

REPUBLIK ÖSTERREICH



PATENTURKUNDE

GEMÄSS DEM PATENTGESETZ IST
FÜR DIE IN DER ANGEFÜGTEN PATENTSCHRIFT
BESCHRIEBENE ERFINDUNG
EIN PATENT UNTER DER

NR. 354644

ERTEILT WORDEN.

WIEN, DEN 25. JANUAR 1900

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
PATENTREGISTER



Silde

DIE JAHRESGEBÜHREN
WERDEN ALLJÄHRLICH FÄLLIG AM 15. JUNI



ÖSTERREICHISCHES
PATENTAMT

Ⓔ Klasse: 30 L 4002
Ⓕ Int.Cl.: C07D 491/00

Ⓘ AT PATENTSCHRIFT Ⓜ Nr. 354 644

Ⓙ Patentinhaber: NOWICKY WASSILI
WIEN ÖSTERREICH

Ⓚ Gegenstand: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN SALZEN
VON ALKALOIDDÉRIVATEN VON THIOPHOSPHORSÄURE

Ⓛ Zusatz zu Patent Nr.

Ⓜ Ausscheidung aus:

Ⓝ Ⓓ Angemeldet am: 1975 12 19 9723/75

Ⓞ Ausstellungspriorität:

Ⓟ Ⓠ Ⓡ Unionspriorität:

Ⓢ Beginn der Patentdauer: 1979 06 15

Längste mögliche Dauer:

Ⓣ Ausgegeben am: 1980 01 25

Ⓤ Erfinder:

Ⓡ Abhängigkeit:

Ⓢ Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:

DD-PS 85076 DE-OS2028330

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Salzen von Alkaloidderivaten von Thiophosphorsäure.

Die neuen Salze besitzen eine pharmakologische Wirksamkeit und können als Cytostatika Verwendung finden. Weiterhin können die neuen Verbindungen auch als Mutagene und schließlich als Schädlingsbekämpfungsmittel eingesetzt werden.

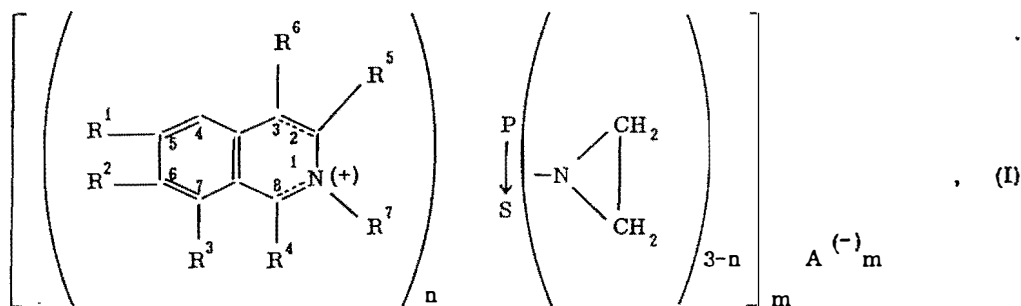
Alkaloidderivate von Thiophosphorsäure in Form der freien Basen sind bereits bekannt. Beispiele derartiger bekannter Derivate sind Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-berberinol-äthylamid, Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid sowie Thiophosphorsäureamidoderivate der Gesamtalkaloide der kondensierten Isochinolinsysteme des großen Schöllkrautes.

Alle diese Verbindungen besitzen eine cytostatische Wirksamkeit; es haftet ihnen jedoch der Nachteil an, daß sie in Wasser nur schwer löslich sind und sie daher zur pharmakologischen Anwendung in organischen Lösungsmitteln gelöst werden müssen. Als besonders geeignet hat sich für ihre Lösung ein Lösungsmittelgemisch von 1,5 Teilen Wasser, 1,5 Teilen Polyäthylenglykol mit einem Molgewicht von 400 und 2 Teilen Dimethylsulfoxyd erwiesen.

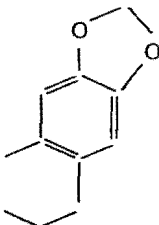
Abgesehen davon, daß die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel insbesondere für die Zubereitung von Injektionslösungen stets der Verwendung von organischen Lösungsmitteln für den gleichen Zweck vorzuziehen ist, hat sich nun in letzter Zeit herausgestellt, daß insbesondere Dimethylsulfoxyd zur Verwendung für pharmazeutische Zwecke ungeeignet ist, da es toxische Wirkungen entfaltet. Es hat sich nun überraschenderweise herausgestellt, daß man die oben genannten Wirkstoffe, ohne daß sie dabei ihre cytostatische Wirkung einbüßen bzw. unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, in eine leicht wasserlösliche Form überführen kann, wenn man sie in ihre Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren überführt.

