



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 653 014 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 127/22
C 07 C 143/833
A 61 K 31/17
A 61 K 31/64

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

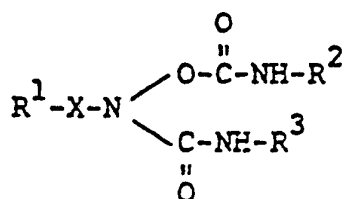
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑮① Gesuchsnummer:	811/83	⑦③ Inhaber:	The Dow Chemical Company, Midland/MI (US)
⑮② Anmeldungsdatum:	14.02.1983		
⑮③ Priorität(en):	17.02.1982 US 349502	⑦② Erfinder:	Reifschneider, Walter, Walnut Creek/CA (US)
⑮④ Patent erteilt:	13.12.1985		
⑮⑤ Patentschrift veröffentlicht:	13.12.1985	⑦④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑮⑥ N-((Amino)carbonyl)-N-(((Amino)-carbonyl)-oxy)acylamide.

⑮⑦ N-((Amino)-carbonyl)-N-(((Amino)carbonyl)oxy) acylamide der Formel I



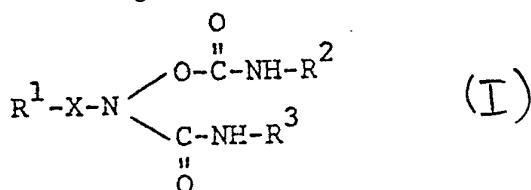
worin R¹, R² und R³ je unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Phenyl, welches mit 1-5 Alkylgruppen substituiert ist, wobei diese Alkylgruppen 1-4 Kohlenstoffatome umfassen, und X Carbonyl oder Sulfonyl bedeuten.

Diese Verbindungen haben eine das Wachstum von P₃₈₈ Leukämie oder MX-1 Karzinom hemmende Wirkung.

Ferner ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Eine Verbindung der Formel I



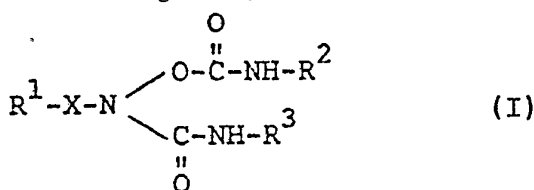
worin R^1 , R^2 und R^3 je unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3–6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Phenyl, welches mit 1–5 Alkylgruppen substituiert ist, wobei diese Alkylgruppen 1–4 Kohlenstoffatome umfassen, und X Carbonyl oder Sulfonyl bedeuten.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X Carbonyl bedeutet.

3. Eine Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 , R^2 und R^3 je Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten.

4. Eine Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)-oxy)acetamid ist.

5. Zusammensetzung mit das Wachstum von P_{388} Leukämie oder MX-1 Karzinom hemmender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein pharmazeutisch annehmbares Trägermaterial in Kombination mit einer wirksamen P_{388} Leukämie oder MX-1 Karzinom wachstumshemmenden Menge einer Verbindung enthält, welche der Formel I



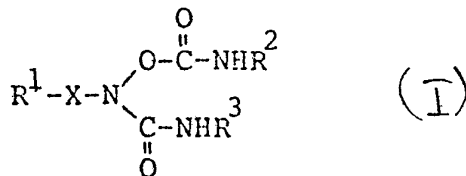
entspricht, worin R^1 , R^2 und R^3 je unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3–6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Phenyl, welches mit 1–5 Alkylgruppen substituiert ist, wobei diese Alkylgruppen 1–4 Kohlenstoffatome umfassen, und X Carbonyl oder Sulfonyl bedeuten.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass X Carbonyl bedeutet.

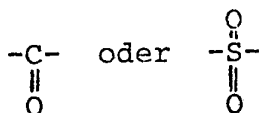
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 , R^2 und R^3 je Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)acetamid ist.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



worin R^1 , R^2 und R^3 je unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 bis C_4 -Niederalkyl, C_3 bis C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder mit 1 bis 5 Niederalkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiertes Phenyl, und X



bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) für Verbindungen, worin R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung haben, eine molare Menge einer Verbindung der Formel $\text{R}^1\text{-X-NHOH}$ mit zwei molaren Teilen eines Isocyanates der Formel $\text{R}^2\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ umsetzt, und

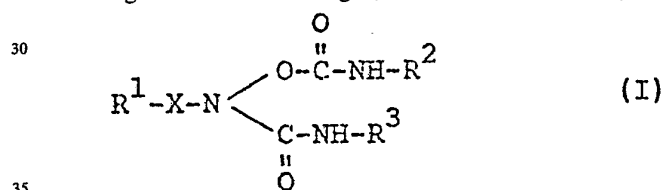
(b) für Verbindungen, worin R^2 und R^3 verschiedene Bedeutungen haben, zuerst eine molare Menge einer Verbindung der Formel $\text{R}^1\text{-X-NHOH}$ mit einer molaren Menge eines Isocyanates der Formel $\text{R}^2\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ umsetzt, und in einem zweiten Schritt eine molare Menge eines anderen Isocyanates der Formel $\text{R}^3\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ mit dem Produkt des ersten Schrittes umsetzt, wobei alle genannten Umsetzungen in einem inerten organischen Lösungsmittel in der Gegenwart von katalytischen Mengen eines Aktivierungsmittels und bei Temperaturen von 0–60 °C erfolgen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass X Carbonyl bedeutet.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 , R^2 und R^3 je Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)-oxy)acetamid herstellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Gruppe von neuen organischen Verbindungen, welche der Formel I



entsprechen, worin R^1 , R^2 und R^3 je unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 bis C_4 -Niederalkyl, C_3 bis C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder mit 1 bis 5 Niederalkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiertes Phenyl bedeuten; und X bedeutet



oder Sulfonyl ($-\text{SO}_2$). Diese Verbindungen haben eine anti-neoplastische Aktivität.

