



470738

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	
	13 JUN. 1978	

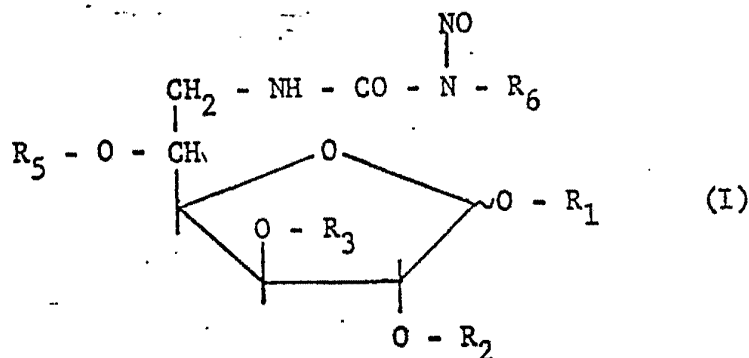
20 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en el presente documento y de acuerdo con el contenido de la memoria anexa.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
7359/77	15 de Julio de 1977	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE NITROSUREA		
71 SOLICITANTE (ES)		
CIBA-GEIGY AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Jaroslav Stanek		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

El objeto de ésta invención son nuevos derivados de nitrosoúrea, especialmente N_1 -glucofuranosid-6-il- N_3 -nitrosoúrea de fórmula general I



5 donde R_1 y R_2 significan hidrógeno, alquilo en caso dado sustituido, ó aralquilo ó acilo, R_1 y R_2 juntos también representan alquilideno ó cicloalquilideno, R_3 y R_5 significan alquilo, en caso dado sustituido ó aralquilo ó acilo, R_3 y R_5 juntos también significan alquilideno ó cicloalquilideno y R_6 significa alquilo, en caso dado sustituido.

10

Los restos, radicales ó compuestos modificados a continuación con la expresión "inferior" contienen, siempre que no se indique otra cosa, preferentemente hasta 7, en primer lugar hasta 4 átomos de carbono.

15 Alquilo es especialmente alquilo inferior, por ejemplo, isopropilo, butilo de cadena recta ó ramificada, enlazado en cualquier posición arbitraria, pentilo, hexilo ó heptilo y, ante todo, metilo, etilo ó n-propilo.

20 Como sustituyentes del grupo alquilo, en caso dado sustituido, entran en primer lugar en consideración los grupos hidroxilo libres ó eterados, por ejemplo, los grupos alcoxi inferior, ó los átomos de halógeno. Aquí puede llevar el resto alquilo sustituido, tal como el resto alquilo inferior, uno, dos ó varios sustituyentes iguales ó diferentes, especialmente grupos hidroxilo li-

bres ó átomos de halógeno.

5 Aralquilo es especialmente aril-alquilo inferior, correspondiendo la parte alquilo inferior ante todo al alquilo inferior arriba mencionado, en primer lugar a metilo ó etilo. La parte aromática es, especialmente un resto arilo monocíclico, así como bi-
cíclico, en primer lugar fenilo, pero también naftilo. Este puede estar mono-, di- ó polisustituido, en caso dado, por ejemplo, grupos alquilo inferior, hidroxil libre ó eterado, por ejemplo, alcoxi inferior ó alquilendioxi inferior, átomos de halógeno y/ó trifluor-
10 metilo. Son de mencionar especialmente 2-feniletilo, clorobencilo, metilbencilo, hidroxibencilo, metoxibencilo ó, ante todo, bencilo.

El resto alquilideno es, especialmente, un resto alquilideno inferior, tal como el resto 2-butilideno, 3-pentilideno y, en primer lugar, el resto isopropilideno.

15 El resto cicloalquilideno contiene preferentemente 5 - 7 átomos de carbono de anillo y es, en primer lugar, ciclopentilideno ó ciclohexilideno.

