



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **222 031 A1**

4(51) C 07 H 15/20

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

 (21) WP C 07 H 254 476 3 (22) 02.09.83 (44) 08.05.85

 (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD
 (72) Schwabe, Konrad, Dr. sc. Dipl.-Chem.; Tschiersch, Bruno, Dr. sc. Dipl.-Biol.; Redslob, Joachim; Friese, Johannes; Wohlrab, Wolfgang, Dr. sc. Dipl.-Biol.; Scheithauer, Steffen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

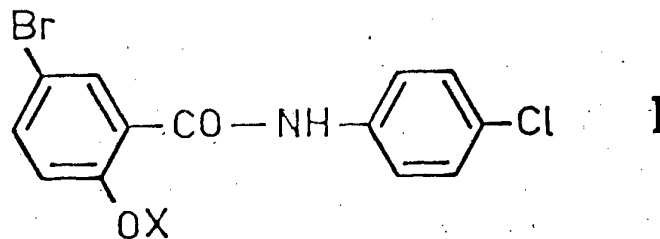
(54) Verfahren zur Herstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-Glykosiden

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosiden. Erfindungsgemäß wird ein betreffender Zucker in die peracetylierte Zuckerverbindung überführt und mit Titan(IV)-chlorid in einem inerten Lösungsmittel behandelt. Das entstandene acetylierte Glykosylchlorid wird weiter mit 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid in trockenem Azeton und wasserfreiem Kaliumkarbonat in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels gekocht. Nach Abdestillation von einem Teil Azeton wird die Restlösung in Wasser eingerührt und aus Isopropanol umkristallisiert. Das gebildete 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosidazetat wird in Methylchlorid gelöst und mit einer methanolischen Natriummethylatlösung behandelt. Anschließend wird die Lösung mit 5%iger Essigsäure neutralisiert, das Lösungsmittel abdestilliert und die Restlösung in Wasser eingerührt. Anwendungsgebiet ist die Medizin, speziell zur Therapie von Pilzkrankungen der Haut.

Verfahren zur Herstellung
von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-0-glykosiden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-0-glykosiden der allgemeinen Formel I ,



in der X = β -D-Xylopyranosyl,
 β -D-Glukopyranosyl,
 β -D-Cellobiosyl,
 α -L-Arabinofuranosyl

bedeutet.

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Medizin, speziell der Therapie von Pilzkrankungen der Haut.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verbindungen der Formel I sind aus dem WP 150 471 bekannt. So zeigt die Verbindung der Formel I (X = β -D-Xylopyranosyl) bei externer Anwendung bei zahlreichen Pilzkrankungen, z.B. Trichophytien, gute therapeutische Wirksamkeit. Gegenüber dem bisher als Antimykotikum bekannten 5-Bromsalizyl-4'-chlor-

anilid, von welchem sie sich ableitet, zeichnet sie sich durch geringere toxische Nebenwirkung auf die Epidermis aus. So werden die durch 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-Behandlung hervorgerufenen leichten Akanthosen (Epidermisverbreiterungen) und Papilliomathosen (Zunahme der Papillarräume) nicht gefunden. Diese Verbindung besitzt Transportcharakter, da sie durch die in hautpathogenen Erregern vorgefundene β -D-Xylopyranosidase in situ enzymatisch zur freien Wirkform und D-Xylose gespalten wird. Durch diese selektive Aktivierung der Transportform kommt es zu einer bevorzugten Schädigung der Pilzzellen (W. Wohlrab, K.-D. Wozniak, K. Schwabe, B. Tschiersch, St. Tanneberger, R.P. Zaumseil und K.M. Taube: Experimentelle Befunde mit einem neuen Typ von Fungiziden, Mykosen 25 (1982) 487-496). Im Gegensatz zu den bisher gebräuchlichen Antimykotika ist hierbei die Wirkung auf die Wirtszellen vermindert. Auf diese Weise stellt die Verbindung der Formel I (X = β -D-Xylopyranosyl) auch ein potentiellles Antimykotikum für eine systemische Anwendung dar.

