

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY 145 536

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 85 10 21 /P. 255883/

Pierwszeństwo \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 87 05 04

Opis patentowy opublikowano: 89 08 31

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polski

Int. Cl.<sup>4</sup> C07D 233/94  
A61K 31/415

Twórcy wynalazku: Jerzy Suwiński, Ewa Salwińska, Krzysztof Walczak,  
Jan Watras, Maria Widel

Uprawniony z patentu: Politechnika Śląska im. Wincentego Pstrowskiego,  
Gliwice /Polska/

## SPOSÓB OTRZYMYWANIA 2-CHLORO-1-/2-HYDROKSY-3-METOKSYPROPYLO/ -4-NITROIMIDAZOLU

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 2-chloro-1-/2-hydroksy-3-metoksypropylo/-4-nitroimidazolu.

Stwierdzono, że można otrzymać nieznaną dotąd pochodną nitroimidazolu, a mianowicie 2-chloro-1-/2-hydroksy-3-metoksypropylo/-4-nitroimidazol o wzorze 1, nazywany w dalszej treści opisu preparatem P-40, która w odróżnieniu od innych 4-nitroimidazoli charakteryzuje się wysoką zdolnością promieniującą w stosunku do niedotlenowanych komórek nowotworowych. Nitroimidazole są jak dotąd najefektywniejszymi preparatami promieniującymi. Niektóre 2-nitro i 5-nitroimidazole jak na przykład misonidazol lub metronidazol są już stosowane w klinice promienioterapii nowotworów. Ograniczeniem w stosowaniu nitroimidazoli zawierających grupy nitrowe w pozycjach 2 lub 5 jest ich wysoka toksyczność w stosunku do komórek dobrze natlenowanych. Preparat P-40 pozbawiony jest tych wad.

Sposób otrzymywania 2-chloro-1-/2-hydroksy-3-metoksypropylo/-4-nitroimidazolu o wzorze 1, nazywanego w opisie preparatem P-40, według wynalazku polega na tym, że 2,4/5/-dinitroimidazol poddaje się reakcji z wrzącym stężonym kwasem solnym stosowanym w nadmiarze, a otrzymany 2-chloro-4/5/-nitroimidazol poddaje się reakcji z /metoksymetylo/oksiranem w obecności bezwodnego węgla potasu w podwyższonej temperaturze otrzymując związek o wzorze 1, który po oczyszczeniu przez krystalizację można stosować jako preparat promieniujący. Powyższe reakcje przedstawia schemat.

Zdolność promieniująca preparatu P-40 jest zbliżona do zdolności promieniującej 2-nitroimidazoli np. misonidazolu. W stosunku do komórek czy tkanek dobrze natlenowanych preparat P-40 jest mniej toksyczny od misonidazolu czy metronidazolu i po-

dobnie jak te preparaty nie podnosi ich promieniowrażliwości. Tak zwany współczynnik terapeutyczny preparatu P-40 wynosi około 10, przewyższając znacznie wartości od 2 do 3 uzyskiwane dla znanych preparatów promienioczułych z grupy nitroimidazoli. Preparat jest aktywny tak w warunkach in vitro jak in vivo.

Ocena radiobiologiczna preparatu P-40:

1. W warunkach in vitro w stosunku do komórek V79-379A chomika chińskiego

maksymalny współczynnik wzmożenia $ER_{max}$	= 2.5
skuteczność promienioczułająca $C_{1.6}$	= 0.7 mM
chroniczna cytotoksyczność aerobowa $C_c$	= 7.0 mM
współczynnik terapeutyczny $C_c/C_{1.6}$	= 10

2. W warunkach in vivo w stosunku do guzów szczurzych Rhabdomyosarcoma R1 /początkowa średnia objętość guzów  $0.31 \text{ cm}^3$ , ilość szczurów w grupie 15-30 sztuk, naświetlanie  $15 \times 370$  radów 5 razy w tygodniu/

kontrola /tylko naświetlanie/	44.1% wyleczeń
0,1 mg P-40 na g wagi ciała	68.8% wyleczeń <sup>■</sup>
0,15 mg P-40 na g wagi ciała	83.3% wyleczeń <sup>■</sup>

