

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

5 ENE 1978

ES (10) (11) (21) (22)

NUMERO	471778
FECHA DE PRESENTACION	15-7-78

(10) A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
GO-1386	29.12.1977	HUNGRIA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE POLIOL BIS NITROSUREIDOS

(71) SOLICITANTE (S)
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Gyömroi ut 19-21, Budapest X (Hungria)

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Tibor Horváth Chemiker, Dr. Endre Csányi Arzt, Dr. Sándor Eckhardt Arzt

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
VICTOR GIL VEGA

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados bis/nitrosoureido/-polioles, y de medicamentos que contienen dichos derivados.

Los compuestos conforme a la invención corresponden a la fórmula general I

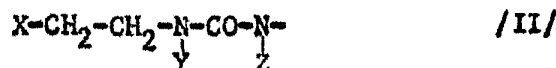


en donde

A representa un poliol de cadena abierta con 4-6 átomos de carbono o un poliol cíclico con 6 átomos de carbono

y

B_1 y B_2 que pueden ser iguales o diferentes, y unidos en la cadena de carbono A a dos átomos de carbono diferentes, preferentemente mediante 3 - 6 átomos de carbono - son grupos nitrosoureidos de la fórmula general II

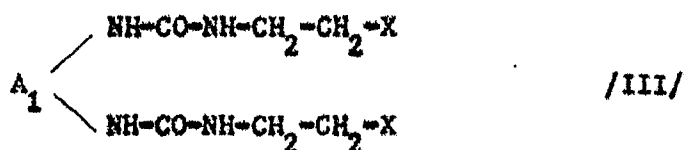


en donde X representa un átomo halógeno, e Y y Z significan un átomo de hidrógeno o un grupo nitroso, con la limitación de que tanto en B_1 como también en B_2 , Y y Z simultáneamente sólo pueden ser diferentes.

En los compuestos de la fórmula general I A puede ser convenientemente un alcohol di- o tridesoxiazúcar es decir, un derivado con cualquier configuración de tetrita, pentita, hexita o de hexita cíclica, así p.ej. un derivado eritrita, D, L-treita, D-treita, L-treita, D-mannita, dulcita, D-sorbita, D-idita, L-idita, D-arabita ribita, xilita, esciloinosita, D-inosita o mucosina.

Objeto de la invención es un método para la fa-

bricación de los compuestos citados, caracterizado en que un derivado diuredo de la fórmula general III



5

en donde X está determinada como en el caso anterior, A_1 significa un poliol de cadena abierta con 4-6 átomos de carbono o un poliol cíclico con 6 átomos de carbono sus derivados O-acetal, y los grupos ureidos están unidos en la cadena de carbono A_1 por sus dos átomos de carbono diferentes,

10

es nitrosado, y dado el caso el grupo o los grupos acetales es/son hidrolizado/s/ mediante tratamiento con un ácido.

15

Cuando en los compuestos de la fórmula general III A_1 es un derivado O-acetal del poliol, entonces será convenientemente un derivado isopropilideno o bencilideno.

20

Las materias primas de la fórmula general III son nuevas y su fabricación puede realizarse según método ya conocido [T.P. Johnston y colaboradores, J. Med. Chem., 6, 669 (1963)], reduciendo un compuesto de la fórmula general IV



25

en donde A_1 tiene la significación anteriormente señalada, con un 2-halogenetilisocianato o un 3-/halogenetil/-1-metil-1-nitroso-urea, o un derivado diisocianato de la fórmula general V

30



en donde A_1 tiene la significación mencionada, con una 2-halogenetilamina o etilenimina; en el último caso se tratará además con un ácido halógeno.

Los compuestos de la fórmula general III también pueden nitrosarse según los métodos conocidos [E. H. White, J. Am. Chem. Soc., 77, 6008 (1966); T.P. Johnston y colaboradores, J. Med. Chem., 9, 892 (1966)] ante la presencia de un ácido inorgánico u orgánico mediante alcalinitrito, N_2O_3 , N_2O_4 o cloruro de nitrosilo. Es conveniente emplear en la reacción ácidos orgánicos anhidros, p. ej. ácido trifluoroacético, fórmico o acético. Los N-nitrosoderivados brutos se limpiarán mediante recristalización y/o cromatografía.

Los compuestos de la fórmula general I tienen unas propiedades tóxicas y citostáticas más favorables que los representantes ya conocidos, p. ej. 1,3-bis-/2-cloroetilo/-1-nitroso-urea /BCNU/, de este tipo de compuestos [T.P. Johnston y colaboradores, J. Med. Chem., 6, 669 (1963); 9, 892 (1966); V. DeVita y colaboradores, Cancer, Res., 25, 1876 (1965); H.H. Hansen y colaboradores, Cancer Res., 31, 223 (1971)]

La acción biológica de los compuestos conforme a la invención se demuestra en algunos tumores experimentales con animales, y precisamente con los siguientes compuestos:

1. 1,4-bis [3-/2-cloroetilo/-N-nitrosoureido/-1,4-dideoxi-D,L-treita
2. 1,6-bis [3-/2-cloroetilo/-N-nitrosoureido/-1,6-dideoxi-D-mannita
3. 1,3-bis [3-/2-cloroetilo/N-nitrosoureido/-1,2,3-tri-

desoxi-esciloïnocita

- 4. 1-[3-2-cloretilo/-3-nitrosoureido]-4-[3-2-cloretilo/-1-nitrosoureido]-1,4-didesoxi-D,L-treita
- 5. 1,4-bis[3-2-cloretilo/-3-nitrosoureido]-1,4-didesoxi-D,L-treita
- 6. BCNU [1,3-bis/2-cloretilo/-1-nitrosourea; como sustancia de comparaci3n/

I Toxicidad aguda

Clase de animal: BDF₁ ratones de ambos sexos

10 Tratamiento: con un volumen de 0,2 ml/10 g peso corporal de una suspensi3n de la sustancia test en una soluci3n 80-Tween acuosa al 2 %.

