

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203946
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 20 02 79

(21) PV (1135-79)

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

(40) Zveřejněno 30 03 80

(45) Vydáno 15 11 83

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

(72)

Autor vynálezu

STANEK JAROSLAV dr., BIRSFELDEN (Švýcarsko)

(73)

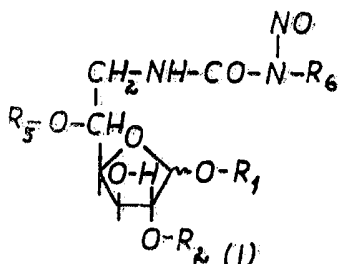
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

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

1

Vynález se týká nových derivátů nitrosomočoviny, zejména N₁-glykofuranosid-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 představují společně také alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

R₆ znamená popřípadě halogenem substitovanou 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 s 1 až 5 atomy uhlíku je například 2-butyldenový zbytek, 3-pentyldenový zbytek a především isopropyldenový zbytek.

Alkanoylovým zbytkem je především acetyl nebo propionyl.

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 leukémie L 1210 prodloužení délky života o více než 90 %.

Podobných 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 znamená společně alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₅ 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 chlorethyllový zbytek.

Především nutno uvést sloučeniny obecného vzorce I, v němž

R₅ znamená methylovou skupinu,

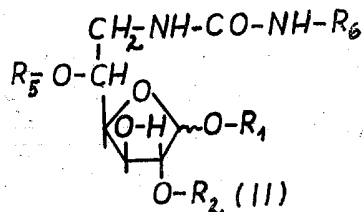
R₆ znamená methylovou nebo chlorethyllovou skupinu a

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 známým způsobem nitrosuje sloučenina obecného vzorce II,



v němž

R₁, R₂, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam.

Za tím účelem se výhodně uvádí v reakci sloučenina vzorce II s kyselinou dusitou, s jejími solemi nebo s jejími deriváty. Výhodně se pro tento účel používá soli, jako soli kyseliny dusité s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy, zvláště soli sodné, a kyselina dusitá se z ní uvolní působením kyseliny, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo dusičné, organické kyseliny, jako kyseliny uhličitě, octové nebo sulfonové, například nižší alkansulfonové kyseliny, jako methan- nebo ethansulfonové kyseliny, nebo působením iontoměníčů obsahujících sulfo skupiny, jako je například Amberlite IR 20. Je však možno používat také anhydridu kyseliny dusité, zejména smíšeného anhydridu, například s kyselinou dusičnou nebo halogenvodíkové kyseliny.

Je-li to nutné, pracuje se v přítomnosti

rozpouštědla, přičemž například přítomná organická kyselina se může rovněž používat jako rozpouštědlo. Reakce se výhodně provádí při nižší teplotě, například při teplotě -10 až 30 °C.

Výchozí látky používané při této metodě výroby jsou nové. Dají se získat známým způsobem z odpovídající glukofuranosy, která není substituována v poloze 6, například reakcí s reaktivním esterem, například s alkansulfonovou kyselinou, arylsulfonovou kyselinou nebo halogenvodíkovou kyselinou, poté převedením na azid a redukcí takto získaného azidu na 6-deoxy-6-aminoglukofuranosu, která se potom kondenzuje s vhodným derivátem N-R₆-karbamové kyseliny, jako s odpovídajícím isokyanátem na 6-deoxy-6-(3-R₆-ureido)glukofuranosu. Jak bylo shora uvedeno, provádějí se tyto reakce známým způsobem.

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, jež 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, dra-

žovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózyové přípravky a/nebo fosforečnany vápenaté, například fosforečnan vápenatý nebo dihydrogenfosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako zmazovatěly 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, zesítený 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 celulózyových 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 leukemií 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 popsany 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 13,5 g ethyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methylureido)- α -D-glukofuranosidu ve 150 ml destilované vody a 6,2 ml ledové kyseliny octové, ochlazenému na 0 °C, se během 2 hodin přikape roztok 3,6 g dusitanu sodného ve 20 ml destilované vody. Reakční směs se míchá 16 hodin na lázni s ledem, potom se nasýtí chloridem sodným a pětkrát se extrahuje 200 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí, vysuší se

síranem sodným a odpaří se. Zbytek se vyjme 100 ml destilované vody a vysuší se vymražením. Získá se ethyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosidu o teplotě tání 54 až 55 °C a $[\alpha]_D^{20}$ rovná se $+65^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,003$).

Výchozí látku je možno připravit tímto způsobem:

K roztoku 52,6 g 6-azido-3-O-benzyl-6-deoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosy v 600 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 8 g hydridu sodného (prostého oleje), směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se ochladí na 0 °C. Nyní se během 30 minut přikape 19,2 ml methyljodidu a směs se další hodinu míchá. Pak se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Ke zbytku se přidá destilovaná voda a provádí se extrakce etherem. Etherický roztok se promyje destilovanou vodou do neutrální reakce, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Takto se získá 6-azido-3-O-benzyl-6-deoxy-1,2-O-isopropyliden-5-O-methyl- α -D-glukofuranosa ve formě nažloutlého oleje o $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,667$).