El acilo es especialmente un resto acilo de un ácido orgánico, especialmente de un ácido carboxílico orgánico. Así,
20 el acilo es especialmente alcanoil, ante todo con 2 - 18 átomos de carbono, tal como acetilo ó propionilo, pero también aroilo, tal como naftoil-1, naftoil-2 y, especialmente, benzoilo ó benzoilo sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor-
metilo, hidroxil ó alcanoiloxi inferior, ó naftoil. El acilo puede
25 ser también el resto acilo de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, de un ácido alcanosulfónico, especialmente de un ácido alcán inferior-sulfónico, tal como ácido metanosulfónico ó etanosulfónico, ó un ácido arilsulfónico, especialmente un ácido fenilsulfónico, en caso dado sustituido por alquilo inferior, tal como ácido benceno-
30 sulfónico ó ácido p-toluenosulfónico, así como el resto de un ácido

carbamínico, tal como carbamoilo sustituido, alquilo inferior-carbamoilo ó arilo-carbamoilo, tal como metilcarbamoilo ó fenil-carbamoilo.

5 El alquilo inferior, como sustituyente de los restos arriba mencionados es, en primer lugar, metilo ó etilo, pero también n-propilo, isopropilo ó butilo de cadena recta ó ramificada.

El alcoxi inferior, como sustituyente de los restos arriba mencionados es, especialmente, metoxi ó etoxi, además, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi ó isobutoxi.

10 El halógeno es, por ejemplo, fluor, cloro ó bromo.

Los nuevos compuestos se pueden presentar en forma de mezclas de anómeros ó de α - ó β -anómeros puros.

15 Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, presentando en especial un efecto muy bueno en algunos tumores transplantables de las más distintas clases y leucémias, así como también en parte en la leucémia inducida por virus. Así producen en dosis de 25 - 500 mg/kg i.p. una fuerte inhibición del crecimiento de los tumores en los ratones con, por ejemplo, carti-
20 monia de ascites según Ehrlich ó melanoma sólido según Harding-Passey, y en las ratas, con, por ejemplo, sarcoma de ascites según Yoshida. Dosis análogas producen una prolongación de la vida en comparación con los controles en los ratones con, por ejemplo, leucémia L 1210 ó leucémia según Rauscher.

25 Así se logra, por ejemplo, con el etil-6-desoxi-3,5-di-O-metil-6-(3-metil-3-nitroso-ureido)- β -D-glucofuranosido en dosis de 50 - 250 mg/kg i.p. una inhibición del 80 - 100 % del crecimiento de los mencionados tumores y en la leucémia L 1210 una prolongación de la vida de aproximadamente un 60 %, así como, después de aplicación peroral en los ratones con leucémia según
30 Rauscher una prolongación de la vida de aproximadamente un 150 %.

La compatibilidad es buena. No se aprecian efectos secundarios, tampoco después de un tratamiento prolongado. Además, en los animales normales, no se aprecia, después de un tratamiento peroral durante 3 semanas, macroscópicamente ninguna variación de los órganos.

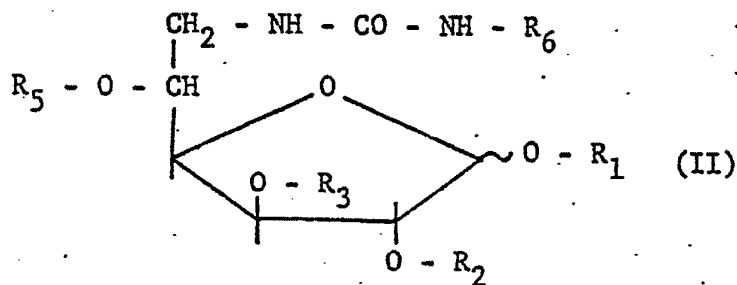
5 La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I, donde R_1 y R_2 significan hidrógeno, alquilo inferior, ó, en caso dado sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior ó halógeno, bencilo, en caso dado sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo, en primer lugar en la posición
 10 para, R_1 y R_2 también pueden significar alquilideno inferior ó cicloalquilideno, con 5 - 6 átomos de carbono, R_3 y R_5 significan alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior ó halógeno, bencilo, en caso dado sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo, en primer lugar en la posición
 15 p, ó alcancilo inferior, por ejemplo, acetilo ó propionilo ó benzoilo, en caso dado sustituido por halógeno, alcoxi inferior, hidroxilo ó alcanciloxi inferior, por ejemplo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, p-metoxibencilo ó o- ó p-hidroxibencilo, juntos sin embargo también alquilideno inferior ó cicloalquilideno con 5 - 6 átomos de carbono
 20 y R_6 significa un alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, hidroxilo ó alcoxi inferior.