Der hierin verwendete Ausdruck «Niederalkyl» bezieht sich auf aliphatische geradkettige oder verzweigt-kettige Reste mit eins bis etwa einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, wie etwa Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert-Butyl und ähnliches; der

Ausdruck «Cycloalkyl» bezieht sich auf gesättigte monocyklische Kohlenwasserstoffreste von 3 bis etwa einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen, wie etwa Cyclopropyl, Cyclohexyl und ähnliches.

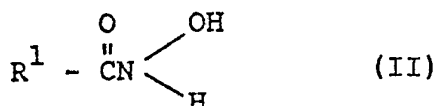
Bevorzugte Verbindungen gemäss der vorliegenden Erfindung sind jene Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 und R^3 je Niederalkyl bedeuten, und X Carbonyl oder Sulfonyl bedeutet. Speziell bevorzugt sind jene Verbindungen, worin R^1 , R^2 und R^3 je Methyl bedeuten, und X Carbonyl oder Sulfonyl bedeutet. Speziell bevorzugt ist die Verbindung, worin R^1 , R^2 und R^3 je Methyl bedeuten, und X Carbonyl bedeutet.

Es ist gefunden worden, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wirksam sind bei der Hemmung des Zellwachstums von HeLa-Zellen in Säugern. Es ist weiter gefunden worden, dass die Verbindungen wirksam sind bei der Hemmung des Wachstums von P_{388} Leukämie(en) oder MX-1 Karzinom(en) in Säugern, welche davon heimgesucht worden sind.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf Zusammensetzungen, welche geeignet sind für die Hemmung des Wachstums von HeLa-Zellen, P₃₈₈ Leukämien oder MX-1 Karzinomen, und welche eine wirksame Menge der aktiven Verbindung oder der aktiven Verbindungen, wie sie hierin beschrieben sind, in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterial enthalten.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können leicht hergestellt werden mittels den folgenden Verfahren:

(A) Jene Verbindungen der Formel I worin X Carbonyl bedeutet, und R¹, R² und R³ die weiter oben angegebenen Bedeutungen haben, und R² und R³ gleich sind, können hergestellt werden mittels der Umsetzung einer R¹-substituierten Acylhydroxamsäure der Formel II



mit einem substituierten Isocyanat, dessen Substituent jener ist, welcher ausgewählt ist für jenen Rest R² und R³ in der Formel I.

Für diese Reaktion werden gute Resultate erhalten, wenn das substituierte Isocyanat in einer etwa zweifachen molaren Konzentration bezüglich der R¹-substituierten-Acylhydroxamsäure vorhanden ist. Jedoch ist die Menge der verwendeten Reaktanten nicht kritisch, und etwas des gewünschten Produktes wird erhalten, wenn die Reaktanten in irgend einem Anteil verwendet werden.

Die Reaktanten werden miteinander in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie etwa Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, in der Gegenwart einer geringen Menge eines Aktivierungsmittels, wie etwa Dibutylzinn-dilaurat oder Triethylmain, in Kontakt gebracht. Das Reaktionsgemisch wird zweckmässig bei etwa Raumtemperatur unter atmosphärischem Druck während einer solchen Zeitspanne gerührt, welche genügt, um eine wesentliche Beendigung der Reaktion sicherzustellen, und um das gewünschte Produkt zu erhalten. Es kann auch notwendig sein, höhere oder tiefere Temperaturen zu verwenden, oder man kann einen erhöhten Druck verwenden, um die Vollständigkeit der Reaktion sicherzustellen.

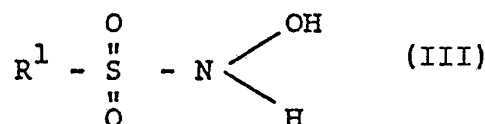
Nach Beendigung der Reaktion wird gewöhnlich das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch mittels herkömmlichen Techniken entfernt, wie etwa durch Verdampfung, Filtration oder Dekandieren. Die Reinigung des Produktes wird mittels Verfahren bewerkstelligt, welche im Stand der Technik gut bekannt sind, wie etwa mittels Umkristallisieren.