Roztok 54,6 g 6-azido-3-O-benzyl-6-deoxy-1,2-O-isopropyliden-5-O-methyl- α -D-glukofuranosy ve 430 ml absolutního ethanolu a 120 ml 4,6 N alkoholického chlorovodíku se ponechá 18 hodin v klidu při teplotě místnosti a potom se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se vyjme etherem, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a odpaří se. Sloupcovou chromatografií na 1,2 kg silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu (19 : 1) jako elučního činidla se ve formě bezbarvého oleje získá ethyl-6-azido-3-O-benzyl-6-deoxy-5-O-methyl- α -D-glukofuranosid o hodnotě $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,834$).

10,1 g ethyl-6-azido-3-O-benzyl-6-deoxy-5-O-methyl- α -D-glukofuranosidu ve 100 ml ethanolu se redukuje v přítomnosti 0,5 g paládia na uhlí (5%) jako katalyzátoru vodíkem po dobu 90 minut. Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát za míchání a vnějšího chlazení smísí s přídavkem 36,7 ml methylisokyanátu, který se přidá po kapkách, a poté se směs odpaří k suchu. Odparek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a etheru. Takto se získá ethyl-3-O-benzyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methylureido)- α -D-glukofuranosid o teplotě tání 92 až 93,5 °C a $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,973$).

Tento produkt se rozpustí v methanolu a hydrogenuje se v přítomnosti 10% paládia na uhlí. Po zpracování se získá ethyl-6-deoxy-5-O-methyl-6-(3-methylureido)- α -D-glukofuranosid ve formě oleje, $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,330$).

Příklad 2

Analogickým způsobem se za použití od-

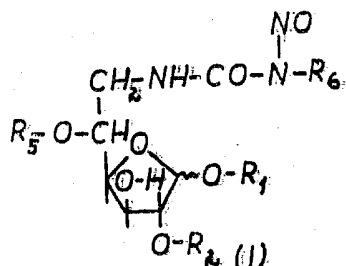
povídajících výchozích látek získají tyto sloučeniny:

- a)
ethyl-6-[3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoureido]-
-6-deoxy-5-O-methyl- α -D-glukofuranosid,
[α]_D²⁰ = +53° ± 1° (chloroform, c =
= 1,231),
- b)
ethyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-nitrosoureido)-
- α -D-glukofuranosid, [α]_D²⁰ = + 31° ± 1°
(voda, c = 1,124),
- c)
6-deoxy-1,2-O-isopropyliden-6-(3-methyl-3-
-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosa, [α]_D²⁰
rovná se 11° ± 1° (chloroform, c =
= 1,002), teplota tání = 45°C (rozklad),
- d)
ethyl-5-O-ethyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-
-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid, [α]_D²⁰
rovná se +57° ± 1° (chloroform, c =
= 1,023),
- e)
ethyl-6-deoxy(3-methyl-3-nitrosoureido)-5-
-O-propyl- α -D-glukofuranosid, [α]_D²⁰ =
= +45° ± 1° (chloroform, c = 1,045),
- f)
ethyl-5-O-benzyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-
-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid,
[α]_D²⁰ = + 41° ± 1° (chloroform, c =
= 1,217),
- g)
methyl-6-deoxy-6-(3-methyl-3-nitrosouri-

- do)-5-O-methyl- α -D-glukofuranosid,
[α]_D²⁰ = +76° ± 1° (chloroform, c =
= 1,001), teplota tání 82 až 83 °C,
- h)
ethyl-6-deoxy-2,5-di-O-methyl-6-(3-methyl-
-3-nitrosoureido)- α -D-glukofuranosid,
[α]_D²⁰ = +97° ± 1° (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-gluko-
furanosid, [α]_D²⁰ = +109° ± 1° (chloro-
form, 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-glukofuranosa,
[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-glukofura-
nosa, [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).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



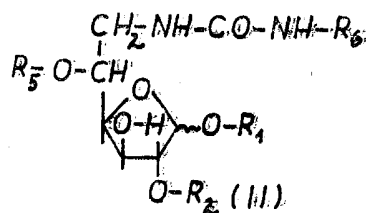
v němž

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 představují společně také alkyli-
denovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

R₃ znamená popřípadě halogenem substi-
tuovanou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se nitrosuje slou-
čenina obecného vzorce II,



v němž

R₁, R₂, R₅ a R₆ mají shora uvedený vý-
znam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
tím, že se jako výchozí látky používají slou-
čeniny obecného vzorce II, v němž

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

R₂ znamená vodík nebo

R₁ a R₂ znamenají společně isopropylide-
novou skupinu, a

R₅ znamená methylovou skupinu a

R₆ znamená methylovou skupinu nebo
chlorethylovou skupinu.