Cantidad de los animales: 10/dosis

15 Cantidad de las dosis: 6

Periodo de observaci3n: 21 dïas.

Tabla 1

Denominaci3n del compuesto	LD ₅₀ i.p.	Valores en mg/kg p.o.
20 1	80	135
2	110	250
3	40	100
4	80	130
5	40	75
25 6	36	40

II. Estudio de la acci3n inhibidora tumoral

Transmisi3n de tumores/transplantaci3n/:

30 En el caso de leucemia y tumores ascites se ha realizado la transplantaci3n con 10⁵-10⁷ c3lulas i.p. pero en los tumores s3lidos se ha efectuado la

transplantación -por medio de un trocar- de forma subcutánea con partículas de tumor.

Tratamiento: se proporcionó a los ratones 0,1 ml volumen/10 g peso corporal de una suspensión 80-Tween al 2% de la sustancia en estudio, mientras que las ratas fueron tratadas con 0,1 ml/100 g peso corporal de una suspensión 80-Tween al 5 % de la misma sustancia.

Peso inicial de los animales: ratón: 20-23 g

rata: 140-160 g

Valoración: la valoración de los tumores del tipo ascites y leucemia, a excepción de la leucemia de Rausch, se efectuó en base a la prolongación de la vida y de la curación,

Prolongación de la vida en % = $\frac{\text{Duración de los animales tratados} \times 100}{\text{Duración de los animales controlados no tratados}}$ - 100

Curación = supervivencia de 90 días sin tumores después de la transmisión.

En el caso de los experimentos con tumores sólidos melanoma de Harding-Passey, S-180 y sarcoma de Yoshida, se tomó el peso de los tumores extraídos y la inhibición se calculó según la fórmula siguiente:

Inhibición = $100 - \frac{\text{Peso del tumor tratado} \times 100}{\text{Peso del tumor controlado}}$

De forma similar se ha procedido también con la leucemia de Rausch; aquí se pesó el bazo correspon

diente al tumor y la inhibición se calculó con la fórmula anterior.

Tabla 2

Tumor	Denominación del compuesto	mg/kg	dosificación	Prolongación de la vida %	Curación 90 días supervivencia	
6	Leucemia L-120/Especies: ratones BDF ₁	1.	7,5 1x ip.	45	2/8	
		10	15,0 1x ip.	29	3/8	
			30,0 1x ip.	230	7/8	
			12,5 1x po.	23	1/8	
			25,0 1x po.	111	3/8	
			50,0 1x po.	84	4/8	
			12,5 3x po.	30	3/8	
		15	2.	25,0 3x po.	-	6/8
				1,0 4x ip.	58	0/10
				3,0 4x ip.	158	3/10
				10,0 4x ip.	140	8/10
				3.	15,0 1x ip.	180
10,0 4x po.	61				1/7	
20	6.	3,0 4x ip.	40	0/8		
		10,0 4x ip.	405	6/7		
		24,0 1x po.	48	0/8		
		10,0 4x po.	106	1/8		
25	Leucemia p-388/Especies: ratones BDF ₁	1.	12,0 4x ip.	-	7/8	
		2.	10,0 4x ip.	131	0/8	
		3.	3,0 4x ip.	101	0/8	
		6.	3,0 4x ip.	51	0/8	
30	Linfomas ascites NK/Ly Especies: ratones CFLP	1.	1,5 4x ip.	-	6/8	
			3,0 4x ip.	-	8/8	
			30,0 4x po.	89	1/7	
		2.	0,3 4x ip.	-	6/7	
			3.	0,1 4x ip.	-	7/7
				10,0 4x po.	61	1/7

Tabla 2 (Cont.)

Tumor	Denominación del compuesto	mg/kg dosis desde el 2º día	Prolongación de la vida %	Curación 90 días supervivencia
5	6.	0,3 4x ip.	-	0/7
		1,0 4x ip.	-	5/7
		3,0 4x ip.	-	7/7
10	1.	1,5 4x ip.	-	6/8
	2.	2,0 5x ip.	96	4/7
	3.	1,0 5x ip.	46	2/7
	6.	3,0 5x ip.	60	1/6
	Carcinoma ascites de Ehrlich			
	Especies: ratones CFLP			

Tabla 3

Tumor	Denominación del compuesto	mg/kg dosis desde el 2º día	Inhibición	
15	Leucemia de Raush	1. 10,0 6x ip.	78	
		2. 10,0 4x ip.	86	
	/Especies: ratones CFLP	3. 10,0 6x ip.	100	Cantidad de animales
		4. 10,0 4x po.	100	10/Dosis
		5. 3,0 4x ip.	75	
		6. 10,0 4x po.	100	
20	Melanoma de Harding-Passey	1. 24,0 1x ip.	81	
		2. 10,0 5x po.	96	
	/Especies: ratones CFLP tratamiento desde el 4º día de la transplanta- ción	3. 10,0 9x ip.	42	Cantidad de animales
		4. 10,0 9x po.	59	10/Dosis
		5. 3,0 9x ip.	54	
		6. 10,0 9x po.	38	
25	3.	3,0 9x ip.	54	
		10,0 9x po.	38	
30	6.	3,0 9x ip.	64	
		3,0 9x po.	71	

Tabla 3 (Cont.)

