

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203194
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 06 78
(21) (PV 3337-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 06 77
(7359/77) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 30 05 80
(45) Vydáno 15 10 83

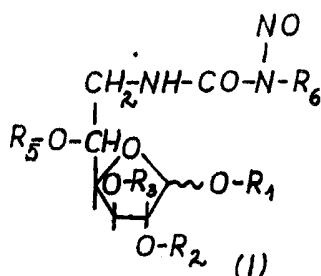
(51) Int. Cl.³
C 07 C 127/15
C 07 H 7/00

(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

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů nitrosomočoviny, zejména N₁-glukofuranosid-6-yl-N₃-nitrosomočoviny obecného vzorce I



v němž

R₁ a R₂ znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, přičemž R₁ znamená také alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo

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

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

R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, a

R₆ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5

2

atomy uhlíku nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.

Alkylem je například skupina isopropyllová, přímá nebo rozvětvená, v libovolné poloze vázaná skupina butylová nebo pentylová a především skupina methylová, ethylová nebo n-propylová.

Alkylidenovým zbytkem je zejména jako 2-butylydenový, 3-pentylydenový a především isopropylidenový zbytek.

Halogenem je například fluor, chlor nebo brom.

Nové sloučeniny se mohou vyskytovat ve formě anomerních směsí nebo čistých α- nebo β-anomerů.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména vykazují velmi dobrý účinek u některých různých způsobem transplantovaných nádorů a leukémií, jakož i z části u leukémie indukované virem. Tak například způsobují v dávkách od 25 do 500 mg/kg i. p. silné potlačení růstu nádoru u myši a Ehrlichovým ascitickým karcinomem nebo pevným Harding-Passeyovým melanomem, a u krys například s Yoshidaovým ascitickým sarkomem. Analogické dávky způsobují prodloužení života ve srovnání s kontrolou u myši například s leukémií L 1210 nebo Rauscherovou leukémií.

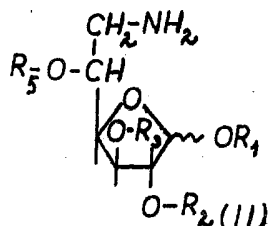
Tak se dosahuje například pomocí ethyl-6-desoxy-3,5-di-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- β -D-glukofuranosidu v dávkách od 50 do 250 mg/kg i. p. 80 až 100% potlačení růstu uvedených nádorů a u leukémie L 1210 prodloužení života o asi 60 proc, a po perorální aplikaci u myši s Rauscherovou leukémií prodloužení života o asi 150 %. Snášitelnost je dobrá. Vedlejší účinky nebyly zjištěny ani při delším ošetřování. Také u normálních zvířat nebyly po třítýdenním ošetřování při perorální aplikaci makroskopicky zjištěny žádné změny orgánů.

Zdůraznit je nutno zejména sloučeniny shora uvedeného vzorce I, v němž R_1 znamená nižší alkylovou skupinu a R_2 znamená vodík nebo R_1 a R_2 znamenají společně nižší alkylidenovou skupinu,

R_3 a R_5 znamenají nižší alkylovou skupinu nebo popřípadě halogenem, hydroxyskupinou, nižší alkoxykupinou nebo alkylovou skupinou, zejména v p-poloze, substituovanou benzylovou skupinu nebo R_6 znamená popřípadě chlorem substituovanou nižší alkylovou skupinu, například methylovou skupinu nebo chlor-ethylovou skupinu.

Především nutno uvést sloučeniny, ve kterých R_3 a R_5 znamenají methylovou skupinu, R_6 znamená methylovou skupinu nebo chlorethylovou skupinu a R_1 znamená vodík, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu a R_2 znamená vodík nebo R_1 a R_2 společně představují isopropylidenovou skupinu.

Nové sloučeniny se získají tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



v němž

R_1 , R_2 , R_3 a R_5 mají shora uvedený význam, působí reaktivním derivátem N-nitroso-N- R_6 -karbamové kyseliny obecného vzorce III



v němž

R_6 má shora uvedený význam.

Reaktivním derivátem může být například 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-hydroxysukcinimid-ester, N-hydroxyftalimidester, 8-hydroxychinolinester nebo N-hydroxypiperidines-ter.

Tato reakce se provádí o sobě známým způsobem, výhodně v rozpouštědle, jako je voda, v halogenovaném uhlovodíku, například v dichlor- nebo v trichlorethanu, etheru, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, nebo popřípadě alkylovaném pyridinu, jako je pyridin, pikolin, lutidin nebo chinolin.

Používané výchozí látky jsou známé nebo se dají vyrobit o sobě známým způsobem. Tak je možno získat amin vzorce II z odpovídající, v poloze 6 nesubstituované glukofuranosy, například reakcí s vznikem reaktivního esteru, například s alkan- nebo arylsulfonovou kyselinou nebo halogenvodíkovou kyselinou, a potom za vzniku azidu a redukcí získaného azidu na 6-desoxy-5-aminoglukofuranosu.

Shora popsání postupy se provádějí o sobě 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 se mohou na základě fyzikálně-chemických rozdílů jednotlivých složek dělit o sobě 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 používá takových výchozích látek, které vedou podle vynálezu ke sloučeninám označeným shora jako zvláště cenné.