Bekannte Verfahren zur Herstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-xylopyranosylchlorid (z.B. HUDSON u. JOHNSON, J. Amer.Chem. Soc. 37, 2751 (1915)) sind bisher nur als Laborverfahren entwickelt und gaben unbefriedigende Ausbeuten. Auch die Darstellung der perazetylierten Zuckerverbindungen, z.B. der 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-xylopyranose aus D-Xylose mittels Essigsäureanhydrid und Natriumacetat ist nur als Laborverfahren bekannt (STONE, Amer.Chem.J. 15, 653 (1883)).

Obwohl die Anwendung von Titan(IV)chlorid zur Herstellung einiger geschützter Zuckerchloride aus ihren peracylierten Zuckern empfohlen wurde (PACSU, Ber. 61, 1508 (1928)), ist die Darstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-xylopyranosylchlorid auf diesem Wege bisher nicht bekannt.

Das im WP (DDR) 150 471 beschriebene Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I (X = β -D-Xylopyranosyl) weist weitere wesentliche Mängel auf, die seine Anwendbarkeit in der Industrie aus ökonomischen Gesichtspunkten ausschließen:

- a) Die nur 50 %ige Ausbeute an 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O- β -D-xylopyranosidtriacetat ist unbefriedigend; Azeton und große Mengen Kochsalz gehen ins Abwasser; infolge unvollständiger Umsetzung kann das dem Produkt beigemengte 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid nur durch mehrfache Umkristallisation entfernt werden; Methanol erweist sich für große Produktmengen als nicht optimales Umkristallisationsmittel.
- b) Zur Entacetylierung werden zu große Lösungsmittelvolumina benötigt; die Neutralisation mittels eines Ionenaustauschers ist zu aufwendig; das Eindampfen zur Trockne sowie die Umkristallisation aus großen Mengen Wasser sind zu energieaufwendig.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein für die industrielle Praxis anwendbares Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I zu entwickeln, das hohe Ausbeuten liefert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß wird ein betreffender Zucker in an sich bekannter Weise mittels Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat in die peracetylierte Zuckerverbindung überführt. Aus dieser Verbindung erhält man durch Umsetzung mit Titan(IV)chlorid in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenchlorid, durch 4-6 Std. Kochen und Fällung mit Benzin acetyliertes Glykosylchlorid. 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid wird mit einem hohen Überschuß, vorzugsweise mit der 2,5-fachen molaren Menge des acetylierten Glykosylchlorides in trockenem Aceton gelöst, und die Lösung wird unter Zusatz von wasserfreiem Kaliumkarbonat und einem wasserbindendem Mittel, vorzugsweise gebrannter Gips, 55-65 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird ein Teil des Acetons abdestilliert, und nach Ausfällung in Wasser wird längere Zeit, vorzugsweise 16 Std., bei Raumtemperatur gerührt,

danach aus Isopropanol umkristallisiert. Das gebildete 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosidazetat wird in Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird dann mit einer methanolischen Natriummethylösung behandelt, wobei das Verhältnis zwischen Methanol und Methylenchlorid vorzugsweise 3,3 : 1 beträgt. Anschließend wird die Lösung mit 5%iger Essigsäure neutralisiert, das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert und der Destillationsumpf nach Filtration in Wasser eingerührt.

Das erfindungsgemäße Verfahren verläuft mit guten Ausbeuten und ist ökonomisch vorteilhaft. Gips anstelle von Drierit in WP 150 471 ist als wasserbindendes Mittel ebenso gut geeignet.

Die erfindungsgemäße Durchführung der Entacetylierung durch Lösen des Glykosidacetats in Methylenchlorid und nachfolgender Zugabe der methanolischen Natriummethylatlösung ermöglicht gegenüber WP 150 471 eine wesentliche Verringerung des Lösungsmittelvolumens. Durch das Einrühren des Destillationssumpfes in Wasser wird außerdem das sonst notwendige Umkristallisieren aus großen Volumina umgangen, da das ausfallende Produkt nach der Wasserwäsche genügend rein ist.