Tumor	Denominación del compuesto	mg/kg dosis desde el 2º día	Inhibición			
5	Sarcoma S-180 s.c./ Especies: ratones CFLP	1.	3,0 2x ip.	43	Cantidad de animales 3/Dosis	
			12,0 4x ip.	80		
			10,0 4x po.	42		
		2.	10,0 5x ip.	56		
			30,0 5x po.	51		
			10,0 5x ip.	65		
10			10,0 5x po.	32		
		Sarcoma s.c de Yoshida/ Especies: ratas CFY	1.	24 1x ip.	76	Cantidad de animales 7/Dosis
				12 4x ip.	99	
			2.	10 4x ip.	84	
				30 4x ip.	75	
			3.	10 4x ip.	86	
	10 4x ip.		82			
15			3 4x po.	50		
		5.	10 2x po.	99		
			3 4x po.	62		
		6.	10 4x ip.	95		
			10 4x po.	100		
			3 4x po.	45		
20						

Tabla 4

Tumor	Denominación del compuesto	mg/kg dosis en el 6º día	Curación 90 días supervivencia		
25	Sarcoma s.c. ya desarrollado	1.	50 1x ip.	5/7	Observación el tumor desarrollado es muy difícil de influenciar; los
		2.	30 1x ip.	4/7	
		6.	30 1x ip.	0/7	
30					

Tabla 4 (Cont.)

Tumor	Denominación del compuesto	mg/kg dosis en el 6º día	Curación 90 días supervivencia
5			animales no tratados murieron a los 7-10 días.

10 III. Estudios para determinar la clase y duración de la acción.

15

20

25

Los ratones con el carcinoma ascites de Ehrlich fueron tratados i.p. con dosis equitóxicas de los compuestos 1, 2 y 6 una vez al 6º día después de la transplatación. La duración de la acción fués estudiada mediante la determinación de la cifra total de las células ascites y la acción misma mediante la determinación de los índices de mitosis* y de timidina**. Se constató que los compuestos 1 y 2 frenan aproximadamente 35 días el incremento de la cifra total de las células, mientras que por el contrario la inhibición del compuesto 6 sólo ha podido demostrarse durante 17 días. Con respecto a la calidad de la acción, los compuestos 1 y 2 reducen los índices de mitosis y de timidina dentro de las 24 horas en un 90%, mientras que por el contrario la reducción después de la administración del compues-

* Índice de mitosis= Número de las células divisoras por 1000 células tumorales.

**Índice de timidina= Medida de la incorporación de ³H-timidina en el ácido desoxirribonucleico/DNS/ de las células tumorales.

30

to 6 sólo es del 45-50%, alcanzando su máximo en el 42 día.

IV. Los resultados de las investigaciones biológicas pueden resumirse en los puntos siguientes:

- 5 1/ Los efectos de los compuestos de la fórmula general I son en la mayoría de los ensayos más favorables que la sustancia de referencia BCNU, en muchos casos (p.ej.: carcinoma ascites de Ehrlich, leucemia P-388) más favorable en una magnitud.
- 10 2/ Los compuestos conforme a la invención son muy eficaces aun en el caso de la leucemia L-1210 p. o., mientras que por el contrario la acción oral del BCNU es insignificante.
- 15 3/ El extraordinariamente maligno sarcoma subcutáneo de Yoshida, que mata los animales en un plazo de 7-8 días, es curado con un alto porcentaje mediante los compuestos conforme a la invención con un tratamiento único tardío al 62 día, mientras que por el contrario el BCNU es ineficaz en este caso.
- 20 4/ La acción del tratamiento único de los compuestos conforme a la invención es más duradera que la del BCNU.
- 25 5/ La acción sobre la división nuclear y sobre la síntesis del ácido desoxiribonucleico es también diferente de la del BCNU desde el punto de vista cualitativo; se produce más rápidamente y es mucho más fuerte que después de la administración del BCNU.
- 30

6/ La toxicidad aguda oral y parenteral de los compuestos conforme a la invención es más favorable que la del BCNU.

5 Los compuestos de la fórmula general I pueden administrarse terapéuticamente tanto de forma oral como también parenteral, especialmente en forma de inyección. La administración oral puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas, suspensiones, jarabes y similares; en el caso de aplicación parenteral se
10 efectuará con un disolvente tolerable fisiológicamente.

La dosis diaria de los compuestos para un adulto oscila entre 20-200 mg. La dosis empleada depende naturalmente del avance de la enfermedad, o de cual
15 sea el estado de los tumores sólidos o de la leucemia, así como también del peso corporal, de la edad y del estado general de salud del paciente. También hay que considerar otros muchos factores, como toxicidad y efectos secundarios.