Especialmente valiosos son aquí los compuestos donde R_3 y R_5 representan un resto igual.

25 Son de destacar especialmente los compuestos de la fórmula I de arriba, donde R_1 significa alquilo inferior y R_2 significa hidrógeno ó R_1 y R_2 juntos representan alquilideno inferior, R_3 y R_5 significan alquilo inferior ó bencilo, en caso dado sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior ó alquilo, especialmente en la posición p, ó R_6 significa alquilo inferior, en caso
 30 dado sustituido con cloro, por ejemplo, metilo ó cloroetilo.

Son de mencionar en primer lugar los compuestos donde R_3 y R_5 significan metilo, R_6 significa metilo ó cloroetilo y R_1 significa hidrógeno; metilo, etilo ó propilo y R_2 significa hidrógeno ó R_1 y R_2 juntos representan el resto isopropilideno.

5 Los nuevos compuestos se obtienen sí un compuesto de fórmula II



se nitrosa en forma en sí conocida.

10 Para ello se hace reaccionar, preferentemente, el compuesto II, con ácido nitroso, sus sales ó derivados. Preferentemente se emplea para ello una sal, tal como una sal alcalina ó alcalino-terrea, especialmente la sal sódica del ácido nitroso y de ésta se libera el ácido nitroso con un ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido nítrico, un ácido orgánico, tal como ácido carboxílico, ácido acético ó

15 un ácido sulfónico, por ejemplo, un ácido alcano inferior-sulfónico, tal como ácido metan- ó etan-sulfónico ó un intercambiador de iones conteniendo grupos ácido sulfónico, por ejemplo, Amberlite IR 120.

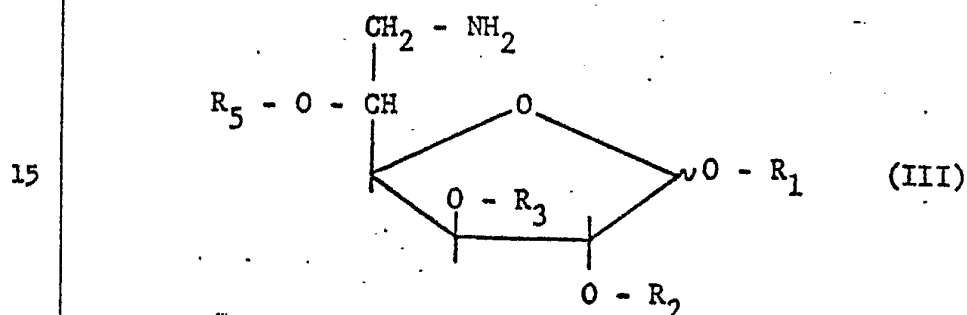
20 Pero también se puede emplear un anhídrido del ácido nitroso, especialmente un anhídrido mixto, por ejemplo, del ácido nítrico con un hidrácido halogenado.

Sí es necesario se trabaja en presencia de un disolvente, pudiendose emplear, por ejemplo, un ácido orgánico presente asimismo como tal. La reacción se realiza preferentemente a

temperatura baja, por ejemplo, -10° hasta 30°C .