(B) Jene Verbindungen der Formel I, worin X Carbonyl bedeutet, und R¹, R² und R³ die weiter oben angegebenen Bedeutungen haben, und R² und R³ verschiedene Reste bedeuten, werden hergestellt unter Verwendung eines im wesentlichen zweistufigen Verfahrens. Beim ersten Schritt wird eine Acylhydroxamsäure, wie sie durch die Formel II dargestellt wird, mit einer etwa equimolaren Menge eines Isocyanates umgesetzt, welches mit einem der weiter oben definierten Reste R² substituiert ist. Nach Beendigung dieser Reaktion wird das resultierende Produkt mit einer etwa equimolaren Menge eines Isocyanates umgesetzt, welches mit einem der weiter oben definierten Reste R³ substituiert ist, wobei man die gewünschte Verbindung der Formel I erhält.

Die genauen Anteile der verwendeten Reaktanten sind nicht kritisch, aber jeder Schritt dieses Zweistufenverfahrens benötigt die Reaktanten in Mengen, die im wesentlichen equimolar sind, und die Verwendung von solchen Mengen ist bevorzugt.

Die obigen Reaktionen werden bequemerweise unter Verwendung der Reaktionsbedingungen ausgeführt, welche im wesentlichen so sind, wie sie weiter oben unter (A) beschrieben worden sind. Diese Verbindungen werden auch gewonnen und gereinigt, wie dies weiter oben unter (A) angegeben ist, und zwar unter Verwendung von herkömmlichen Techniken.

(C) Jene Verbindungen der Formel I, worin X Sulfonyl bedeutet, und R¹, R² und R³ die weiter oben angegebenen Bedeutungen haben, und R² und R³ den gleichen Substituenten bedeuten, werden in einer solchen Art und Weise und unter Bedingungen und unter Verwendung von Mengen hergestellt, die im wesentlichen jenen entsprechen, die weiter oben unter (A) beschrieben worden sind. Ein gewünschtes N-Hydroxy-R¹-substituiertes Sulfamid der Formel III



wird mit einem Isocyanat umgesetzt, dessen Substituent jener ist, welcher für jeden der Reste R² und R³ in der Formel I ausgewählt ist, wobei das substituierte Isocyanat in einer etwa zweifachen molaren Konzentration bezüglich dem N-Hydroxy-R¹-substituierten Sulfamid der Formel III eingesetzt wird.

(D) Gleichfalls werden jene Verbindungen der Formel I, worin X Sulfonyl bedeutet, R¹, R² und R³ die weiter oben angegebenen Bedeutungen haben, und wobei R² und R³ verschiedene Reste bedeuten, in einer Art und Weise und unter Bedingungen und in Anteilen hergestellt, die im wesentlichen die gleichen sind, wie sie weiter oben unter (B) beschrieben worden sind. Ein gewünschtes N-Hydroxy-R¹-substituiertes Sulfamid der Formel III wird mit einer etwa equimolaren Menge eines Isocyanates umgesetzt, das mit einem der weiter oben definierten Reste R² substituiert ist. Nach der Beendigung dieser Reaktion wird das resultierende Produkt mit einer etwa equimolaren Menge eines Isocyanates umgesetzt, welches mit einem der weiter oben definierten Reste R³ substituiert ist, wobei man die gewünschte Verbindung der Formel I erhält.

Die Verbindungen, welche als Ausgangsmaterialien bei der Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden, sind im Stand der Technik bekannt.

Die folgenden Beispiele dienen der Illustration der vorliegenden Erfindung. Diese sind spezifische Beispiele von bevorzugten Ausführungsformen dieser Erfindung und begrenzen die Erfindung in keiner Art und Weise.

Beispiel 1

N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)acetamid

Ein Gemisch von Acetohydroxamsäure (7,5 g), Methylisocyanat (12,0 g), 80 Milliliter (ml) Methylenchlorid und etwa drei Tropfen Triethylamin wurde etwa während einer Stunde gerührt, um eine Lösung herzustellen. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen, wonach das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde, wobei ein Rückstand zurückblieb. Der Rückstand wurde aus Methylenchlorid umkristallisiert, wobei man das gewünschte N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)acetamid als weisse Kristalle erhielt, welche einen Schmelzpunkt (m. p.) von 121–123,5 °C hatten.

Beispiel 2

N-((Ethylamino)carbonyl)-N-(((ethylamino)carbonyl)oxy)acetamid

Acetohydroxamsäure (7,5 g), Ethylisocyanat (16,0 g) und etwa drei Tropfen Triethylamin wurden in etwa 50 ml Methylenchlorid während etwa 48 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde anschliessend unter Vakuum eingeeengt, wobei ein Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde zweimal aus einer Lösung von Methylenchlorid und Hexan umkristallisiert, und danach aus einer kleinen Menge Methylenchlorid. Eine letzte Umkristallisation aus Toluol ergab das gewünschte N-((Ethylamino)-carbonyl)-N-(((ethylamino)carbonyl)oxy)acetamid als weisse Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 84–86 °C.

Beispiel 3

N-(((1,1-Dimethylethyl)amino)carbonyl)-N-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid

Acetohydroxamsäure (7,5 g), tert-Butylisocyanat (22 g) und einige Tropfen Triethylamin wurden in 80 ml Methylenchlorid während etwa 48 Stunden gerührt. Nach dem Rühren wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, wobei ein Rückstand zurückblieb, welcher aus einer Lösung umkristallisiert wurde, die Methylenchlorid und Hexan enthielt. Eine weitere Umkristallisation aus Methylenchlorid ergab das gewünschte N-(((1,1-Dimethylethyl)amino)carbonyl)-N-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid, mit einem Schmelzpunkt von 111–113 °C.

