



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 849999

(61) Дополнительный к патенту —
(22) Заявлено 05.03.77 (21) 2460622/23-04
(23) Приоритет — (32) 08.03.76
(31) 664844 (33) Япония

(51) М. Кл.³

С 07 С 127/15
// А 61 К 31/17

Опубликовано 23.07.81, Бюллетень № 27

(53) УДК 547.495.
.2.07(088.8)

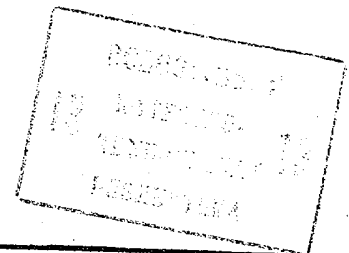
Дата опубликования описания 25.07.81

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Тецуо Суами
(Япония)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Тецуо Суами"
(Япония)

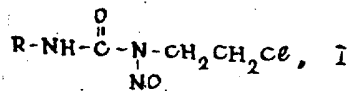


(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОЗОМОЧЕВИНЫ

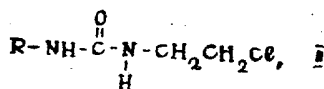
Изобретение относится к способу получения водорастворимых производных нитрозомочевины, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения — получение новых полезных соединений, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм, синтезом последних, основанным на известной реакции получения производных мочевины [1], с последующим их нитрозированием.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения водорастворимых производных нитрозомочевины общей формулы



где R — 2', 3', 4', 5'-тетраоксициклопентиленовая группа, 5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол подвергают взаимодействию с 2-хлорэтилизоцианатом в водной среде при температуре от -10 до +10°C, после чего полученный уреид общей формулы



где R имеет вышеуказанное значение, подвергают нитрозированию в среде муравьиной кислоты при температуре -10 и +10°C.

Известны исходные материалы — 5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол или его пентаацетильные производные. Десять возможных стереоизомеров приведены ниже вместе с номенклатурой, используемой для различных изомерных форм. Положение и конфигурация гидроксильных заместителей указывается линиями, показанными ниже и выше плоскости кольцевой системы циклопентила.



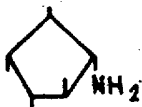
а) 1,2,3,4,5/0-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол



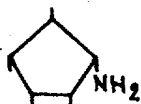
б) 1,2,3,4/5-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол



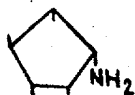
в) 1,4,5/2,3-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол



г) 1,4/2,3,5-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол



д) 1,2,3,5/4-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол



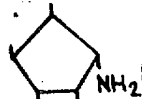
е) 1,2,4,5/3-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол



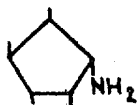
ж) 1,2,3/4,5-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол



з) 1,2,4/3,5-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол



и) 1,2,5/3,4-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол

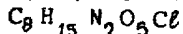


к) 1,3,5/2,4-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол.