Vynález se týká rovněž farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny vzorce I. U farmaceutických prostředků podle vynálezu se jedná o prostředky pro enterální, jako orální a rektální, jakož i parenterální aplikaci teplokrevným, a které obsahují farmakologickou účinnou látku samotnou nebo společně s farmaceuticky použitelným nosným materiálem. Dávkování účinné látky závisí na druhu teplokrevného, na stáří a na individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace.

Nové farmaceutické přípravky obsahují od asi 10 do asi 95 hmotnostních %, výhodně od asi 20 do asi 90 hmotnostních % účinné látky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu se mohou vyskytovat napří-

klad ve formě jednotkových dávek, jako dražé, tablety, kapsle, čípky nebo ampule. Farmaceutické přípravky podle vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísicích, granulacních, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukr, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulóзовé přípravky a/nebo fosforečnany vápenaté, například terciární nebo střední fosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako zmazotělý škrob za použití například kukuřičného, pšeničného, rýžového nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon, a/nebo, popřípadě látky způsobující rozpad tablet, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylcelulóza, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina algová nebo její sůl, například alginát sodný. Pomocnými látkami jsou především prostředky k regulaci tekutosti a látky lubrikační, jako například silikagel, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je hořečnatá nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, a/nebo polyethylenglykol. Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky, popřípadě rezistentními vůči účinkům žaludečních šťáv, přičemž kromě jiného obsahují například koncentrované roztoky cukrů, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo kysličník titaničitý, nebo roztoky látek ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel nebo, za účelem výroby povlaků rezistentních vůči účinkům žaludečních šťáv, roztocích vhodných celulóзовých přípravků jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. Tablety nebo povlaky dražé se mohou používat s přísadou barviv nebo pigmentů, například k identifikaci nebo označení různých dávek účinných látek.

Vynález se dále týká léčení teplotekrevních napadených nádorů nebo leukémií za účelem dosažení účinků, které se projeví potlačením nádorů a/nebo leukémie za aplikace farmaceutického přípravku podle vynálezu. Výhodně činí denní dávka u teplotekrevního hmotnosti asi 70 kg přibližně 10 až 500 mg/den výhodně 50 až 300 mg/den.

Následující příklady ilustrují shora popsaný vynález. Tyto příklady však rozsah tohoto vynálezu v žádném případě neomezuji. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

K roztoku 5,0 g ethyl-6-amino-6-deoxy-3,5-di-O-methyl- α -D-glukofuranosidu ve 40 ml chloroformu ochlazenému na 0 °C se za míchání přikape roztok 2,5 g N-nitroso-

methylkarbamoylazidu ve 40 ml etheru během 10 minut a dále se míchá 1 hodinu na ledové lázni a 3 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se nyní zahustí na polovinu původního objemu, promyje se ledem ochlazeným 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným roztokem kyselého uhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Krystalický zbytek ethyl-6-deoxy-3,5-di-O-methyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosidu se překrystaluje ze směsi etheru a petroletheru. Teplota tání 90 °C. $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,102$).

Příklad 2

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

6-deoxy-3,5-di-O-methyl-1,2-O-isopropyliden-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid, olej $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,127$),

ethyl-6-deoxy-3,5-di-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- β -D-glukofuranosid, olej $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,858$),

ethyl-2-O-acetyl-6-deoxy-3,5-di-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glukofuranosid, olej $[\alpha]_D^{20} = +96^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,710$),

ethyl-6-(3-ethyl-3-nitrosoureido)-6-deoxy-3,5-di-O-methyl- α -D-glukofuranosid, olej $[\alpha]_D^{20} = +41^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,174$),

ethyl-6-[3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy-3,5-di-O-methyl- α -D-glukofuranosid, olej $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,935$),

ethyl-6-(3-n-butyl-3-nitrosoureido)-6-deoxy-3,5-di-O-methyl- α -D-glukofuranosid, olej $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,579$),

ethyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid, teplota tání = 54 až 55° $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,003$),

ethyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)-3-O-propyl- α -D-glukofuranosid, teplota tání = 41° $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,93$),

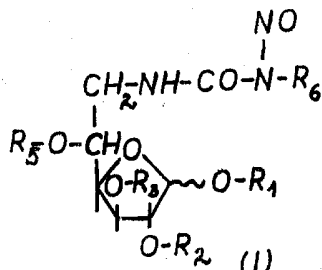
ethyl-5-O-ethyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)-3-O-propyl- α -D-glukofuranosid, teplota tání = 60° $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,362$),

ethyl-3-O-benzyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofura-

nosid, teplota tání = 92 až 93° [α]_D²⁰ = +32° $\pm$ 1° (chloroform, c = 1,438).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



v němž

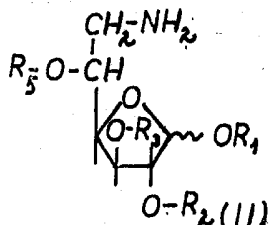
R₁ a R₂ znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, přičemž R₁ znamená také alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo

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

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

R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, a

R₆ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



v němž

R₁, R₂, R₃ a R₅ mají shora uvedený význam, kondenzuje s relativním derivátem N-nitroso-N-R₆-karbamové kyseliny obecného vzorce III



v němž

R₆ má shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají sloučeniny obecných vzorců II a III, v nichž

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 alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

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

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž

R₁ znamená vodík, methyl, ethyl nebo propyl a

R₂ znamená vodík, nebo

R₁ a R₂ znamenají společně isopropylidenový zbytek,

R₃ a R₅ znamenají methylovou skupinu a

R₆ znamená methylovou nebo chlorethyllovou skupinu.