Beispiel 4

N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)propionamid

Propiohydroxamsäure (4,5 g), Methylisocyanat (6,0 g) und einige Tropfen Triethylamin wurden während etwa einer Stunde in etwa 50 ml Methylenchlorid gerührt. Die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur während etwa 48 Stunden stengelassen, wonach das Lösungsmittel unter Verdampfung entfernt wurde, wobei ein Rückstand zurückblieb. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Methylenchlorid und Hexan umkristallisiert, wobei das gewünschte N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)propionamid als weisse Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 90,5–92,5 °C zurückblieb.

Beispiel 5

N-((Ethylamino)carbonyl)-N-(((ethylamino)carbonyl)oxy)propionamid

Propiohydroxamsäure (4,5 g), Ethylisocyanat (8,0 g) und einige Tropfen Triethylamin wurden zu 100 ml Methylenchlorid hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur während etwa 12 Stunden stengelassen. Das Lösungsmittel wurde anschliessend unter Vakuum entfernt, wobei ein Rückstand zurückblieb, welcher aus einer Lösung aus Methylenchlorid und Hexan umkristallisiert wurde, wonach man das gewünschte N-((Ethylamino)carbonyl)-N-(((ethylamino)carbonyl)oxy)propionamid als weisse Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 104–106 °C erhielt.

Beispiel 6

N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)-2,2-dimethylpropionamid

(2,2-Dimethyl)propiohydroxamsäure (5,9 g), Methylisocyanat (6,5 g) und einige Tropfen Triethylamin wurden in etwa 50 ml Methylenchlorid während einer Zeitspanne von etwa 48 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde anschliessend unter Vakuum eingeeengt, wobei ein farbloser, ölgiger Rückstand resultierte. Die Behandlung dieses Öles mit Hexan ergab einen klebrigen Festkörper, welcher aus einer Lösung aus Methylenchlorid und Hexan umkristallisiert wurde. Die

anschliessende Umkristallisation aus einer minimalen Menge Methylenchlorid und Toluol ergab das gewünschte N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)-(2,2-dimethyl)propionamid als weisse Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 117–119 °C (mit einem leichten Sintern von etwa 116 °C).

Gemäss einem Verfahren, welches im wesentlichen das gleiche ist, welches weiter oben beschrieben worden ist, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt mittels der Umsetzung einer geeignet substituierten Acylhydroxamsäure mit einem geeigneten Isocyanat.

Beispiel 7

N-((Cyclohexylamino)carbonyl)-N-(((cyclohexylamino)carbonyl)oxy)acetamid, m. p. 109–112 °C.

Beispiel 8

N-(((1-Methylethyl)amino)carbonyl)-N-(((2-methylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid, m. p. 65–68 °C.

Beispiel 9

N-((Propylamino)carbonyl)-N-(((propylamino)carbonyl)oxy)acetamid, m. p. 50–53 °C.

Beispiel 10

N-((Phenylamino)carbonyl)-N-(((phenylamino)carbonyl)oxy)acetamid, m. p. 134–136 °C.

Beispiel 11

N-(((3-Methylphenyl)amino)carbonyl)-N-(((2-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid.

Beispiel 12

N-(((4-Methylphenyl)amino)carbonyl)-N-(((4-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid, m. p. 140–142 °C.

Beispiel 13

N-((Butylamino)carbonyl)-N-(((butylamino)carbonyl)oxy)acetamid.

Beispiel 14

N-(((1-Methylethyl)amino)carbonyl)-N-(((1-Methylethyl)amino)carbonyl)oxy)benzamid.

Beispiel 15

N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)benzamid, m. p. 131–133 °C.

Beispiel 16

N-((Ethylamino)carbonyl)-N-(((ethylamino)carbonyl)oxy)benzamid, m. p. 154–155 °C.

Beispiel 17

N-((Propylamino)carbonyl)-N-(((propylamino)carbonyl)oxy)benzamid, m. p. 66–69 °C.

Beispiel 18

N-((Butylamino)carbonyl)-N-(((butylamino)carbonyl)oxy)benzamid, m. p. 42–43 °C.

Beispiel 19

N-(((1,1-Dimethylethyl)amino)carbonyl)-N-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)benzamid, m. p. 133–134 °C.

Beispiel 20

N-((Phenylamino)carbonyl)-N-(((phenylamino)carbonyl)oxy)benzamid.

Beispiel 21

N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid

(a) N-(((1,1-Dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid

Acetohydroxamsäure (7,5 g) tert-Butylisocyanat (10,0 g) und einige Tropfen Triethylamin wurden bei Raumtemperatur in etwa 200 ml Methylenchlorid während drei Stunden gerührt. Nach dieser Zeitspanne wurde ein unlöslicher Festkörper aus dem Reaktionsgemisch mittels Filtration gesammelt, und man eruierte, dass das gewünschte Produkt war. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeeengt, wobei ein Rückstand zurückblieb, welcher aus Toluol umkristallisiert wurde, wobei man eine weitere Menge des gewünschten N-(((1,1-Dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamides erhielt.