20 La invención se explica más detalladamente en base a los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

1,4-bis [3-/2-cloretilo/-N-nitrosoureido]-1,4-didesoxi-D,L-treita

25 A una solución removida de 16,55 g (0,05 mol) de 1,4-bis [3-/2-cloretilo/-ureido]-1,4-didesoxi-D,L-treita en 120 ml ácido trifluoroacético anhidro, a 0-4°C, se le añaden en un período de 2 horas aproximadamente 12,8 g (0,2 mol) de nitrito de sodio en forma de polvo en porciones.
30 Este preparado se remueve de nuevo durante otras 3 horas

a 0-4°C; seguidamente se mezcla con 1200 ml agua, se agita nuevamente durante una hora y se refrigera. Los cristales segregados se aíslan, se lavan con agua y éter, y se secan al vacío con pentóxido de fósforo.

5 Rendimiento: 9,2 g; punto de fusión aprox.: 117-119°C (descomposición). Del agua madre se separan además 4,4 g de cristales por la noche.

Cromatografía de película fina (DC): En gel de sílice 60 HF₂₅₄₊₃₆₆/Reanal, Budapest/Adsorbente; la elución se realiza con una mezcla (9,5 : 0,5) de metilencloruro-isopropanol: R_F = 0,30; 0,37; 0,43.

10 El N-nitrosoderivado bruto se sedimenta en una frita de vidrio y se lava por capas, después se recrystaliza a base de tetrahydrofurano-metilencloruro y de acetato de etilo. El producto aislado es 1-[3-/2-cloretilo/-1-nitrosoureido]-4-[3-/2-cloretilo/-3-nitrosoureido]-1,4-didesoxi-D,L-treita; punto de fusión: 136-136,5°C (descomposición) R_F=0,37.

15 Las aguas madres de los procesos de lavado y de la recristalización se unifican y se evapora a temperatura ambiente en vacío. La mezcla de los isómeros se disocia cromatográficamente. Así se obtienen 1,4-bis [3-/2-cloretilo/-3-nitrosoureido]- /temperatura de fusión: 96-97°C/ des./R_F=0,3/ y 1,4-bis-[3-/2-cloretilo/-1-nitrosoureido]- 1,4-didesoxi-D,L-treita /punto de fusión: 115-116°C/des-composición/R_F=0,43.

Los análisis de la mezcla bruta de isómeros y de los isómeros separados corresponden a los calculados previamente.

30 La 1,4-bis[3-/2-cloretilo/-ureido]1,4-didesoxi-D,L-trei -

ta empleada como materia prima se prepara de la forma siguiente:

A una solución muy agitada de 6,0 g (0,05 mol) de 1,4-diamino-1,4-didesoxi-D,L-eritrita (H.R.Meyer y colaboradores, Helv. Chim. Acta, 46, 2685 (1963) en 70 ml de agua se añaden, por goteo a 0-2°C, 11,0 g (0,105 mol) de 2-cloretilo isocianato. Después de 3,5 horas de agitación y enfriamiento se aspiran los cristales segregados y se lavan con agua, etanol y éter.

10 Rendimiento: 14,9 g; punto de fusión: 149-150°C; DC: en gel de sílice G adsorbente (Reanal, Budapest) con una mezcla (15 : 2 : 2) de acetato de etilo-agua-ácido etílico: $R_F = 0,52$.

Ejemplo 2

15 1,4-bis[3-/2-cloretilo-N-nitrosoureido]-1,4-didesoxi-eritrita.

Método A

A una solución agitada de 6,62 g (0,02 mol) de 1,4-bis[3-/2-cloretilo/ureido]-1,4-didesoxi-eritrita en 99-100% de ácido fórmico se añaden a 0-4°C, en un período de 2 horas 4,14 g (0,06 mol) de nitrito sódico. Esta mezcla, después de 3,5 horas de agitación y enfriamiento, se diluye con 200 ml agua de hielo y se extrae con metilencloruro. La solución se lava neutral con una suspensión acuosa de bicarbonato sódico, se seca mediante sulfato sódico y se evapora al vacío bajo 30°C. El residuo seco se trata varias veces con éter y las soluciones decantadas se reúnen y concentran. En la refrigeración se disgregan cristales amarillo-pálidos, que son aspirados y lavados con éter.

20

25

30 Después se secan con pentóxido de fósforo. Rendimiento:

se extrae con metilencloruro. La solución se lava neutral con una suspensión acuosa de bicarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra al vacío. En el reposo nocturno se disgregan cristales, que se aislan: 1,58 g. De aquí se obtiene 1,4-bis/3-/2-cloretilo/-N-nitrosoureido/-1,4-didesoxi-eritrita; punto de fusión aprox.: 116-118°C (descomposición). El agua madre se evapora al vacío y se disuelve el residuo seco a 0°C en 40 ml de ácido trifluoracético. Después de 3 horas de enfriamiento se diluye la solución con agua y se extrae. La solución se lava neutral, se seca y se concentra. Todo el proceso se repite dos veces y así se obtienen más cantidades del producto: 1,2 g, resp. 0,84 g. Las fracciones se concentran y se recristalizan a base de acetato de etilo o de etanol.

Punto de fusión: aprox. 122°C (descomposición).