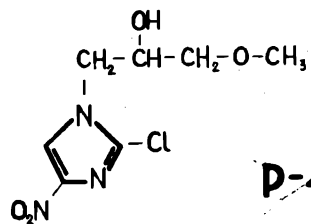
<sup>■</sup> preparat P-40 podawano dootrzewnowo przed każdym naświetlaniem

Przykład. 2,4/5/-Dinitroimidazol /79 g, 0.5 mola/ ogrzewa się do wrzenia przez 6 godzin ze  $170 \text{ cm}^3$  kwasu solnego o gęstości  $1.16 \text{ g/cm}^3$ . Otrzymaną mieszaninę chłodzi się do temperatury około  $0^\circ\text{C}$ , odfiltruje wykrystalizowany osad, przemywa go wodą i suszy w temperaturze do  $100^\circ\text{C}$  do stałej wagi uzyskując 58-62 g /80-85%/2-chloro-4/5/-nitroimidazolu topniejącego w temperaturze  $219-220^\circ\text{C}$ . Produkt ten bez dalszego oczyszczenia miesza się z bezwodnym węglanem potasu /6 g/ i /metoksymetylo/oksiranem / $225 \text{ cm}^3$ , ok. 3 moli/. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się przy mieszaniu w temperaturze  $60^\circ\text{C}$  przez 4 godziny. Następnie dodaje się do niej  $1 \text{ dcm}^3$  wody destylowanej i całość odparowuje pod ciśnieniem zmniejszonym do 60 hPa na łaźni wodnej o temperaturze około  $70^\circ\text{C}$ . Do pozostałości dodaje się dwukrotnie po  $0.8 \text{ dcm}^3$  wody destylowanej i każdorazowo ponownie oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem części lotne. Półstałą pozostałość rozpuszcza się w możliwie małej objętości wody destylowanej o temperaturze  $70^\circ\text{C}$ , dodaje 2-3 g węgla aktywnego, miesza kilka minut i sączy. Przesącz chłodzi się do temperatury  $0^\circ\text{C}$  i po 12 godzinach odsącza 50-60 g /53-62%/ chromatograficznie czystego białego, krystalicznego 2-chloro-1-/2-hydroksy-3-metoksypropylo/-4-nitroimidazolu topniejącego w temperaturze  $89-90^\circ\text{C}$  nazywanego w treści opisu preparatem P-40.

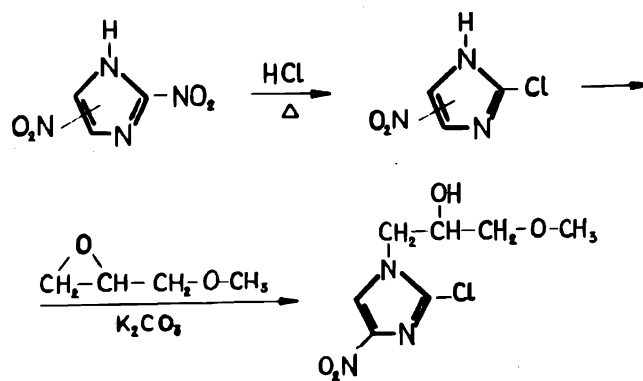
Potencjał redukcji polarograficznej preparatu P-40 mierzony w buforze Brittona-Robinsona o pH 7 wynosi  $-0.48 \text{ V}$ . W roztworze wodnym maksimum absorpcji preparatu w zakresie UV przypada przy 310 nm. Współczynnik podziału pomiędzy n-oktanol i wodę wynosi 0,91.

#### Z a s t r z e ż e n i e   p a t e n t o w e

Sposób otrzymywania 2-chloro-1-/2-hydroksypropylo/-4-nitroimidazolu, z n a m i e n n y   t y m, że 2,4/5/-dinitroimidazol poddaje się reakcji z wrzącym stężonym kwasem solnym stosowanym w nadmiarze, a otrzymany 2-chloro-4/5/-nitroimidazol poddaje się reakcji z /metoksymetylo/oksiranem w obecności bezwodnego węglanu potasu w podwyższonej temperaturze.



wzór 1



schemat 1