Diese Tatsache ist um so überraschender, als die Tatsache der Löslichkeit der Basen in Säuren bereits bekannt ist; trotzdem wurde jedoch bisher nicht versucht, die Salze der Basen herzustellen und als Injektionslösungen zu verwenden.

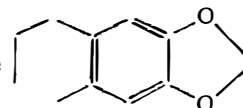
Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von neuen Alkaloidderivaten von Thiophosphorsäure der allgemeinen Formel



worin n 1, 2 oder 3 ist; m 1, 2 oder 3 bedeutet; R¹, R² und R³ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder Methoxy bedeuten, wobei R¹ und R² oder R² und R³ zusammen auch eine Methylendioxygruppe darstellen können; R⁴ Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl bedeutet; und, wenn R⁶ Wasserstoff ist, R⁵ und R⁷ zusammen die Gruppe



bilden; oder, wenn R⁷ eine Methylgruppe bedeutet, die Gruppen R⁵ und R⁶ die Gruppe



darstellen; und in Stellung 1, 8 und/oder 2, 3 eine Doppelbindung vorhanden sein kann; und A ein einwertiges oder den äquivalenten Teil eines mehrwertigen Anions bedeutet, wobei ein oder mehrere Alkaloide der

Form

worin durch

5 reich

O

an sic

den ke

loid-h

10 D

ihrer

sind je

es tre

störer

15 A

berin,

D

amid,

führt;

20 mäßig

bzw. c

kann.

D

beschr

15 B

Durch

mit Sa

im Ve

ist lei-

30 B

wasse

Kohle:

phospl

prakti

35 B

amid

gelöst

rid, c

net. E

10 bis 35

n von Thio- Formel

Verwendung
ngsbekäm-

ispiele der
Thiophos-
kaloide der

er Nachteil
; in organi-
n Lösungs-
0 und 2 Teil

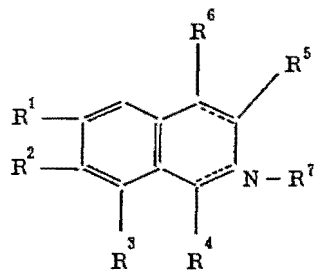
Zubereitung
Zweck vor-
r Verwen-
i nun über-
cytostati-
liche Form

ren bereits
als Injek-

ivaten von

, (I)

asserstoff
uppe da-
und R



, (II)

worin R^1 bis R^7 die obige Bedeutung haben, mit Thiophosphorsäureäthylenimid umgesetzt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß während oder nach der Umsetzung in Anwesenheit einer zur Salzbildung hinreichenden Menge eines Säureanions gearbeitet wird.

Obwohl das erfindungsgemäße Verfahren praktisch mit jeder pharmazeutisch unbedenklichen Säure, die an sich hinreichend wasserlöslich ist und damit hinreichend wasserlösliche Salze liefert, durchgeführt werden kann, wird es aus ökonomischen Gründen vorzugsweise unter Verwendung von Salzsäure bzw. des Alkaloidhydrochlorids durchgeführt, wodurch die entsprechenden Hydrochloride entstehen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen neuen Alkaloidthiophosphorsäureamid-Salze unterscheiden sich in ihrer cytostatischen und damit pharmakologischen Wirksamkeit nicht von den entsprechenden Basen; sie sind jedoch im Hinblick auf ihre wesentlich bessere Wasserlöslichkeit leichter und exakter zu dosieren, und es treten keine, den bisher notwendigerweise verwendeten organischen Lösungsmitteln zuzuschreibenden störenden Nebeneffekte auf.

Als Alkaloidsalze der Formel (II) kommen vor allem Salze, insbesondere das Hydrochlorid, von Berberin, von Sanguinarin sowie schließlich die Salze der Alkaloide des großen Schöllkrautes in Frage.

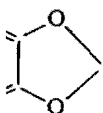
Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch Umsetzung der Alkaloidsalze mit dem Thiophosphorsäureamid, zweckmäßig in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch, bei erhöhter Temperatur durchgeführt; die Umsetzung der Alkaloidthiophosphorsäureamidbase mit der jeweils gewünschten Säure wird zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt, wobei nach Salzbildung das jeweilige Salz ausfällt bzw. durch Ausschütteln mit Wasser oder wässriger Säure in die wässrige Lösung extrahiert werden kann.

Die folgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern, ohne daß dieses jedoch hierauf beschränkt sein soll.