Método C

A una solución agitada y enfriada a 0-4°C de 6,60 g (0,02 mol) de 1,4-bis/3-/2-cloretilo/ureido/-1,4-didesoxi-eritrita en 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añade durante 3 horas N₂O₃. Seguidamente se diluye la mezcla con 150 ml de agua de hielo y se extrae con cloroformo. La solución se lava neutral con una suspensión acuosa de bicarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se diluye en acetato de etilo y se enfría durante la noche. Se aíslan los cristales amarillo segregados y se lavan con agua y éter. Así se obtienen 0,78 g de 1,4-bis/3-/2-cloretilo/-N-nitrosoureido/-1,4-didesoxi-eritrita. Punto de fusión: 118-119°C (descomposición). El residuo evaporado del agua madre se

diluye a 0°C en ácido fórmico y de la forma descrita en el ejemplo 3 se obtienen otros 0,74 g de sustancia. El producto bruto se recrystaliza de acetato de etilo; punto de fusión: 122°C/ (descomposición).

5 Método D

A una solución de 0,74 g (0,002 mol) de 1,4-bis[3-/2-cloretilo-ureido]-1,4-didesoxi-2,3-O-isopropiliden-eritrita en 5 ml de ácido fórmico al 99-100% se añaden, a 0-4°C durante 2 horas, 0,89 g (0,012 mol) de nitrito sódico. La preparación, después de 3 horas de agitación y enfriamiento, se diluye con 5 ml de agua, se enfría otra hora más y después se vuelve a disolver con 25 ml de agua. La mezcla seguidamente se extrae con cloroformo. Esta solución de cloroformo se neutraliza con una solución de bicarbonato potásico, se seca con sulfato sódico y se evapora al vacío. Después se cromatografía el residuo evaporado por medio de una columna de gel de sílice 40 (Reanal, Budapest). Para la elución se emplea una mezcla (9:1) de cloroformo-metanol.

20 De aquí se obtienen 0,29 g de 1,4-bis[3-/2-cloretilo/N-nitrosoureido]-1,4-didesoxi-eritrita/R_F-0,58; punto de fusión: 122°C (descomposición).

25 La 1,4-bis[3-/2-cloretilo/-ureido]-1,4-didesoxi-2,3-O-isopropiliden-eritrita empleada como materia prima puede prepararse de la forma siguiente:

Fase a/

1,4-dioxido-1,4-didesoxi-eritrita

30 A una solución de 17,2 g (0,2 mol) de 1,2-3,4-dianhidro-eritrita (P.W. Feit, Chem. Ber. 93, 116 (1960)) en 200 ml el 95% de disolvente metilcelulo acuoso se

añaden 52,0 g (0,8 mol) de sodio de azida y 10,6 g (0,2 mol) de cloruro de amonio. La preparación se mantiene 1 hora a 90°C y después se agita a temperatura de ebullición.

5 A la mezcla enfriada se añaden 200 ml de acetona y después se aspira la mezcla de sales segregada. Se evapora el agua madre, se vuelve a añadir acetona y se aísla de nuevo la sal segregada. El residuo de la evaporación del agua madre se eluye con 240 ml de benceno. Después
10 de la decantación se cristaliza un producto de la solución, que es aislado. Rendimiento: 24,8 g; temperatura de fusión: 89-90°C, DC: en gel de sílice 60 HF²⁵⁴⁺³⁶⁶ adsorbente con una mezcla (8 : 2) a base de acetato de etilo-cloroformo, R_F=0,62.

15 Fase b/

1,4-diazido-1,4-didesoxi-2,3-O-isopropiliden-eritrita: 20,1 g (0,118 mol) de 1,4-diazido-1,4-didesoxi-eritrita se disuelven en una mezcla de 460 ml de acetona acuosa y 16 ml de ácido sulfúrico al 100%. Después de 3 horas
20 esta mezcla se revuelve a 200°C con 100 g de carbonato sódico anhidro hasta la neutralización durante un período de aprox. 5 horas, después se aspira y se evapora al vacío. El residuo se libera de la acetona restante, evaporando benceno. El cristal residual de aceite en forma de mezcla se depone con hexano sobre una frita de vidrio y así se aíslan 5,0 g de la sustancia inalterada
25 inicial. El residuo de evaporación del agua madre se diluye en cloroformo, la solución se agita con agua y se seca con sulfato sódico. Después de la evaporación a
30 50°C en el vacío se obtienen 16,7 g de un aceite.

DC: Adsorbente: gel de sílice G, la elución se efectúa con una mezcla (8 ; 2) de acetato de etilo-cloroformo

$$R_F = 0,75.$$

Fase c/

5 1,4-diamino-1,4-didesoxi-2,3-O-isopropiliden-eritritol
 La solución de 20,7 g (0,091 mol) de 1,4-diazido-1,4-didesoxi-2,3-O-isopropiliden-eritritol en 125 ml de éter se añade paulatinamente a una solución de 22,5 g de $LiAlH_4$ en 450 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta durante 4 horas hasta su ebullición y seguidamente se mezcla con una solución de 22,0 g de calcio-sodio-tartrato en 45 ml de agua. Después se agita durante 30 minutos y luego se filtra.