Los productos de partida empleados en este método de procedimiento son nuevos. Se pueden obtener en forma conocida de una glucofuranos correspondiente, insustituida en la posición 6, por ejemplo, por reacción con un éster reactivo, por ejemplo, con un ácido alcansulfónico, ácido arilsulfónico ó hidrácido halogenado, después a una azida y reducción de la azida así obtenida a la 6-desoxi-6-amino-glucofuranos, que entonces se condensa con un derivado de ácido N-R₆-carbámico adecuado, tal como un correspondiente isocianato, a la 6-desoci-6-(3-R₆-ureido)-glucofuranos. Como más arriba se ha mencionado se efectuan éstas reacciones en forma en sí conocida.

Otros método para la obtención de las nuevas nitroso-úreas consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



con un derivado reactivo de un ácido N - nitroso - N - R₆ - carbámico. (IV).

El derivado reactivo puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido, preferentemente un anhídrido de ácido mixto, tal como una azida de ácido ó un éster activado. Como ésteres activados sean mencionados especialmente el cianmetiléster, carboximetiléster, paranitrofeniltioéster, paranitrofeniléster, 2,4,5-triclorofeniléster, pentaclorofeniléster, N-hidroxi-succinimidéster, N-hidroxi-ftalimidéster, 8-hidroxiquinolinéster ó N-hidroxipiperidinéster.

20

Esta reacción se realiza en forma en sí conocida, preferentemente en un disolvente, tal como agua, en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, dicloro- ó tricloroetano, en un éter, tal como dietiléter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico ó en una piridina, en caso dado alquilada, tal como piridina, picolina, lutidina ó quinolina.

Los productos de partida empleados son conocidos ó se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se puede obtener la amina de fórmula III de una glucofuranosa correspondiente, insustituída en la posición 6, por ejemplo, por reacción con un éster reactivo, por ejemplo, con un ácido alcano- ó arilsulfónico ó un hidrácido halogenado, y después a una azida y reducción de la azida obtenida a la 6-desoxi-6-amino-glucofuranosa.

Los procedimientos arriba descritos se realizan según métodos en sí conocidos, bajo ausencia ó, preferentemente, en presencia de diluyentes ó disolventes, si es necesario bajo enfriamiento ó calentamiento, a presión más elevada y/ó en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo nitrógeno.

Los nuevos compuestos se pueden presentar como -
ó -anómeros puros ó como mezclas de anómeros. Estos últimos se pueden separar debido a las diferencias físico-químicas de los componentes en forma conocida, en los dos anómeros puros, por ejemplo, mediante separación cromatográfica, tal como cromatografía de capa delgada ó cualquier otro procedimiento de separación adecuado. Preferentemente se aísla el más eficaz de los dos anómeros.

La invención se refiere también a aquellas formas de realización del procedimiento en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción ó se emplea en forma de un derivado reactivo ó de una sal. Aquí se parte preferentemente de aquellos producto de partida que según el presente procedimiento

conducen a los compuestos descritos como especialmente valiosos.

La presente invención se refiere asimismo a preparados farmacéuticos que contienen los compuestos de fórmula I. En los preparados farmacéuticos de la presente invención se trata de aquellos para administración enteral, tal como oral y rectal, así como parenteral, a los seres de sangre caliente, conteniendo la sustancia farmacológicamente activa sola ó junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable. La dosificación de la sustancia activa depende de la especie del ser de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

Los nuevos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 95 %, preferentemente desde un 20 % hasta un 90 % de sustancia activa. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se pueden presentar, por ejemplo, en forma de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios ó ampollas. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, grageado, disolución ó liofilización convencionales.