In der klinischen Prüfung zeigt die Verbindung I (X = β -D-Xylopyranosyl) überraschend gute Ergebnisse in der Wirkung gegenüber den verbreitetsten Pilzkrankungen der Haut, wobei auch bei prolongierter Applikation keine Nebenwirkungen auf die normale Haut zu verzeichnen waren.

Anschließend soll die Erfindung an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

B e i s p i e l e :

A. 1, 2, 3, 4-Tetra-O-azetyl- β -D-xylopyranose

Es werden 27,5 l Essigsäureanhydrid z.A. im 50l-Hängegefäß vorgelegt, und unter Rühren werden 3 kg entwässertes, technisches Natriumazetat eingetragen. Die Mischung wird innerhalb von 15 Min. auf 80°C erwärmt. Es werden 5 kg D-Xylose

unter Rühren und Kühlung (Temperatur wird bei 80 bis 90°C gehalten) eingetragen. Danach wird weitere 15 Min. bei 83 bis 92°C ohne Kühlung gerührt. Jetzt wird die Mischung auf 100 bis 105°C aufgeheizt und 5 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Ein Teil des Azetanhydrids wird bei 76 bis 93°C und 10,4 bis 20,4 kp abdestilliert. Es wird auf 48°C heruntergekühlt und 3 l Wasser werden unter Rühren zugegeben. Dabei sinkt die Temperatur zuerst auf 35°C und steigt dann auf 45°C an. Danach wird mit kaltem Wasser auf 50 l aufgefüllt und die Temperatur unter Heizen bei 45 bis 52°C gehalten. Die Mischung wird in ein 80 l-Hängegefäß gezogen, und mit Wasser wird auf 80 l aufgefüllt. Nach nochmaligem kurzen Hochheizen auf 50°C wird die Fällung über Nacht ohne Kühlung gerührt. Es wird auf 12°C gekühlt, abgenutscht, das Produkt mit 50 l kaltem Wasser portionsweise gewaschen und bei 60 bis 70°C getrocknet.
Smp. 126,5-129°C. Ausbeute: 7,348 kg (69 % der Theorie)

B. 2,3,4-Tri-O-azetyl-alpha-L-xylopyranosylchlorid

Unter Rühren werden 4,8 kg des nach A gewonnenen Produktes in 24 l Methylenchlorid z.A. (pH 5-5,5) eingetragen. Innerhalb von 45 Min. läßt man eine Lösung von 1,140 l Titan(IV)-chlorid z. Synthese (Merck) in 6 l Methylenchlorid z.A. bei Raumtemperatur zulaufen, wobei die Temperatur auf 29°C ansteigt. Das Gemisch wird unter Rühren auf 40 bis 45,5°C aufgeheizt und unter Rückfluß 5 Std. gekocht. Danach läßt man es über Nacht stehen.

In einem zweiten 50 l-Hängegefäß werden 30 l kaltes Wasser vorgelegt und unter Rühren und Kühlung (12 bis 13,5°C) wird die Hälfte des Ansatzes zugegeben. Man läßt noch 15 Min. rühren und 10 Min. absetzen. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt und die wässrige Phase verworfen. In einem 50 l - Hängegefäß wird die Methylenchloridlösung mit kaltem Wasser auf 50 l aufgefüllt. Man gibt 0,5 l gesättigte Natriumkarbonatlösung (pH 7,5) hinzu, rührt 15 Min. und läßt 15 Min. sich

absetzen. Die Methylenchloridphase wird über ein weiches Faltenpapier filtriert; die wässrige Phase vom pH-Wert 4,7 wird verworfen. Die Methylenchloridphase wird mit 170 g Natriumsulfat sicc. (10g/l) durch Stehenlassen getrocknet.

Mit der 2. Ansatzhälfte wird analog verfahren.