- Изомеры а-г представляют собой мезо-формы, в то время как изомеры д-к — рацемические диастереоизомеры, из которых приведен только один энантиомер. Способ включает соединения формулы I, полученные из мезо-исходных материалов, описываемых формулами а-г, рацемических изомеров, описываемых формулами д-к, и расщепленные эпимеры изомеров д-к.
- 10 Стадию конденсации описанной реакции проводят в системе инертных растворителей. Примерами подходящих инертных растворителей являются вода, (низшие) алканола, такие как метанол, этанол, пропанол или бутанол, смесь
- 15 воды с (низшими) алканалями, такие как водный метанол, водный этанол и т.д. и инертные органические растворители, такие как диоксан. Рекомендуемыми системами растворителей являются такие системы, которые содержат воду или водные (низшие) алканола, например 50%-ный этанол. Реакцию конденсации можно вести в широком интервале температур, например в пределах от примерно -20 до $+100^{\circ}\text{C}$, но предпочтительно, эту реакцию ведут при температуре около 0°C при перемешивании.
- 20 Стадию нитрозирования проводят в соответствии с обычными способами. Так, уреидное производное — полупродукт II может взаимодействовать в водной системе растворителей с азотистой кислотой или ее источником, например, при ее образовании "на месте" из соединения — нитрита или его источника, такого как нитрит натрия, нитрит калия или амилнитрит или трехокись азота и водной органической кислоты, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота или соляная кислота. Температура реакции нитрозирования может находиться в интервале между примерно от -20 до $+50^{\circ}\text{C}$, но предпочтительно, она находится около 0°C .
- 25 **Пример 1.** (1,4/2,3,5)-5-[3-Хлорэтил-3-нитрозуреидо]-1,2,3,4-циклопентантетрол /TE-5/.
- 30 А. (1,4/2,3,5)-5-Амино-1,2,3,4-циклопентантетрол (1,0 г) растворяют в ледяной воде (20 мл) и к раствору при охлаждении льдом и механическом перемешивании прибавляют 2-хлор-этилизотиоцианат (0,84 мл). После 2 ч в реакционной смеси не замечается присутствия исходного материала, что контролируется методом тонкослойной хроматографии в 50%-ном водном этаноле, используемом в качестве системы растворителей. Раствор выпаривают при пониженном давлении и остаток растворяют в метаноле (3,0 мл). Метанольный раствор помещают в холодильник, где в результате осаждения получают 0,56 г продукта. Из маточного раствора получают вторую порцию
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

продукта (0,20 г). После перекристаллизации из этанола получают 0,53 г (выход 31%) (1,4/2,3,5)-5-[3-(2-хлорэтил)уреидо]-1,2,3,4-циклопентантетрола, плавящегося при 126 - 129°C.

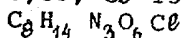
Найдено, %: С 37,38, Н 5,85,
N 10,77, Cl 13,62.



Вычислено, %: С 37,73, Н 5,94,
N 11,0, Cl 13,92.

В. Полученный уреид части А (329 мг) растворяют в 99%-ной муравьиной кислоте (5,5 мл) и к раствору при охлаждении льдом в интервале температуры от -10 до +10°C и перемешивании прибавляют нитрит натрия (268 мг). После 1 ч к раствору прибавляют ледяную воду, затем раствор деионизируют на амберлите 1R-120 (в H⁺-форме) и выпаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в метаноле и снова выпаривают. Эту обработку повторяют несколько раз для удаления муравьиной кислоты. Остаток растворяют в абсолютном этаноле и прибавляют диэтиловый эфир до слабого помутнения раствора. Смеси дают осадиться в холодильнике и получают 148 мг (выход 40%) продукта, название которого указано в заглавии, плавящегося при 110-113°C (с разложением).

Найдено, %: С 32,11, Н 4,57,
N 13,85, Cl 13,19.



Вычислено, %: С 33,87, Н 4,98,
N 14,81, Cl 12,50.

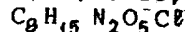
Пример 2. (1,2,3,4/5-[3-(2-Хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,2,3,4-циклопентантетрол /TE-6/.

А. Тетра-0-ацетил-(1,2,3,4/5)-4-ацетамидо-1,2,3,4-циклопентантетрол (2,14 г) нагревают в среде 6 N соляной кислоты (50 мл) при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч и после этого выпаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде и раствор пропускают через колонку амберлита 1RA-400 (в OH⁻-форме). Выходящий раствор выпаривают при пониженном давлении для получения 0,90 г (1,2,3,4/5)-5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрола в виде светло-желтого сиропа.

В. Продукт, получение которого описано в части А (0,93 г), растворяют в ледяной воде (17,5 мл) и к раствору при охлаждении льдом в интервале температур от -10 до +10°C и механическом перемешивании прибавляют 2-хлорэтилизотиоцианат (1,05 мл). После 2 ч реакционную смесь фильтруют и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из метанола для получения 636 мг (выход 42%) (1,2,3,4/5)-5-[3-(2-хлорэтил)-уреидо]-1,2,3,4-циклопентан-

тантетрола, плавящегося при 124 - 128°C.

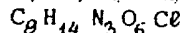
Найдено, %: С 37,48, Н 5,76,
N 10,89, Cl 13,19.