Excipientes adecuados son especialmente materiales de carga, tales como azucar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita ó sorbita, preparados de celulosa y/ó fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico ó hidrogenofosfatocálcico, además, aglutinantes, tales como engrudo de fécula, empleando, por ejemplo, fécula de maiz, de trigo, de arroz ó de patata, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa hidroxipropil-metilica, celulosa carboximetilica sódica y/ó polivinilpirrolidona, y/ó sí se desea, agentes de disgregación tales como las féculas arriba mencionadas, además, fécula carboximetilica, polivinilpirrolidona de reticulación transversal, agar, ácido alginico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico,

agentes auxiliares son, en primer lugar, los agentes reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó estearato de calcio y/ó polietilenglicol. Los núcleos de las grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, conteniendo, entre otras, soluciones de azúcar concentradas que, en caso dado, contienen goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/ó dióxido de titanio, soluciones de lacas en disolventes orgánicos adecuados ó mezclas de disolventes ó, para la obtención de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetilica ó ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica. A las tabletas ó revestimientos de grageas se les pueden agregar colorantes ó pigmentos, por ejemplo, para la identificación ó caracterización de distintas dosis de sustancia activa.

La invención se refiere, además, al tratamiento de los seres de sangre caliente enfermos de tumores ó leucémias para lograr efectos inhibidores de los tumores y/ó leucémia mediante administración de un preparado farmacéutico de la presente invención. Ventajosamente asciende la dosis diaria en un ser de sangre caliente de unos 70 kg de peso aproximadamente a 10 - 500 mg por día, preferentemente 50 - 300 mg por día.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita, sin embargo no limitan ésta en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

Una solución enfriada a 0°C de 60,7 g de etil-3,5-di-O-metil-6-deoxi-6-(3-metilureido)- α -D-glucofuranosido en 500 cc de agua y 15 cc de ácido acético glacial se mezcla en el transcurso de 15 minutos, gota a gota, con una solución de 15,8 g de nitrito sódico en 80 cc de agua, se agita durante 1 hora a la misma temperatura y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto cristalizado se separa por succión, se lava con poca agua de hielo y se seca. La lejía madre se extrae con cloroformo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa por destilación. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro metilénico/éster acético (85:15), el producto cristalino se reúne con el primer cristalizado y se recrystaliza en éter/éter de petróleo. El etil-3,5-di-O-metil-6-deoxi-6-(3-metil-3-nitrosoureido)- α -D-glucofuranosido funde a 90°C; Valor R_f 0,45 sobre placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/metanol (15:1); $[\alpha]_D^{20} = + 43^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, c = 1,465).

El producto de partida se puede obtener como sigue:
Una solución de 207 g de 3,5-di-O-metil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa en 600 cc de piridina absoluta se mezcla bajo agitación enfriando desde el exterior, gota a gota, en el transcurso de 45 minutos con 67 cc de cloruro de ácido metansulfónico y se deja reposar durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregan entonces 50 cc de agua y después de otros 15 minutos se evapora la cantidad principal de piridina. El residuo se recoge en éter, la solución etérica se lava con agua, ácido clorhídrico 2-n enfriado con hielo, agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa

presencia de 2 g de 5 % - paladio/carbón. Después de separa el catalizador por filtración y separar por destilación el alcohol se obtiene el etil-6-amino-6-deoxi-3,5-di-O-metil- α -D-glucofuranosido como aceite amarillento.

5 Una solución de 74,9 g de éste aceite en 550 cc de etanol se mezcla, gota a gota, en el transcurso de 1 hora con una solución de 18,5 cc de metilisocianato y 60 cc de cloruro metilénico y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad. El etil-6-deoxi-3,5-di-O-metil-6-(3-metil-ureido)- α -D-glucofuranosido obtenido
 10 se cristaliza en éster acético/éter; P.f. 144° $[\alpha]_D^{20} = +57^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (cloroformo, c = 1,134) y valor R_f 0,22 sobre gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/metanol (15:1).

