



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203947
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
G 07 C 127/15
G 07 H 7/00

(22) Přihlášeno 20 02 79
(21) (PV 7793/79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 02 78
(1849/78:5) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 11 83

(72)

Autor vynálezu

STANEK JAROSLAV dr., BIRSFELDEN (Švýcarsko)

(73)

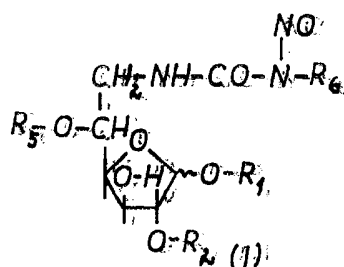
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby N₁-glukofuranosid-6-yl-N₃-nitrosomočoviny

1

Vynález se týká nových derivátů nitroso-
močoviny, zejména N₁-glukofuranosid-6-yl-
N₃-nitrosomočoviny obecného vzorce I,



v němž

R₁, R₂ a R₅ znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₁ a R₂ znamenají společně také alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

R₆ znamená popřípadě halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.

Alkylem je zejména isopropyl, přímý nebo rozvětvený, v libovolné poloze vázaný buty-

2

lový nebo pentylový a především methylový, ethylový nebo n-propylový zbytek.

Alkylidenovým zbytkem je zejména nižší alkylidenový zbytek, jako je 2-butyldenový zbytek, 3-pentyldenový zbytek a především isopropylidenový zbytek.

Alkanoylovým zbytkem je především zbytek acetylový nebo propionyllový.

Halogenem je například fluor, chlor nebo brom.

Nové sloučeniny se mohou vyskytovat ve formě směsí anomerů nebo jako čisté α- nebo β-anomery.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména vykazují velmi dobrý účinek u některých různými způsoby transplantovatelných nádorů a leukémií. Tak způsobují v dávkách od 25 do 500 mg/kg i. p. silné potlačení růstu nádorů u myši například s Ehrlichovým (ascites) karcinomem nebo u krys například s nádorem Walker CaSa 256. Analogické dávky způsobují prodloužení života ve srovnání s kontrolou u myši například s leukémií L 1210.

Tak se dosahuje například působením ethyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)-β-D-glukofuranosidu v dávkách od 50 do 250 mg/kg 80- až 100% potlačení růstu uvedených nádorů a u leuké-

mie L 1210 prodloužení délky života o více než 30 %. Rodičných výsledků bylo dosaženo i při post-aplikaci účinné látky. Snášitelnost je dobrá. Vedlejší účinky nebyly zjištěny ani při delším působení. Ani u normálních zvířat nebyly po třítydenním perorálním podávání patrný makroskopicky žádné změny orgánů.

Vynález se týká zejména sloučenin obecného vzorce I, v němž

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

R₂ znamená vodík nebo

R₁ a R₂ znamenají společně alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu nebo

R₆ znamená popřípadě chlorem substituívaný alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, například methylový nebo chlorethylový zbytek.

Především nutno uvést sloučeniny obecného vzorce I, v němž

R₅ znamená methylovou skupinu,

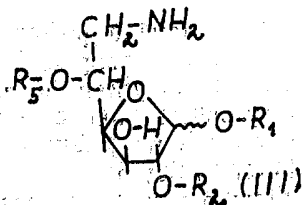
R₆ znamená methylovou nebo chlorethylovou skupinu a

R₁ znamená vodík, methylovou, ethylovou nebo propylovou skupinu, a

R₂ znamená vodík nebo

R₁ a R₂ znamenají společně isopropylidenovou skupinu.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se získají tím, že se na sloučeninu obecného vzorce III,



v němž

R₁, R₂ a R₅ mají shora uvedený význam, působí reaktivním derivátem N-nitroso-N-R₆-karbamové kyseliny obecného vzorce IV,



v němž

R₆ má shora uvedený význam.

Reaktivním derivátem může být např. anhydrid kyseliny, výhodně smíšený anhydrid kyseliny, jako azid kyseliny nebo aktivovaný ester. Jako aktivované estery lze uvést zejména kyanmethylester, karboxymethylester, p-nitrofenylthioester, p-nitrofenylester, 2,4,5-trichlorfenylester, pentachlorfenylester, N-hydroxysukcinimidester, N-hydroxy-

ftalimidester, 8-hydroxychinolinester nebo N-hydroxypiperidinder.