Вычислено, %: С 37,73, Н 5,94,
N 11,00, Cl 13,92.

С. Соединение, получение которого описано в части В (585 мг), растворяют в 99%-ной муравьиной кислоте (10 мл) и к раствору при охлаждении льдом и перемешивании прибавляют нитрит натрия (467 мг). Реакционную смесь обрабатывают, как описано в примере 1 (часть В), для получения сиропа. Сироп растворяют в небольшом объеме этанола и раствор помещают в холодильник для осаждения продукта в количестве 290 мг (выход 45%), плавящегося при 109°C (с разложением).

Найдено, %: С 34,82, Н 5,08,
N 14,13, Cl 11,94.

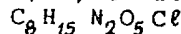


Вычислено, %: С 33,87, Н 4,98,
N 14,81, Cl 12,50.

Пример 3. D,L-(1,2,4/3,5)-5-[3-(2-Хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,2,3,4-циклопентантетрол /TE-7/.

А. D,L-(1,2,4/3,5)-5-Амино-1,2,3,4-циклопентантетрол (1,81 г) растворяют в ледяной воде (34 мл) и к раствору при охлаждении льдом и перемешивании прибавляют 2-хлорэтилизотиоцианат (2,04 мл). После 2 ч реакционную смесь фильтруют и фильтрат упаривают при пониженном давлении для получения кристаллического остатка. После перекристаллизации из метанола получают 1,90 г (выход 62%) D,L-(1,2,4/3,5)-5-[3-(2-хлорэтил)-уреидо]-1,2,3,4-циклопентантетрола, плавящегося при 127-129°C.

Найдено, %: С 37,85, Н 5,84,
N 11,01, Cl 14,07.

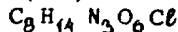


Вычислено, %: С 37,73, Н 5,94,
N 11,00, Cl 13,92.

В. Продукт, получение которого описано в части А (776 мг), растворяют в 99%-ной муравьиной кислоте (14 мл) и к раствору при охлаждении льдом в интервале температур от -10 до +10°C и перемешивании прибавляют нитрит натрия (641 мг).

Раствор обрабатывают, как описано в примере 1 (часть В), для получения кристаллического остатка. Остаток дегерируют с этанолом для получения 565 мг (выход 66%). D,L-(1,2,4/3,5)-5-13-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо-1,2,3,4-циклопентантетрола, плавящегося при 129-131°C (с разложением)

Вычислено, %: С 33,87, Н 4,98,
N 14,81, Cl 12,50.

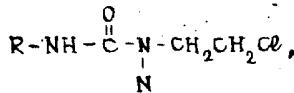


Предлагаемые соединения обладают широким интервалом эффективности против различных экспериментальных сис-

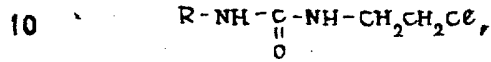
тем опухолей, например лимфатической лейкемии-Р-388, карциномы легкого Льюиса и лейкемии L-1210. Их можно вводить как в отдельности, так и в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Обычно их вводят парентерально, в форме фармацевтических препаратов, например смесей активных агентов с подходящими фармацевтическими носителями или разбавителями. Предполагаемая доза для человека составляет от 6 до 24 мг/м² в день и вводится внутривенно в течение периода времени вплоть до 10 дней при каждом курсе лечения.

Формула изобретения

Способ получения водорастворимых производных нитрозомочевины общей формулы I



где R - 2', 3', 4', 5' -тетраоксициклопентиленовая группа, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что 5-амино-1,2,3,4-циклопентантетрол подвергают взаимодействию с 2-хлорэтилизоцианатом в водной среде при температуре от -10 до +10°C, после чего полученный уреид общей формулы II



где R имеет вышеуказанное значение, подвергают нитрозированию в среде муравьиной кислоты при температуре от -10 до +10°C.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе
1. Вейганд-Хильгетаг, Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1968, с. 393.

Редактор С. Патрушева

Составитель В. Жидкова
Техред М. Голинка

Корректор С. Щомак

Заказ 6145/83

Тираж 443

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4