Ejemplo 2

15 Una solución enfriada a $0 - 5^{\circ}$ de 33,4 g de 3,5-di-O-metil-6-deoxi-1,2-O-isopropiliden-6-(3-metilureido)- α -D-glucofuranosa en 280 cc de agua y 8,0 cc de ácido acético glacial se mezcla en el transcurso de 30 minutos gota a gota con una solución
 20 de 8,5 g de nitrito sódico en 40 cc de agua. Se agita durante 1 hora a $0 - 5^{\circ}$ y durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación se extrae la solución con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía sobre 1200 g de gel de sílice con cloruro
 25 metilénico/éster acético (85:15). Las fracciones del valor R_f 0,41 con la 6-deoxi-3,5-di-O-metil-1,2-O-isopropiliden-6-(3-metil-3-nitrosoureido)- α -D-glucofuranosa se evaporan hasta sequedad;
 $[\alpha]_D^{20} = -49^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (cloroformo, c = 1,127).

30 El producto de partida empleado se puede obtener como sigue:

60,0 g de 6-azido-6-deoxi-3,5-di-O-metil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa se disuelven en 600 cc de etanol y en presencia de 5 %-paladio/carbón se reduce con hidrógeno. Después de separar el catalizador y separar por destilación el disolvente se obtiene la 6-amino-6-deoxi-3,5-di-O-metil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa como aceite incoloro. 33,2 g de éste producto se disuelven en 250 cc de etanol y bajo agitación se mezcla en el transcurso de 30 minutos con una solución de 8,4 cc de metilisocianato en 25 cc de cloruro metilénico. Después de agitar durante otros 60 minutos se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad y el residuo se cristaliza en acetona. La 6-deoxi-3,5-di-O-metil-1,2-O-isopropiliden-6-(3-metilureido)- α -D-glucofuranosa así obtenida del valor R_f 0,45 sobre gel de sílice en el sistema acetona y $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, $c = 1,987$) funde a $66 - 69^\circ$.

Ejemplo 3

Una solución enfriada a $0 - 5^\circ$ de 52,4 g de etil-6-deoxi-3,5-di-O-metil-6-(3-metil-ureido)- β -D-glucofuranosido en 420 cc de agua y 24,5 cc de ácido acético glacial se mezcla bajo agitación, gota a gota, en el transcurso de 45 minutos, con una solución de 25,4 g de nitrito sódico en 130 cc de agua y se agita durante 18 horas a la misma temperatura interior. A continuación se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con cloruro metilénico/éster acético (85:15). Las fracciones con el etil-6-deoxi-3,5-di-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)- β -D-glucofuranosido del valor R_f 0,15 se reúnen y se evapora hasta sequedad; $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, $c = 1,858$).

El producto de partida empleado se puede obtener como sigue:

24 g. de etil-6-azido-6-deoxi-3,5-di-O-metil- β -D-glucofuranosido se disuelven en 240 cc de metanol y se reduce con hidrógeno en presencia de 5 %-paladio/carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. El derivado 6-amino obtenido se sigue reaccionando directamente.

Una solución de 39,2 g del mismo en 330 cc de etanol se mezcla bajo agitación, gota a gota, en el transcurso de 30 minutos con una solución de 10 cc de metilisocianato en 30 cc de cloruro metilénico y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad y el residuo se recoge en éster acético. Esta solución se filtra a través de carbón activo y se evapora hasta sequedad. El aceite obtenido representa el etil-6-deoxi-3,5-di-O-metil-6-(3-metil-ureido)- β -D-glucofuranosido del valor R_f 0,10 sobre gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/metanol (15:1).