(b) N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid

N-(((1,1-Dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid (8,7 g), Methylisocyanat (3,2 g) und einige Tropfen Triethylamin wurden bei Raumtemperatur in 150 ml Methylenchlorid während etwa 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschliessend unter Vakuum entfernt, wobei ein öliges Rückstand zurückblieb, welcher in heissem Toluol aufgelöst wurde. Nach dem Abkühlen fiel ein weisses kristallines Material aus, welches mittels Filtration gesammelt wurde. Die weissen Kristalle wurden aus Toluol umkristallisiert, wobei man einen Rückstand erhielt, welcher mit etwa 50 ml Wasser während zwei Stunden vermischt wurde. Dieses Gemisch wurde anschliessend filtriert, und das unlösliche Material wurde im Vakuum getrocknet, wobei man das gewünschte N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)acetamid mit einem Schmelzpunkt von 142–144 °C erhielt.

Beispiel 22

N-((Propylamino)carbonyl)-N-(((propylamino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid

(a) Herstellung von N-Hydroxycyclopropancarboxamid

Eine Lösung von etwa 1,3 Mol Hydroxylamin-hydrochlorid in etwa 500 ml Methanol wurde hergestellt und gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 300 ml einer methanolischen Lösung hinzugegeben, welche etwa 2,0 Mol Kaliumhydroxyd enthielt. Nach etwa 5 Minuten wurde Ethylcyclopropancarboxylat (0,66 Mol) hinzugegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde nach etwa 10 Minuten filtriert, wobei ein Rückstand zurückblieb, welcher mit Methanol gewaschen und anschliessend angesäuert wurde. Das angesäuerte Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingeeengt, wobei ein Festkörper zurückblieb. Der Festkörper wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei ein weisser Festkörper zurückblieb, welcher als N-Hydroxycyclopropancarboxamid mit einem Schmelzpunkt von 117–119 °C bestimmt wurde.

(b) N-((Propylamino)carbonyl)-N-(((propylamino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid

N-Hydroxycyclopropancarboxamid (5,0 g), n-Propylisocyanat (0,3 g) und 5 Tropfen Triethylamin wurden bei Raumtemperatur in etwa 100 ml Methylenchlorid während etwa 12 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend eingeeengt, wobei ein öliges Rückstand zurückblieb, welcher beim Kratzen auskristallisierte. Dieser Festkörper wurde anschliessend aus einem Gemisch aus Cyclohexan und Isopropanol umkristallisiert und getrocknet. Nach dem Trocknen wurde das gewünschte N-((Propylamino)carbonyl)-N-(((propylamino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid als ein weisser Festkörper mit einem Schmelzpunkt von 76–78 °C erhalten.

Unter Verwendung eines im wesentlichen ähnlichen Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

Beispiel 23

N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid, m. p. 109–111 °C.

Beispiel 24

N-((Ethylamino)carbonyl)-N-(((ethylamino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid, m. p. 120–122 °C.

Beispiel 25

N-(((1-Methylethyl)amino)carbonyl)-N-(((1-methylethyl)amino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid, m. p. 99–101 °C.

Beispiel 26

N-((Butylamino)carbonyl)-N-(((butylamino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid, m. p. 48–49 °C.

Beispiel 27

N-(((1,1-Dimethylethyl)amino)carbonyl)-N-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid.

Beispiel 28

N-((Phenylamino)carbonyl)-N-(((phenylamino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid, m. p. 140–142 °C.

Beispiel 29

N-((Cyclohexylamino)carbonyl)-N-(((cyclohexylamino)carbonyl)oxy)cyclopropancarboxamid, m. p. 122–124 °C.

Beispiel 30

N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)-methansulfamid

(a) Herstellung von N-Hydroxymethansulfamid

Eine Lösung aus Natriummethoxid wurde hergestellt durch Auflösen von 23 g Natrium in 300 ml Methanol. Diese Lösung wurde (unter Kühlung) zu 69 g Hydroxylaminhydrochlorid in 300 ml Methanol hinzugegeben, und anschliessend wurde filtriert. Das Filtrat wurde auf eine Temperatur von etwa 15 °C gekühlt, und Methansulfonylchlorid (19,3 ml) wurde nach etwa 48 Stunden hinzugegeben, danach wurde das Reaktionsgemisch filtriert, und das Filtrat wurde eingeeengt, wobei ein Rückstand zurückblieb. Der Rückstand wurde viermal mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten Etherextrakte wurden eingeeengt, wobei ein leicht gelbes viskoses Öl zurückblieb. Es bildete sich ein weisser Festkörper beim Kratzen, welcher Infrarotabsorptionsbanden hatte, welche mit dem gewünschten N-Hydroxymethansulfamid in Einklang standen.

(b) N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)methansulfamid

N-Hydroxymethansulfamid (8,0 g), Methylisocyanat (9,4 g) und etwa fünf Tropfen Triethylamin wurden in etwa 80 ml Methylenchlorid miteinander in Kontakt gebracht. Mit fortschreitender Reaktion bildete sich ein weisser Festkörper, welcher anschliessend gewonnen wurde. Der Festkörper wurde aus Isopropanol umkristallisiert, wobei man das gewünschte N-((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)methansulfamid mit einem Schmelzpunkt von 131–132 °C erhielt.