15 La mezcla de sales restante se lava con tetrahidrofurano, y el filtrado se seca con sulfato sódico. Después se evapora la solución bajo nitrógeno y el residuo se libera seguidamente del benceno mediante varias evaporaciones. El residuo así resultante de 14,4 g se fracciona al vacío, obteniéndose un aceite incolor líquido. $Kp_{0,4} = 79-81^{\circ}C$; rendimiento: 11,9 g. El dipricato funde a los $222^{\circ}C$ bajo descomposición. El dihidrocloruro funde a los $310^{\circ}C$ bajo descomposición. DC: en gel de sílice G adsorbente con una mezcla (3 : 5 : 2 : 0,5) de cloroformo-metanol, en amoniaco-acetato de etilo: $R_F = 0,58$.

25 Fase d/

1,4-bis[3-(2-cloroetilo/ureido)-1,4-didesoxi-2,3-O-isopropiliden-eritritol]
 A una solución de 5,6 g (0,035 mol) de 1,4-diamino-1,4-didesoxi-2,3-O-isopropiliden-eritritol en 80 ml de éter se añaden 7,75 g (0,070 mol) de 2-cloroetiloisocianato.

Después de 3 horas de agitación se aísla una sustancia cristalina con 12,15 g, que se recristaliza a base de acetona; un poco del producto insoluble puede separarse por filtrado; temperatura de fusión: 143,5-144,5°C DC; en gel de sílice G adsorbente, con una mezcla 1:1 a base de acetona-isopropanol, $R_F=0,31$.

Ejemplo 3

1,6-bis[3-/2-cloretilo/-N-nitrosoureido]-1,6-didesoxi-D-mannita

10 A una solución agitada de 3,91 g (0,01 mol) de 1,6-bis[3-/2-cloretilo/-ureido]-1,6-didesoxi-D-mannita en 45 ml al 99-100% de ácido fórmico se añaden, a 0-2°C en un periodo de aprox. 2 horas, 5,52 g (0,08 mol) nitrito de sodio. La mezcla se enfría durante 4 horas, después se diluye con 220 ml de agua de hielo. Después de otra hora de agitación y enfriamiento se extrae con metileno-
15 cloruro (5x40 ml) y seguidamente con acetato de etilo (3x80 ml). Los extractos de acetato de etilo se limpian, se lavan neutral con agua y una solución de bicarbonato sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran al vacío. Después de varias horas de enfriamiento se aíslan los cristales segregados: 0,1 g; temperatura de fusión: 103-104°C.

20 El residuo de evaporación del filtrado se trata con metilencloruro y después de su decantación con éter. El producto se cristaliza completamente y después se aspira. De esta forma se obtienen 0,56 g más de sustancia. Las fracciones reunidas son recristalizadas a base de acetato de etilo o de isopropanol; temperatura
25 de fusión aprox.: 108-109°C (descomposición).
30

$$[\alpha]_D^{24} = + 17,8^\circ/c = 1, \text{ acetato de etilo/}$$

Análisis: C H N O Cl /449,23
 12 22 6 8 2

Calculado: C 32,08 H 4,93 N 18,76 Cl 15,77

Producido: C 32,27 H 4,99 N 18,66 Cl 15,59

5 La 1,6-bis[3-/2-cloretilo/ureido]-1,6-didesoxi-D-mannita empleada como materia prima se prepara de la forma siguiente:

Con agitación intensiva de una solución de 6,7 g (0,037 mol) de 1,6-diamino-1,6-didesoxi-D-mannita [W.N.Haworth y colaboradores, J.Chem.Soc. 155 (1944)] en 74 ml de agua a 4°C se añaden por goteo 8,28 g (0,078 mol) de 2-cloretiloisocianato. Después de 3,5 horas de agitación y enfriamiento se segrega una sustancia cristalina, que es aspirada y lavada con agua, etanol y éter. Rendimiento: 13,7 g; temperatura de fusión: 175-176°C (descomposición). Se recrystaliza a base de ácido etílico y agua temperatura de fusión: 177-177,5°C.

15 $[\alpha]_D^{24} = 2,93^\circ / c = 1, \text{ dimetilformamida}$
 DC: en gel de sílice G adsorbente, con una mezcla (10 : 2 : 2) de acetato de etilo-agua-ácido etílico, $R_F = 0,35$

Ejemplo 4

1,6-bis[3-/2-cloretilo/-N-nitrosoureido]-1,6-didesoxi-dulcita

25 Bajo agitación y enfriamiento (a 0-2°C) a una solución de 2,34 g (0,06 mol) de 1,6-bis[3-/2-cloretilo/-ureido]-1,6-didesoxi-dulcita en 20 ml de ácido trifluoracético anhidro se añaden durante aprox. 2 horas 2,07 g (0,03 mol) de nitrito sódico. Después de 3,5 horas se añaden a esta mezcla 120 ml de agua helada y se enfría seguida

30

mente durante dos horas. Los cristales segregados se
aislan y se lavan con agua, acetona y éter. De aquí
se obtienen 2,31 g. Temperatura de fusión: 140-143°C/
(descomposición). La recristalización se efectúa a ba-
se de etanol o de acetato de etilo; temperatura de fu-
sión: 146-148°C (descomposición).