Ejemplo 4

20

En forma análoga, partiendo de correspondientes productos de partida se obtienen los compuestos siguientes:

- a) etil-2-O-acetil-6-deoxi-3,5-di-O-metil-6-(3-metil-3-nitroso-ureido)-D-glucofuranosido,
- 25 b) etil-6-(3-etil-3-nitrosoureido)-6-deoxi-3,5-di-O-metil-D-glucofuranosido,
- c) etil-6- β -(2-cloroetil)-3-nitrosoureido-6-deoxi-3,5-di-O-metil-D-glucofuranosido,
- d) etil-6-(3-n-butyl-3-nitrosoureido)-6-deoxi-3,5-di-O-metil-D-glucofuranosido,

30

- e) etil-6-deoxi-5-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-D-glucofuranosido,
- f) etil-6-deoxi-5-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-3-O-propil-D-glucofuranosido,
- 5 g) etil-5-O-etil-6-deoxi-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-3-O-propil-D-glucofuranosido y
- h) etil-3-O-bencil-6-deoxi-5-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-D-glucofuranosido.

10 Ejemplo 5

Una solución enfriada a 0°C de 5,0 g de etil-6-amino-6-deoxi-3,5-di-O-metil- α -D-glucofuranosido en 40 cc de cloroformo se mezcla bajo agitación gota a gota en el transcurso de

15 10 minutos con una solución de 2,5 g de N-nitroso-metilcarbamilazida en 40 cc de éter y se sigue agitando durante 1 hora en el baño de hielo y durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentra ahora a la mitad, se lava con ácido clorhídrico 2-n enfriado con hielo, agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico

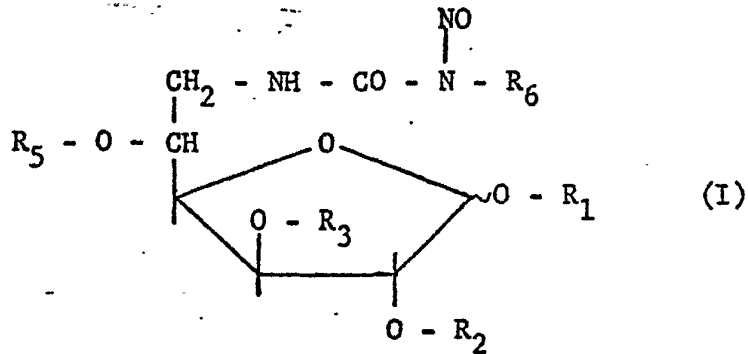
20 y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El residuo cristalino del etil-6-deoxi-3,5-di-O-metil-6-deoxi-6-(3-metil-3-nitrosoureido)- α -D-glucofuranosido se recristaliza en éter/éter de petróleo, P.f. 90°C, $[\alpha]_D^{20} = + 43^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, c = 1,102).

25

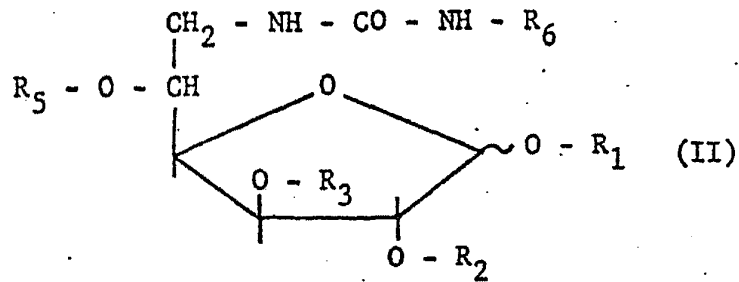
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

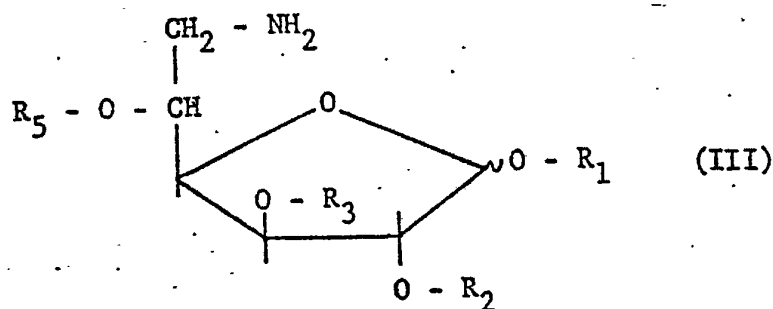
1. Procedimiento para la obtención de N₁-glucofuranosid-6-il-N₃-nitroso-úrea de fórmula I