Gemäss einem Verfahren, welches im wesentlichen das gleiche wie jenes von Beispiel 30 ist, wurde die folgende Verbindung hergestellt.

Beispiel 31
N-((Ethylamino)carbonyl)-N-(((ethylamino)carbonyl)-oxy)-methansulfamid

Die physikalischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel I werden in der Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1







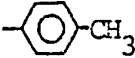
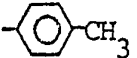



































Verbindung Beispiel Nummer	R ¹	R ²	R ³	X	m.p. (°C)	Ausbeute (%)	berechnet %C	%H	%N	gefunden %C	%H
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	121,5–123,5	91	38,09	5,86	22,21	38,16	5,75
2	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	84–86	45	44,23	6,96	19,35	44,43	7,04
3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	111–113	96	53,73	8,48	15,37	53,20	8,44
4	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	90,5–92,5	90	41,37	6,45	20,68	41,38	6,40
5	C ₂ H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	104–106	84	46,74	7,41	18,17	46,78	7,26
6	C(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	117–119	33	46,74	7,41	18,17	46,92	7,28
7	CH ₃			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	109–112	63	59,06	8,37	12,91	58,9	8,44
8	CH ₃	–CH(CH ₃) ₂	–CH(CH ₃) ₂	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	65–68	65	48,97	7,81	17,13	48,0	7,72
9	CH ₃	–(CH ₂) ₂ CH ₃	–(CH ₂) ₂ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	50–53	76	48,97	7,81	17,13	48,4	7,79
10	CH ₃			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	134–136	71	61,33	4,83	13,41	61,5	4,99
11	CH ₃			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	99–102	54	63,33	5,61	12,31	53,4	5,77
12	CH ₃			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	140–142	75	63,33	5,61	12,31	63,3	5,76
13	CH ₃	–(CH ₂) ₃ CH ₃	–(CH ₂) ₃ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$		26	48,27	8,10	16,08	49,3	8,72
14		–CH(CH ₃) ₂	–CH(CH ₃) ₂	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$		40					
15		CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	131–133	67	52,59	5,18	16,73	52,59	5,33

Tabelle I (Fortsetzung)

Verbindung Beispiel Nummer	R ¹	R ²	R ³	X	m.p. (°C)	Ausbeute (%)	berechnet %C	%H	%N	gefunden %C	%H
16		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		154–155	54	55,9	6,14	15,05		
17		-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		69–72	43	58,62	6,89	13,67	58,54	6,99
18		-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		42–43	52	60,85	7,51	12,53	60,71	7,63
19		-C(CH ₃) ₃	-(CH ₃) ₃		133–134	8					
20											
21	CH ₃	-C(CH ₃) ₃	CH ₃		142–144		46,74	7,41	18,17	46,38	7,06
22		-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		76–78	88	53,16	7,80	15,49	53,1	7,82
23		CH ₃	CH ₃		109–111	74	44,65	6,09	19,53	44,6	6,21
24		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		120–122	82	49,37	7,05	17,27	49,5	7,10
25		-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		99–101	62	53,16	7,80	15,49	53,0	7,91
26		-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		48–49	78	56,17	8,42	14,04	56,0	8,34
27		-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃			41					
28					140–142	43	63,71	5,05	12,38	63,6	5,02
29					122–124	52	61,51	8,32	11,96	62,1	8,44
30	CH ₃	CH ₃	CH ₃		131–132	55	26,67	4,93	18,66		
31	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅								

Beispiel 32

Die Verbindungen dieser Erfindung zeigen die Eigenschaft des Hemmens des Zellwachstums von HeLa-Zellen (ein menschliches Karzinom der Cervix). Diese Aktivität wurde unter Verwendung der folgenden Verfahren demonstriert:

HeLa-Zellen wurden in ein 24-Bett Gewebekulturplatten (24-well tissue culture plates) mit einer Konzentration von 30 Zellen pro Bett (well) in 1 ml Wachstumsmedium gesät (Eagle's minimum, wesentliches Medium mit 5% HIFCS). Die Platten wurden bei einer Temperatur von 36 °C während 24 Stunden inkubiert, wonach das Wachstumsmedium entfernt wurde. Die Zellen wurden erneut in 1 ml weiter oben beschriebenem frischem Wachstumsmedium zusammen mit einer gemessenen Menge (0–50 mg/ml) einer der erfindungsgemässen Verbindungen suspendiert. Die 0 mg/ml Konzentration diente zur Kontrolle. Die Gewebekulturplatten wurden anschliessend bei einer Temperatur von 36 °C während 8 Tagen inkubiert, wonach das Medium entfernt wurde, und die Zellen wurden fixiert und mit 0,1% Kristallviolett in 20% Ethanol gefärbt. Die HeLa-Zellkolonien wurden makroskopisch gezählt, und Vergleiche der Koloniegrösse in behandelten Betten und im Kontrollbett wurden angestellt. Es wurde gefunden, dass die Testverbindungen zytotoxisch sind bei Konzentrationen, welche die Zahl der HeLa-Zellkolonien reduzieren, verglichen mit der Kontrolle, und zwar um 50% oder mehr. Die erfindungsgemässen Testverbindungen bewirken auch die HeLa-Wachstumshemmung bei Konzentrationen, welche die Grösse der Kolonien reduzieren, und zwar bei einer messbaren Menge, verglichen mit dem Kontrollexperiment. Die Resultate dieses Tests sind in der weiter unten stehenden Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Verbindung Beispiel Nummer	Zytotoxizität ¹	Zellwachstumshemmung ²
1	50	12,5
2	12,5	12,5
3	12,5	12,5
4	50	12,5
5	50	50
6	12,5	12,5
7	6,3	1,6
8	1,6	1,6
9	6,3	6,3
10	50	50
11	12,5	50
12	12,5	12,5
13	3,1	3,1
14	3,1	0,8
15	12,5	3,1
16	12,5	12,5
17	50	12,5
18	3,1	0,8
19	50	50
20	50	50
22	12,5	3,1
23	12,5	12,5
24	3,1	3,1