Análisis: C H N O Cl /449,23/
12 22 6 8 2

Calculado C 32,08 H 4,93 N 18,71 Cl 15,79

Producido C 31,92 H 4,97 N 18,66 Cl 15,62

La 1,6-bis[3-/2-cloretilo/ureido]-1,6-didesoxi-dulcita
empleada como materia prima se prepara de la forma si-
guiente:

Fase a/

1,6-bis[3-/2-cloretilo/-ureido]-1,6-didesoxi-2,3-4,5-di-
-O-isopropiliden-dulcita:

En una solución agitada y enfriada a 0-2°C de 13,0 g
(0,05 mol) de 1,6-diamino-1,6-didesoxi-2,3-4,5-di-O-
isopropiliden-dulcita [J.W.W. Morgan y colaboradores, J.
Am.Chem.Soc. 78, 2496 (1956)] en 130 ml de agua se añan-
den por goteo 10,8 g (0,103 mol) de 2-cloretiloisociana-
to. Después de 3,5 horas de agitación y enfriamiento se
aspiran los cristales segregados y se lavan primero con
agua y después con éter. De aquí se obtienen 21,3 g de
sustancia (temperatura de fusión: 147-148°C), que se re-
cristaliza a base de acetona; temperatura de fusión:
185-186°C (descomposición).

DC; en gel de sílice G adsorbente, con una mezcla (1 : 1)
de acetona-isopropanol, $R_F = 0,72$.

Fase b/

1,6-bis[3-/2-cloretilo/ureido]-1,6-didesoxi-dulcita:
 7,4 g (0,0157 mol) de 1,6-bis[3-/2-cloretilo/-ureido]-
 -2,3-4,5-di-O-isopropiliden-dulcita se diluyen en 25
 5 ml al 85% de ácido trifluoroacético acuoso y la solu-
 ción se deja reposar durante la noche. Seguidamente
 la solución se diluye con 360 ml de agua y después se
 enfría. El producto segregado se aísla y después se lava
 con agua, etanol y éter. Rendimiento: 5,7 g; temper-
 10 ratura de fusión: 190-191,5°C (descomposición). Se re-
 cristaliza de una mezcla de agua y ácido fórmico; tem-
 peratura de fusión: 192°C (descomposición).
 DC: en gel de sílice G adsorbente, con una mezcla (1 :
 1) a base de acetona-isopropanol, $R_F = 0,62$.

Ejemplo 5

15 Método A

1,3-bis[3-/2-cloretilo/-N-nitrosoureido]-1,2,3-trideso-
 xi-esciloinocita

En una solución agitada de 1,86 g (0,005 mol) de 1,3-
 bis[3-/2-cloretilo/ureido]-1,2,3-tridesoxi-esciloinoci-
 20 ta en 14 ml de ácido trifluoroacético se añaden, a 0-20
 C durante 2 horas, 1,7 g (0,025 mol) de nitrito sódico.
 La mezcla se agita y se enfría durante 4 horas, seguida-
 mente se diluye con 140 ml de agua. Después de una hora
 el producto cristalino segregado se aísla y se lava con
 25 agua y éter. Se obtienen así 1,98 g de producto. Tempe-
 ratura de fusión: 118-120°C/ Se recristaliza luego a ba-
 se de etanol. Temperatura de fusión: 126-127°C (descom-
 posición).

30 Análisis: C H N O Cl /431,24/
 12 20 6 7 2

Calculado C 33,42 H 4,67 N 19,48 Cl 16,44

Producido C 33,44 H 4,81 N 19,14 Cl 16,31

Método B

- 5 Bajo agitación y enfriamiento (0-2°C), a una solución de 2,2 g (0,006 mol) de 1,3-bis[3-/2-cloretilo/-ureido]-1,2,3,-tridesoxi-esciloinocita en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado se añade N₂O₃ durante 4 horas. La mezcla se diluye en pequeñas porciones con 70 ml de agua helada y el producto cristalino segregado se aspira
- 10 ra pasados 30 minutos, lavándolo después con agua y éter. De aquí se obtienen 2,3 g de 1,3-bis[3-/2-cloretilo-N-nitrosoureido]-1,2,3,-tridesoxi-esciloinocita. Temperatura de fusión: 114-116°C (descomposición). El producto se recrystaliza a base de acetato de etilo y
- 15 etanol. Temperatura de fusión: aprox. 126-127°C (descomposición).
La 1,3-bis[3-/2-cloretilo-ureido]-1,2,3,-tridesoxi-esciloinocita empleada como sustancia prima se prepara de la forma siguiente:
- 20 Bajo fuerte agitación y enfriamiento (0-2°C), a una solución de 5,9 g (0,036 mol) de 1,3-diamino-1,2,3-tridesoxi-esciloinocita en 150 ml de agua, se añaden por goteo 7,9 g (0,075 mol) de 2-cloretiloisocianato. Después de 3,5 horas de agitación y enfriamiento es
- 25 segregada una sustancia cristalina, que se aísla y lava con agua, etanol y éter. Rendimiento: 11,7 g; temperatura de fusión: 194-196°C. Después se recrystaliza a base de una mezcla de agua-ácido fórmico. Temperatura de fusión: 201-203°C (descomposición).
- 30 DC: en gel de sílice G adsorbente, con una mezcla /15

: 2 : 2/ a base de acetato de etilo-agua-ácido acético,
 $R_F = 0.25$.

Ejemplo 6

1,3-bis/3-/2-cloretilo/-N-nitrosoureido/-1,3-didesoxi-es-
 ciloinocita.

