenwasserstoffsäure, gegebenenfalls unter Druck erhitzt werden.

Alkanoyl-Gruppen in der Bedeutung von R<sup>3</sup> enthalten 1–6 Kohlenstoffatome und können gerade oder verzweigt sein. Es ist besonders bevorzugt, wenn die R<sup>3</sup>-Alkanoylgruppe 1–4 Kohlenstoffatome enthält. Insbesondere steht R<sup>3</sup> für Acetyl. Der Alkylteil der Phenylalkanoylgruppen R<sup>3</sup> enthält 1–6 Kohlenstoffatome. Die Kohlenstoffkette des Alkylteiles kann gerade oder verzweigt sein.

Einer der bevorzugten Vertreter der Phenylalkanoylgruppen ist  $\gamma$ -Phenylbutyrylgruppe. Einer der bevorzugten Vertreter der Phenylbenzoylgruppen R<sup>3</sup> ist p-Phenylbenzoyl.

Halogenatome anstelle von R<sup>1</sup> können Chlor, Brom oder Jod, 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<sup>7</sup> 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 starben 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, waren am 40. Tag nach der Transplantation 100 bzw. 60% der Tiere am Leben.

#### b) L 1210 Leukämie an Mäusen

Mäuse aus dem Stamm DBA/2 wurden intraperitoneal transplantiert. (Zellzahl 105.) Die Tiere wurden am 1., 4. und 7. Tag nach der Transplantation in einer Dosis von 200 bzw. 400 mg/kg mit 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit intraperitoneal behandelt. Die unbehandelten Tiere starben zwischen den 9. und 11. Tagen nach der Transplantation. Die behandelten Tiere dagegen verendeten erst am 13. Tag.

#### c) S 180 Solid-Tumor bei Mäusen

Auf Mäuse aus dem CFLP-Stamm wurden subcutan der Tumor transplantiert. Am 1., 4. und 10. Tag nach der Trans-

plantation wurden die Tiere mit einer Dosis von 400 bzw. 500 mg/kg intraperitoneal mit 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit behandelt. Die durchschnittliche Überlebenszeit der unbehandelten Tiere betrug 23 Tage, die der behandelten Tiere 33 Tage.

#### d) Yoshida solid sarcoma bei Ratten

Ratten aus dem CFY-Stamm wurden in einer Zellzahl von 7 × 10<sup>7</sup> subcutan mit dem Test-Tumor behandelt. Die 10 Tiere wurden am 5., 8. und 12. Tage nach der Transplantation mit einer Dosis von 200 mg/kg 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit intraperitoneal behandelt. Die Grösse des Tumors war – verglichen mit der Kontrolle – um 55% kleiner. 50% der Kontrolltiere verendete am 20. Tage nach 15 der Transplantation, als 80% der behandelten Tiere noch am Leben waren. 20% der behandelten Tiere waren am 25. Tag nach dem Tod der Kontrolltiere noch am Leben.

#### e) Toxizitätsversuche

Die intraperitoneale LD<sub>50</sub>-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-xylit 200 mg/kg. Die LD<sub>10</sub>-Dosis der letzteren Verbindung ist 160 mg/kg.

Wie 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 tabletiert werden.

Bei der Herstellung der pharmazeutischen Präparate werden vorteilhaft nichttoxische, 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 topischer 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 osmotischen Druck 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 Dosisseinheiten verabfolgt, wobei die Dosis von der Schwere 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 Behandlung auch mit Verwendung von mehrere verschiedene Wirkstoffe enthaltenden pharmazeutischen Präparaten kombinieren und damit ein modernes Behandlungssystem bilden.

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

#### Beispiel 1

12 g rohes 1,2-4,5-Dianhydro-xylit (Reinheit ca. 75%) werden in 250 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Man gibt un-

ter 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 Vakuum eingeeengt. Der Siruprückstand wird auf Silikagel mit einem Benzol-Äthylacetatgemisch chromatographiert. Die 3-(p-Phenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 12,5 g reines Produkt. Schmelzpunkt: 86–88 °C,  $R_f = 0,344$  (Laufmittel Benzol-Äthylacetat 95:5).

#### Beispiel 2

1,16 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit wird in 25 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Man tropft zur Lösung unter Rühren 1,4 ml wasserfreies Triäthylamin bei 45 °C und 1,82 g  $\gamma$ -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 eingeeengt. Der Siruprückstand wird mit Benzol-Äthylacetatgemisch auf Silikagel chromatographiert. Die 3-( $\gamma$ -Phenylbutyryl)-1,2-4,5-dianhydro-xylit enthaltenden Fraktionen werden zur Trockne eingeeengt. Man erhält 1,4 g farbloses Öl.  $R_f = 0,30$  (Laufmittel wie im Beispiel 1).

#### Beispiel 3

1,16 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit wird im 25 ml wasserfreiem Benzol gelöst. 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 2 aufgearbeitet. Das Produkt wird aus Äthylacetat kristallisiert. Man erhält 0,88 g 3-Acetyl-1,2-4,5-dianhydro-xylit. Schmelzpunkt: 36–38 °C.  $R_f = 0,25$  (Laufmittel wie im Beispiel 1).

#### Beispiel 4

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 umkristallisiert. 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 im Beispiel 1 angegeben).

#### Beispiel 5

3 g 1,2-4,5-Dianhydro-xylit werden in 75 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Man tropft 4,2 ml wasserfreies Triäthyl-

4

amin 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 3 aufgearbeitet. Zum Umkristallisieren 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 1).

Die dünnschichtchromatographischen Versuche wurden in jedem Fall auf «DC Fertigplatten Kieselgel» – Platten von der Grösse 20 × 20 cm (Merck) – durchgeführt. Die 1,2-4,5-Dianhydro-Derivate wurden mit einer 5%igen methanolischen Nitrobenzyl-Pyridinlösung und durch anschliessendes Erhitzen entwickelt. Die 1,5-Dihalogen-1,5-didesoxy-Derivate wurden dadurch sichtbar gemacht, dass man die mit Nitrobenzyl-Pyridinlösung besprühten Platten nach dem Erhitzen mit einer 50%igen methanolischen Triäthylaminlösung besprühte.

#### Beispiel 6

##### 50-mg-Kristallampulle

Wirkstoff von der Teilchengrösse 0,06–0,32 mm wurde unter aseptischen Bedingungen mit einer Dosieranlage in Kristallampullen gefüllt. Sie werden zusammen mit einer Ampulle mit 10 ml isotonischer Salzlösung verpackt.

#### Beispiel 7

##### 250-mg-Tablette

2500 mg kristalliner Wirkstoff, 450 g wasserfreie Laktose und 170 mg wasserfreie Cellulose werden in 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 8

##### 100-mg-Kapsel

1000 mg 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 in Hartgelatinkapseln gefüllt.

#### Beispiel 9

##### Enterosolvens Tabletten und Kapseln

Die, nach Beispielen 7 oder 8 hergestellten Präparate werden mit einem bekannten intestinosolventen Überzug versehen.