¹ Konzentration (mg/ml), bei welcher die Zahl von Kolonien der HeLa-Zellen um 50% oder mehr reduziert wurde (verglichen mit der Kontrolle).

² Konzentration (mg/ml), bei welcher die Grösse der HeLa-Kolonien in einer messbaren Menge reduziert wurde (verglichen mit der Kontrolle).

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verbindung Beispiel Nummer	Zytotoxizität ¹	Zellwachstumshemmung ²
5		
25	3,1	3,1
26	12,5	12,5
27	50	50
28	50	50
10 29	12,5	12,5
30	12,5	3,1
31	3,1	3,1

Beispiel 33

Die Verbindungen der Formel I sind nützlich bei der Behandlung von gewissen Tumoren bei Säugern; im speziellen von P₃₈₈-Leukämie und/oder MX-1-Karzinom.

Die antineoplastische Aktivität für die erfindungsgemässen Verbindungen wurde gezeigt unter Verwendung der folgenden Testverfahren:

(A) Testmäusen (CDF₁-Mäuse) wurde intraperitoneal (IP) aszide (ascitic) Flüssigkeit injiziert, welche 10⁶ Zellen von P₃₈₈ lymphozytischer Leukämie enthielt. Die Testverbindung wurde in einem Salz-Tween 80 Trägermaterial in einer passenden Dosierung verabreicht, und zwar IP täglich während 9 Tagen; die anfängliche Behandlung wurde am ersten Tag nach der Tumordinokulation vorgenommen. Die Kontrollmäuse erhielten keine Verbindung verabreicht. Die Überlebenszeiten der behandelten und unbehandelten (control) Mäuse wurden notiert. Die Resultate,

mittlere Überlebenszeit der behandelten Gruppe
mittlere Überlebenszeit der Kontrollgruppe $\times 100$,

werden als Prozentangabe der Kontrollüberlebenszeit (T/C) ausgedrückt. Daher zeigt ein Wert von grösser als 100 eine Zunahme der mittleren Überlebenszeit der behandelten Gruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe.

Tabelle 3

Aktivität gegenüber P₃₈₈ Leukämie

Verbindung Beispiel Nummer	Dosis (mg/kg)	Experiment Nr. 1 Toxizität ² T/C % Tag Überlebende	Experiment Nr. 2 Toxizität ² T/C % Tag Überlebende
45			
1	200,00	00/06	NT NT
	100,00	01/06	03/06
	50,00	142 06/06	141 06/06
50	25	NT NT	126 06/06
	12,50	NT NT	131 06/06

¹ Das Symbol (mg/kg) bedeutet Milligramm/Kilogramm an Körpergewicht pro Injektion.

² Der Numerator der Fraktion gibt die Zahl von Mäusen an, welche den Toxizitätstag überlebten (d.h. der Tag, welcher vom Tester spezifiziert wurde, und an welchem die Toxizitätsevaluation gemacht wurde) und der Denominator gibt die Zahl von Mäusen an, welche ursprünglich mit der Behandlung begonnen haben. Übermässige Sterbefälle (im allgemeinen J 34%) bei einer speziellen Dosis ist ein Anzeichen dafür, dass die Verbindung für das Testtier bei dieser Dosis toxisch ist.

NT = nicht geprüft.

Die in der Tabelle 3 gezeigten Daten zeigen, dass die Verbindung N-(((Methylamino)carbonyl)-N-(((methylamino)carbonyl)oxy)acetamid die mittlere Überlebenszeit der Testmäuse erhöht, welche von P₃₈₈ Leukämie heimgesucht worden sind.

Die Verbindung erhöht die mittlere Überlebenszeit der Testtiere bei einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht (mg/kg) pro Injektion in einem Experiment und bei 12,50, 25 und 50 mg/kg in anderen Experimenten. Übermässige Todesfälle oder ein übermässiger Gewichtsverlust am Toxizitätstag in einem sonst inaktiven Test sind Hinweise auf die Toxizität in einem Überlebensmodell oder auf falsche Aktivität in Tumorchemmungsmodellen.