Beide Lösungen werden dekantiert, über ein weiches Faltenfilter in ein trockenes 50 l-Destillationsgefäß filtriert und mit etwa 1 l Methylenchlorid gespült. Es wird mit Heißwasser beheizt, gerührt, und bei schwachem Vakuum werden bei 25 bis 40°C 22,9 l Methylenchlorid abdestilliert.

Der Destillationsrückstand wird unter Rühren mit Benzin (Kp. 100-140°C) auf 50 l aufgefüllt. Man läßt über Nacht rühren, wobei das Produkt auskristallisiert. Die Fällung wird auf 11,5°C gekühlt, abgenutscht, mit 4 l Benzin gespült und bei 30 bis 40°C über Nacht getrocknet.

Smp. 84-99°C. Ausbeute: 3,504 kg (79 % der Theorie)

C. 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-β-D-xylopyranosidtriazetat

In einem 50 l-Hängegefäß werden 40 l Azeton, rein, vorgelegt und unter Rühren werden 1 kg (3,08 Mole) 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid (Smp. 247,2 - 248,3°C), 1,5 kg (10,8 Mole) Kaliumkarbonat 96/98 techn. Staßfurt, 1 kg gebrannter Gips TGL 21843 (Harzer Gipswerke) und 222 kg (7,57 Mole) des nach B gewonnenen Produktes eingetragen. Der Ansatz wird unter Rühren auf 56,5°C aufgeheizt und 60 Std. am Rückfluß gekocht. Danach wird die Mischung auf 14°C heruntergekühlt, abgenutscht und mit Azeton gespült. Das Filtrat wird in eine Destillationsapparatur eingezogen und 22 l Azeton werden destillativ zurückgewonnen. Der Destillationssumpf (etwa 12,9 l) wird auf 18°C gekühlt und gedrittelt. Jedes Drittel wird wie folgt aufgearbeitet: Es werden 72 l kaltes Wasser vorgelegt, und unter Rühren und Kühlung läßt man innerhalb von 30 bis 45 Min. 4,3 l des Destillationssumpfes bei 12 bis 13°C zufließen. Das

Gemisch muß mindestens 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt, auf etwa 12°C gekühlt, abgenutscht, mit Wasser gespült, abgesaugt und bei 80 bis 85°C getrocknet werden. Das Rohprodukt beträgt insgesamt etwa 1,82 kg.

In einem 50 l-Hängegefäß werden 25 l Isopropanol, rein, vorgelegt und unter Rühren werden 1,648 kg Rohprodukt eingetragen. Die Mischung wird unter Rühren aufgeheizt und bei 83°C etwa 2 Std. gerührt. Zur Kristallisation läßt man ohne Kühlung 16 Std. rühren. Es wird auf 15°C gekühlt, abgenutscht, mit Isopropanol gespült, abgesaugt und bei 80 bis 85°C getrocknet.

Smp. 176-179°C. Ausbeute: 1,365 kg (76 % d. Theorie)

D. 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-β-D-xylopyranosid

Im 80 l-Hängegefäß werden 15,3 l Methylenchlorid z.A. vorgelegt und unter Rühren werden 5,1 kg der unter C erhaltenen Verbindung eingetragen. Es werden unter Rühren 51 l Methanol, reinst, z.A. (Wassergehalt 0,1 %) zugegeben. Innerhalb von 13 bis 15 Min. werden 1,53 l einer methanolischen Natriummethylatlösung (0,5 % Na) zugegeben und 15 Min. bei 29 bis 31°C gerührt. Danach neutralisiert man mit 500 ml 5 %iger Essigsäure und rührt weitere 2 Std. Danach werden bei 49 bis 64°C 42 l Lösungsmittel abdestilliert. Der Destillationssumpf wird auf 30°C gekühlt und über Filtrierplatten abgesaugt und es wird mit 1 l Isopropanol gespült.