Tato reakce se provádí známým způsobem tím, že se pracuje výhodně v rozpouštědle, jako je voda, halogenovaný uhlovodík, například dichlor- nebo trichlorethan, ether, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo v případně alkylovaném pyridinu, jako je pyridin, pikolin, lutidin nebo chinolin.

Používané výchozí látky jsou známé nebo se dají vyrábět známým způsobem. Tak lze amin vzorce III získat z příslušné v poloze 6 nesubstituované glukofuranosy, například reakcí s reaktivním esterem, například s alkan- nebo arylsulfonovou kyselinou nebo s halogenvodíkovou kyselinou, a potom převedením na azid a redukcí takto získaného azidu na 6-deoxy-6-aminoglukofuranosu.

Shora popsany postup se provádí známými metodami, v nepřítomnosti nebo výhodně v přítomnosti ředidla nebo rozpouštědla, pokud je to nutné, za chlazení nebo za zahřívání, za zvýšeného tlaku a/nebo v inertní atmosféře, například pod dusíkem.

Nové sloučeniny se mohou vyskytovat jako čisté α- nebo β-anomery nebo jako směsi anomerů. Posléze uvedené směsi se mohou na základě fyzikálně-chemických rozdílů složek rozdělit známým způsobem na oba čisté anomery, například chromatografickým dělením, jako chromatografií na tenké vrstvě nebo libovolným jiným vhodným dělicím postupem. Výhodně se izoluje účinnější z obou anomerů.

Vynález se týká také těch forem provedení postupu, při nichž se výchozí látka tvoří za reakčních podmínek nebo se používá ve formě reaktivního derivátu nebo soli. Přitom se výhodně vychází z takových výchozích látek, které postupy podle vynálezu vedou ke sloučeninám, které byly shora popsány jako zvláště cenné.

Vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny vzorce I. U farmaceutických přípravků podle vynálezu jde o přípravky k enterálnímu, jako orálnímu nebo rektálnímu, jakož i k parenterálnímu podávání teplokrevným živočichům, a které obsahují farmakologicky účinnou látku samotnou nebo společně s farmaceuticky použitelným nosičem. Dávka účinné látky je závislá na druhu teplokrevného jedince, stáří a individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace.

Nové farmaceutické přípravky obsahují asi 10 až 95 %, výhodně asi od 20 do 90 % účinné látky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu mohou být přítomny například ve formě jednotlivých dávek, jako jsou dražé, tablety, kapsle, čípky nebo ampule.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu se vyrábějí známým způsobem, například pomocí běžných mísicích, granulačních, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktoza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózové přípravky a/nebo fosforečnany vápenaté, například fosforečnan vápenatý nebo dihydrogenfosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako zmazovatělý škrob za použití například kukuřičného, pšeničného, rýžového nebo bramborového škrobu, želatina, tragan, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon, a/nebo popřípadě látky umožňující rozpad tablet, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylškrob, zesítěný polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako alginát sodný, pomocné látky, kterými jsou především regulátory tekutosti a látky lubrikační, jako je například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako hořečnatá nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, a/nebo polyethylenglykol.

Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky, které jsou popřípadě rezistentní vůči účinku žaludečních šťáv, přičemž se kromě jiného používá koncentrovaných roztoků cukrů, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo kysličník titaničitý, dále roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel, nebo, k výrobě povlaků rezistentních vůči účinkům žaludečních šťáv, roztoků vhodných celulózových derivátů, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. Tablety nebo jádra dražé mohou obsahovat přídavek barviv nebo pigmentů, například k rozlišení nebo k identifikaci různých dávek účinné látky.

Vynález se týká dále léčení teplokrevných živočichů napadených nádory nebo leukémií k dosažení účinků projevujících se potlačením nádorů a/nebo leukémie za použití farmaceutického přípravku podle vynálezu. Denní dávka činí u teplokrevného živočicha o hmotnosti asi 70 kg asi 10 až 500 mg na 1 den, výhodně 50 až 300 mg na 1 den.

Shora popsaný vynález ilustrují následující příklady provedení. Tyto příklady však rozsah tohoto vynálezu v žádném případě neomezují. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

K roztoku 4,7 g ethyl-6-amino-6-deoxy-5-O-methyl- α -D-glukofuranosidu ve 40 ml chloroformu ochlazenému na 0 °C se přikape roztok 2,5 g N-nitrosomethylkarbamoylazidu ve 40 ml etheru a směs se další 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Tento roztok se odpaří k suchu a zbytek se rozpustí v destilované vodě. Potom se provádí jedenkrát extrakce etherem, vodná fáze se oddělí a lyofilizuje se. Získá se ethyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid o teplotě tání 54 až 55 °C

a $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,914$).