(B) Ein Tumorfragment (MX-1 menschliches Brust-Xeno-Transplantat) mit einem Durchmesser zwischen 9 und 12 okularen Mikrometereinheiten (OMU) (ungefähr $1 \times 1 \times 1$ mm) wurde implantiert und in situ in der subrenalen Kapsel von athymischen Schweizermäusen (Nu/Nu Swiss) gemessen. Die passende Dosis der Testverbindung in einem salzigen Träger wurde mittels subkutaner Injektion einmal täglich während 10 Tagen verabfolgt; die anfängliche Behandlung wurde am ersten Tag nach der Tumorumplantation durchgeführt. Keine Testverbindung wurde den Kontrollmäusen verabfolgt. Die Testmäuse wurden am elften Tag getötet, und die Tumorgrosse wurde notiert. Die Veränderung des Tumordurchmessers (vom Tag 0 (Implantationstag) bis zum Tag 11 (Tötungstag)), verglichen mit der Tumorgrosse der Kontrolle, wurde als eine Evaluation des Tumorstadiums oder der Tumoregression verwendet.

Die in der Tabelle 4 angegebenen Resultate zeigen, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine hervorragende Aktivität gegenüber dem MX-1 Karzinom über einen wesentlichen Dosierungsbereich zeigen. Die Behandlung mit diesen Verbindungen verlangsamt nicht nur die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors, sondern in einigen Fällen können die Verbindungen die Tumorgrossen reduzieren.

Die Verbindungen können Säugern parenteral, z. B. intraperitoneal, subcutan oder durch intravenöse Injektion verabreicht werden. Der Weg der innerlichen Verabfolgung sollte so gewählt werden, um sicherzustellen, dass eine wirksame antineoplastische Menge (d. h. eine wachstumshemmende Menge) der Verbindung den oder die Tumor(e) kontaktiert.

Die genaue Menge der Verbindung oder der Verbindungen, die bei der praktischen Anwendung des erfindungsgemässen Verfahrens verwendet werden, d. h. die Menge der Verbindung oder der Verbindungen, die genügt, um den gewünschten tumorwachstumshemmenden Effekt zu erzielen, hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie etwa der zu verwendenden Verbindung oder der zu verwendenden Verbindungen; ferner von der Art der Kontaktierung oder der Verabfolgung; weiter von der Grösse, dem Alter und der Arten der Säuger; dem Weg, der Zeit und der Häufigkeit der Verabfolgung und dem involvierten Neoplasma. In speziellen Fällen kann die zu verabfolgende Menge mittels herkömmlichen Bereichfindungstechniken bestimmt werden.

Die Verbindungen werden vorzugsweise innerlich oder topisch in der Form einer Zusammensetzung verabfolgt, welche eine oder mehrere Verbindungen der Formel I in Abmischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterial enthält, d. h. ein Trägermaterial, welches chemisch gegenüber der aktiven Verbindung inert ist, und welches kei-

Tabelle 4
Aktivität gegenüber MX-1 menschlichem Brust-Xeno-Transplantat

5 Experiment Nummer	Verbindung von Beispiel I	Dosis ¹ (mg/kg)	Toxizitätstag ² Überlebende	Wt ³	Wt ⁴
1	Kontrolle				5,09
10		100	01/03	-0,33	
		50	03/03	-0,19	
		25	03/03	0,44	
		12,5	03/03	7,25	
2	Kontrolle				18,34
15		200	05/06	0,46	
		100	06/06	0,69	
		50	06/06	5,60	
		25	06/06	19,46	
3	Kontrolle				11,15
20		200	00/06	-0,53	
		100	06/06	-0,18	
		50	06/06	0,27	
		25	06/06	9,91	
4	Kontrolle				6,29
25		200	01/03	-0,32	
		100	03/03	0,07	
		50	02/02	5,64	
		25	03/03	4,53	

30 ¹ Das Symbol (mg/kg) bedeutet Milligramm/Kilogramm an Körpergewicht pro Injektion.

² Der Numerator der Fraktion gibt die Zahl von Mäusen an, welche den Toxizitätstag überlebten und der Denominator gibt die Zahl von Mäusen an, welche ursprünglich mit der Behandlung begonnen haben. Übermässige Sterbefälle (im allgemeinen J 34%) bei einer speziellen Dosis ist ein Anzeichen dafür, dass die Verbindung für das Testtier bei dieser Dosis toxisch ist.

³ Die Veränderung in der Tumorgrosse vom Implantationstag bis zum Tötungstag für die behandelten Mäuse. Negative Zahlenwerte geben eine Reduktion in der Tumorgrosse an.

40 ⁴ Die Veränderung im Tumorgewicht vom Implantationstag bis zum Tötungstag für die Kontrollmäuse.

45 ne schädlichen Nebeneffekte oder eine Toxizität unter den Anwendungsbedingungen zeigt; als Beispiele von geeigneten Trägermaterialien seien Kochsalzlösungen (saline) und pyrogenfreies Wasser genannt.

Die Zusammensetzungen können in flüssigen Formen sein, wie etwa sterile injizierbare Suspensionen oder Lösungen. Die pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien können Arzneimittelträgerstoffe (excipients) umfassen, wie etwa oberflächenaktive Dispersionsmittel und Suspensionsmittel. Geeignete Arzneimittelträgerstoffe sind z. B. in den Berichten von Remington's Pharmaceutical Manufacturing, Thirteenth Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1965) beschrieben.