Im 80 l-Hängegefäß werden 68 l destilliertes Wasser vorgelegt und es wird unter Rühren auf 16°C gekühlt. Innerhalb von 4 Std. werden 10 l des filtrierten Destillationssumpfes unter Rühren und Kühlung zugegeben. Man kühlt noch 1 Std. und läßt über Nacht die Fällung rühren. Danach kühlt man auf 16°C herunter, nutscht ab, wäscht das Produkt gründlich mit destilliertem Wasser, saugt trocken und trocknet bei 75 bis 80°C. Smp. 125-129,5°C. Ausbeute: 3,906 kg (98 % d. Theorie)

Nachfolgend werden die Hemmwirkungen des 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O- β -D-xylopyranosids im Vergleich zum 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tab. 1: Hemmhofdurchmesser (mm) im Plattendiffusionstest. Die Zahlen geben den größten und kleinsten gemessenen Hemmhof an, der durch 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid (BSCA) bzw. 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O- β -D-xylopyranosid (BSCAX) erhalten wurde.

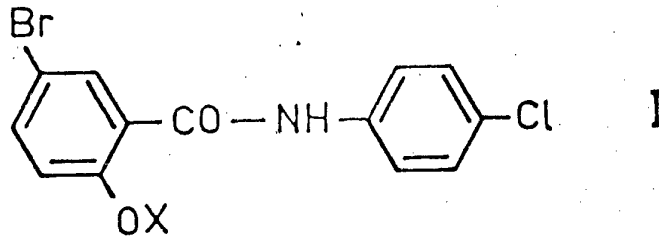
	BSCA 10 μ g	BSCA 50 μ g	BSCAX 10 μ g	BSCAX 50 μ g
<i>C. albicans</i>	17/15	22/20	15/14	16/14
<i>C. tropicalis</i>	7/ 7	9/ 8	13/13	14/12
<i>A. fumigatus</i>	10/ 9	12/10	11/11	15/10
<i>T. rubrum</i>	26/24	26/20	30/28	32/31
<i>T. mentagrophytes</i>	24/24	30/30	30/30	32/31

Tab. 2: Minimale Hemmkonzentration (μ g/ml) im Reihenverdünnungstest

	BSCA	BSCAX
<i>C. albicans</i>	50	50
<i>C. tropicalis</i>	50	50
<i>A. fumigatus</i>	50	50
<i>T. rubrum</i>	0,5	5
<i>T. mentagrophytes</i>	0,5	5

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosiden der allgemeinen Formel I,



in der X = β -D-Xylopyranosyl,
 β -D-Glukopyranosyl,
 β -D-Cellobiosyl,
 -L-Arabinofuranosyl

bedeutet, dadurch gekennzeichnet ist, daß die betreffenden Zucker in an sich bekannter Weise mittels Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumazetat behandelt, die gebildete peracetylierte Zuckerverbindung mit Titan(IV)chlorid in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenechlorid, 4 bis 6 Std. gekocht und mit Benzin gefällt, das entstehende acetylierte Glykosylchlorid in einem hohen Überschuß, vorzugsweise der 2,5-fachen molaren Menge, mit 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid in trockenem Azeton unter Zusatz von wasserfreiem Kaliumkarbonat und einem wasserbindenden Mittel, vorzugsweise gebrannter Gips, 55-65 Std. unter Rückfluß gekocht, ein Teil des Azetons abdestilliert, die Restlösung in Wasser eingerührt und längere Zeit, vorzugsweise 16 Std. - bei Raumtemperatur gerührt - aus Isopropanol umkristallisiert, das gebildete 5-Bromsalizyl-4'-chloranilid-O-glykosidazetat in Methylenechlorid gelöst, die Lösung mit einer methanolischen Natriummethylatlösung behandelt, wobei das Verhältnis zwischen Methanol und Methylenechlorid vorzugsweise 3,3 : 1 beträgt, anschließend mit 5 %iger Essigsäure neutralisiert, das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert und die Restlösung in Wasser eingerührt wird.