Příklad 2

Analogickým způsobem se za použití odpovídajících výchozích látek získají tyto sloučeniny:

a)

ethyl-6-[3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy-5-O-methyl- α -D-glukofuranosid,
 $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ \pm 1^\circ$
 (chloroform, $c = 1,231$),

b)

ethyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid,
 $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ \pm 1^\circ$
 (voda, $c = 1,124$),

c)

6-deoxy-1,2-O-isopropyliden-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosa,
 $[\alpha]_D^{20} = 11^\circ \pm 1^\circ$
 (chloroform, $c = 1,002$),
 teplota tání = 45 °C (rozklad),

d)

ethyl-5-O-ethyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid,
 $[\alpha]_D^{20} = +57^\circ \pm 1^\circ$
 (chloroform, $c = 1,023$),

e)

ethyl-6-deoxy-(3-methyl-3-nitrosoureido)-5-O-propyl- α -D-glukofuranosid,
 $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ \pm 1^\circ$
 (chloroform, $c = 1,045$),

f)

ethyl-5-O-benzyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid,
 $[\alpha]_D^{20} = 41^\circ \pm 1^\circ$
 (chloroform, $c = 1,217$),

g)

methyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)-5-O-methyl- α -D-glukofuranosid,
 $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ \pm 1^\circ$
 (chloroform, $c = 1,001$),
 teplota tání 82 až 83 °C,

h)

ethyl-6-deoxy-2,5-di-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- ω -D-glukofuranosid,
 $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ \pm 1^\circ$
 (chloroform, $c = 1,049$),
 teplota tání 93,5 až 95 °C,

i)

ethyl-2-O-acetyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid,
 $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ \pm 1^\circ$
 (chloroform, $c = 1,011$),
 teplota tání 55 až 57 °C,

j)
6-deoxy-1,2-di-O-acetyl-5-O-methyl-6-
-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-gluko-
furanosa,
[α]_D²⁰ = +17° ± 1°
(chloroform, c = 0,995);

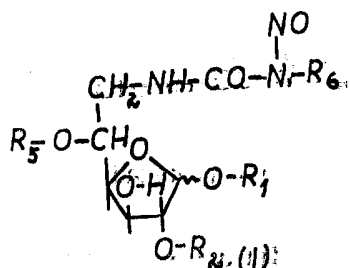
k)
benzyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methyl-
3-nitrosoureido)-D-glukofuranosid,
[α]_D²⁰ = +69° ± 1°
(chloroform, c = 1,318);

l)
5-acetyl-6-deoxy-1,2-O-isopropyliden-6-
-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-
glukofuranosa,
[α]_D²⁰ = -26° ± 1°
(chloroform, c = 1,107) a:

m)
ethyl-6-(3-ethyl-3-nitrosoureido)-6-deoxy-
5-O-methyl- α -D-glukofuranosid,
[α]_D²⁰ = +58° ± 1°
(chloroform; c = 0,949):

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby N₁-glukofuranosid-6-yl-
-N₃-nitrosomočovin obecného vzorce I,



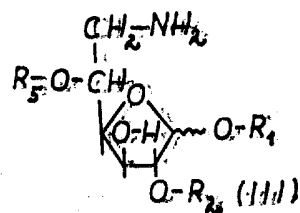
v němž

R₁, R₂ a R₅ znamenají vodík, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylový zbytek nebo alkanoylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₁ a R₂ znamenají společně také alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

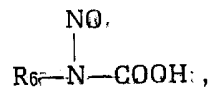
R₆ znamená popřípadě halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

vyznačující se tím, že se na amin obecného vzorce III,



v němž

R₁, R₂ a R₅ mají význam definovaný pod vzorcem I, působí reaktivním derivátem N-nitroso-N-R₆-karbamové kyseliny obecného vzorce IV,



(IV).

přídemž

R₆ má význam definovaný pod vzorcem I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců III a IV; v nichž R₁ znamená vodík, methyl, ethyl nebo propyl a R₂ znamená vodík, a R₁ a R₂ znamená společně isopropylidenový zbytek a R₆ znamená methyl a R₆ znamená methyl nebo chlorethyl.