Beispiel 1: 1 g Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid wird in 400 ml Benzol gelöst. Durch die Lösung wird HCl-Gas durchgeleitet. Nach kurzer Zeit beginnt das Hydrochlorid auszufallen. Die mit Salzsäure gesättigte Benzollösung wird über Nacht stehengelassen, anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand, das Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid-hydrochlorid ist leicht und vollständig wasserlöslich. Fp. 220 bis 221°C.

Beispiel 2: 5 mMol Berberinhydrochlorid und 10 mMol Thiophosphorsäureamid werden in 500 ml wasserfreiem Dioxan 2 h lang am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Aktivkohle entfärbt, die Kohle abfiltriert und die erhaltene klare Lösung im Vakuum eingedampft. Als Rückstand erhält man 2 g Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-berberinäthylamidhydrochlorid, welches in organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich, in Wasser jedoch gut löslich ist. Fp. 204 bis 205°C.

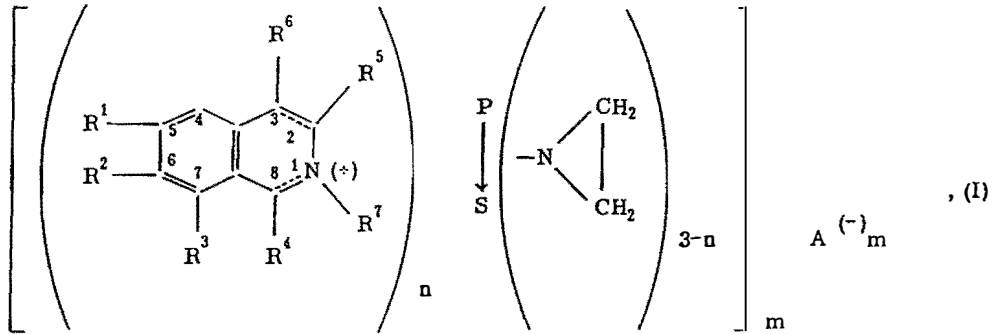
Beispiel 3: 3,6 g Gesamtalkaloide des großen Schöllkrautes und 4 g Thiophosphorsäure-triäthylenamid werden in einem Gemisch aus 50 Vol.-Teilen wasserfreiem Äther und 50 Vol.-Teilen Dichloräthan gelöst; die Lösung wird mit HCl-Gas gesättigt und über Nacht stehen gelassen. Das ausgefallene Hydrochlorid, ein gelbes, hygroskopisches Pulver, wird abfiltriert und im Vakuumexsiccator über Silikagel getrocknet. Es ist in Wasser sehr leicht löslich. Schmelzintervall 39 bis 42°C, 215 bis 228°C, Zersetzung bei 285 bis 350°C.



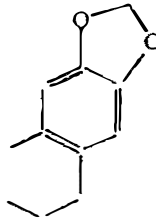
wertiges
loide der

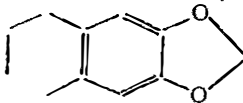
PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von neuen Alkaloidderivaten von Thiophosphorsäure der allgemeinen Formel

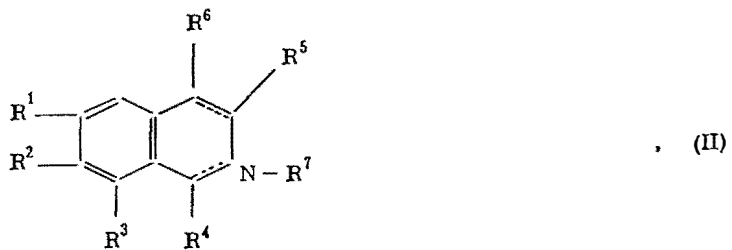


worin n 1, 2 oder 3 ist; m 1, 2 oder 3 bedeutet; R¹, R² und R³ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder Methoxy bedeuten, wobei R¹ und R² oder R² und R³ zusammen auch eine Methylendioxygruppe darstellen können; R⁴ Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl bedeutet; und, wenn R⁶ Wasserstoff ist, R⁵ und R⁷ zusammen die Gruppe



bilden; oder, wenn R⁷ eine Methylgruppe bedeutet, die Gruppen R⁵ und R⁶ die Gruppe 

darstellen; und in Stellung 1, 8 und/oder 2, 3 eine Doppelbindung vorhanden sein kann; und A ein einwertiges oder den äquivalenten Teil eines mehrwertigen Anions bedeutet, wobei ein oder mehrere Alkaloide der Formel



worin R¹ bis R⁷ die obige Bedeutung haben, mit Thiophosphorsäureäthylenimid umgesetzt werden, dadurch gekennzeichnet, daß während oder nach der Umsetzung in Anwesenheit einer zur Salzbildung hinreichenden Menge eines Säureanions gearbeitet wird.