- 10 donde R₁ y R₂ significan hidrógeno, alquilo, en caso dado sustituido, ó aralquilo ó acilo, R₁ y R₂ juntos también representan alquilideno ó cicloalquilideno, R₃ y R₅ significan alquilo, en caso dado sustituido ó aralquilo ó acilo, R₃ y R₅ juntos también significan alquilideno ó cicloalquilideno y R₆ significan alquilo, en caso dado sustituido, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



se nitrosa en forma en sí conocida ó porque una amina de fórmula III



se condensa con un derivado reactivo de un ácido N-nitroso-N-R₆-carbámico (IV).

- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I donde R₁ y R₂ significan hidrógeno, alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxí, alcoxi inferior ó halógeno, bencilo, en caso dado sustituido por hidroxí, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo,
- 10 R₁ y R₂ también significan alquilideno inferior ó cicloalquilideno con 5 - 6 átomos de carbono, R₃ y R₅ significan alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxí, alcoxi inferior ó halógeno, bencilo, en caso dado sustituido por hidroxí, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo ó benzoilo, en caso dado sustituido por halógeno,
- 15 geno, alcoxi inferior, hidroxí ó alcanciloxi inferior, juntos, sin embargo, también significan alquilideno inferior ó cicloalquilideno con 5 - 6 átomos de carbono y R₆ significa un resto alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, hidroxí ó alcoxi inferior.
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 2, donde el resto bencilo sustituido está sustituido en la posición para.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa alquilo inferior y R_2 significa hidrógeno ó R_1 y R_2 juntos significan alquilideno inferior, R_3 y R_5 significan alquilo inferior ó bencilo, en caso dado sustituido por halógeno, hidroxí, alcoxi inferior ó alquilo y R_6 significa alquilo inferior, en caso dado sustituido con cloro.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno, metilo, etilo ó propilo y R_2 significa hidrógeno y R_1 y R_2 juntos significan el resto isopropilo y R_3 y R_5 significan metilo y R_6 significa etilo ó cloroetilo.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-3,5-di-O-metil-6-deoxi-6-(3-metil-3-nitrosoureido)- α -D-glucofuranosido.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 6-deoxi-3,5-di-O-metil-1,2-O-isopropiliden-6-(3-metil-3-nitrosoureido)- α -D-glucofuranosa.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-6-deoxi-3,5-di-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)- β -D-glucofuranosido.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-2-O-acetil-6-deoxi-3,5-di-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-D-glucofuranosido.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-6-(3-etil-3-nitrosoureido)-6-deoxi-3,5-di-O-metil-D-glucofuranosido.
- 5 11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-6-[-(2-cloroetil)-3-nitrosoureido]-6-deoxi-3,5-di-O-metil-D-glucofuranosido.
- 10 12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-6-(3-n-butil-3-nitrosoureido)-6-deoxi-3,5-di-O-metil-D-glucofuranosido.
- 15 13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-6-deoxi-5-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-D-glucofuranosido.
- 20 14. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-6-deoxi-5-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-3-O-propil-D-glucofuranosido.
- 15 15. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-5-O-etil-6-deoxi-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-3-O-propil-D-glucofuranosido.
- 25 16. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el etil-3-O-bencil-6-deoxi-5-O-metil-6-(3-metil-3-nitrosoureido)-D-glucofuranosido.

17. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de nitrosoúrea, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 JUN. 1978

CIBA-GEIGY AG

J. M. GOMEZ ABEJO Y POMBO
p. p. Firmador J. Suarez Diaz