- 5 A una solución fuertemente agitada de 3,89 g (0,01 mol) de 1,3-bis/3-/2-cloretilo/-ureido/-1,3-didesoxi-escilo-
 nocita en 46 ml de ácido trifluoracético anhidro se añaden,
 a 0-2°C, durante aprox. 2 horas, 4,8 g (0,07 mol)
 10 de nitrito sódico. La mezcla, después de 3 horas de agitación y enfriamiento, se diluye con 400 ml de agua helada,
 agitando de nuevo una hora más. La sustancia cristalina segregada se aísla y luego se lava con agua, y un
 poco de etanol y éter. Rendimiento: 4,35 g; temperatura
 15 de fusión: 137-142°C (descomposición). El producto bruto se cromatografía a través de una columna de gel de sílice
 40 con una mezcla (8:2) a base de acetona y éter. Se aíslan así 3,5 g de producto con el valor $R_F : 0,7$ y dicho
 producto se recristaliza a base de acetona.
 20 Temperatura de fusión: aprox. 146-150°C (descomposición).
 Análisis: C H N O Cl /447,24/
 12 20 6 8 2

Calculado C 32,32 H 4,51 N 18,79 Cl 15,85

Producido C 32,37 H 4,55 N 18,65 Cl 15,79

- 25 La 1,3-bis/3-/2-cloretilo/-ureido/-1,3-didesoxi-escilo-
 nocita empleada como materia prima se prepara de la forma
 siguiente:

- A una solución fuertemente agitada y enfriada a 0-2°C
 de 4,67 g (0,025 mol) de 1,3-diamino-1,3-didesoxi-esci-
 30 loinocita (con 0,5 mol de H₂O) [R.L. Peck y colaborado-

res, J. Am. Chem. Soc. 68, 776 (1946) 7 en 55 ml de agua se añaden por goteo 5,79 g (0,055 mol) de 2-cloretiloí socianato. La mezcla se agita y enfría durante otras 3,5 horas. Seguidamente se aspiran los cristales segregados y se lavan con agua, etanol y éter. Rendimiento: 6,15 g; temperatura de fusión: 189-190°C (descomposición).

DC: en gel de sílice G adsorbente, con una mezcla/15 : 4 : 4/ a base de acetato de etilo-agua-ácido acético; $R_F = 0,33$.

Ejemplo 7

Las tabletas de administración oral con 25 mg de sustancia activa para fines terapéuticos pueden prepararse de acuerdo con la fórmula siguiente:

1,4-bis[3-/2-cloretilo/-N-nitrosoureido]-

-1,4-didesoxi-D,L-treita 25 mg

Almidón de maíz 70 mg

Lactosa 20 mg

Polivinilpirrolidona 2 mg

Talco 2 mg

Dióxido de silicio coloide 0,5 mg

Estearato de magnesio 0,5 mg

El peso medio de una tableta es de 120 mg, que se recubrirán con una película fina.

Los términos en que está redactada esta memoria deben tomarse en sentido amplio, no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT., con domicilio en Gyömroi ut 19-21, Ungarn, Budapest X (Hungría), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

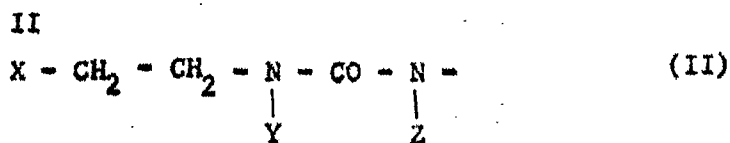
1a.- Procedimiento para obtener los compuestos de la fórmula general I



en la que

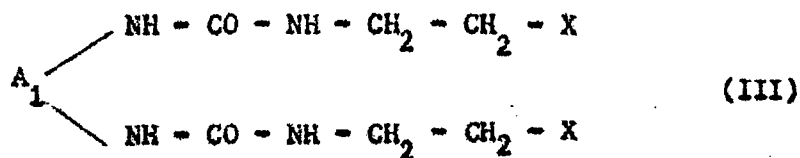
A significa un poliol de cadena abierta con 4 - 6 átomos de carbono, o bien un poliol cíclico con 6 átomos de carbono, y

B₁ y B₂ - que pueden ser iguales o distintos, y que están ligados con respecto a la cadena de carbono A en dos átomos de carbono distintos, preferentemente por medio de 3 a 6 átomos de carbono - representan grupos nitrosoureidos de la fórmula general



X representa un átomo de halógeno, mientras que Y y Z significan un átomo de hidrógeno o un grupo nitroso, con la limitación de que, tanto en B₁, como también en B₂, Y y Z pueden ser al mismo tiempo únicamente diferentes,

caracterizado porque un derivado diureido de la fórmula general III



5 en la que X tiene el significado de más arriba, y A₁
 representa un poliol de cadena abierta con 4 - 6 áto-
 mos de carbono, o bien un poliol cíclico con 6 átomos
 de carbono o sus derivados O-acetales, estando los gru-
 pos ureidos ligados a la cadena de carbono A₁ en dos
 10 átomos de carbono distintos de la misma,
 se nitrosa hidrolizándose eventualmente el grupo o los
 grupos acetales, mediante tratamiento con un ácido.

2s.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
 DERIVADOS DE POLIOL BIS NITROSOUREIDOS".

15 Tal y como se deja descrito en la memoria
 precedente, que consta de veintisiete hojas foliadas y
 mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 15 de Julio de 1978

P.A. de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT.

20 Victor Gil Vegas

P.D.