



C Patenti- ja rekisterihallitus
 (45) 1984.09.11

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 C 143/74, C 07 D 295/22

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

- | | |
|--|----------|
| (21) Patentihakemus - Patentansökning | 833266 |
| (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag | 13.09.83 |
| (23) Alkupäivä - Giltighetsdag | 13.09.83 |
| (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig | 18.03.84 |
| (44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 29.07.88 |
| (86) Kv. hakemus - Int. ansökan | |
| (32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet | 17.09.82 |
- Ruotsi-Sverige(SE) 8205324-0 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Aktiebolaget Leo, Box 941, Helsingborg, Ruotsi-Sverige(SE)
 (72) Jan-Inge Lennart Carlsson, Helsingborg, Herta Gunborg Jensen Petersen,
 Helsingborg, Anders Robert Stamvik, Helsingborg, Ruotsi-Sverige(SE)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten aminosulfonyyli-
 alkyylinitrosoareajohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för
 framställning av nya terapeutiskt användbara aminosulfonylalkyl-
 nitrosoareaderivat

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusia N-nitrosoyhdisteitä, joilla on yleiskaava (I), jossa

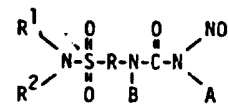
A on alempi alkyylitai alempi halogeeni-alkyyli;
 B on vety, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, -RSO₂NR³R⁴ tai alempi alkyylitai joka mahdollisesti on monosubstituoitu alemmalla alkoksilla tai C₃₋₆-sykloalkyyllillä;

R on suoraketjuinen tai haaroittunut C₂₋₅-alkyleeni, joka mahdollisesti on monosubstituoitu ryhmällä SO₂NR³R⁴ tai CONR³R⁴ mainitun alkyleenin sisältäessä aina vähintään kaksi hiiliatomia erottamassa urean tyypiatomia mahdollisesta SO₂NR¹R²- tai SO₂NR³R⁴-ryhmästä;

R¹ ja R² ovat keskenään samanlaisia tai erilaisia ryhmiä, ja ne voivat olla vety, C₅₋₆-sykloalkyyli, alempi alkoksi, fenyyli, bentsyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₋₆-alkyyli, joka mahdollisesti on monosubstituoitu hydroksilla, alemmalla alkoksilla, ryhmällä SO₂NR³R⁴ tai ryhmällä CONR³R⁴; R¹ ja R² voivat myös muodostaa yhdessä C₄₋₅-alkyleenin; ja

R³ ja R⁴ ovat keskenään samanlaisia tai erilaisia ryhmiä, ja ne voivat olla vety tai alempi alkyylitai muodostaa yhdessä C₄₋₅-alkyleenin, sekä niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia, ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on kasvaintenvastainen vaikutus.



(I)

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till nya N-nitrosoföreningar med den allmänna formeln



vari A är lägre alkyl eller halogenlägrealkyl;
 B är väte; lägre alkenyl; lägre alkynyl; C₃₋₆-cykloalkyl;
 -RSO₂NR^{3,4}, eller lägre alkyl som eventuellt monosubsti-
 tuerats med lägre alkoxi eller C₃₋₆-cykloalkyl;
 R är rakkedjad eller förgrenad C₂₋₅-alkylen, som eventu-

ellt monosubstituerats med SO₂NR^{3,4} eller CONR^{3,4}, var-
 vid alkylenet alltid innehåller åtminstone två kolatomer
 som separerar kväveatomen i karbamiden från en SO₂NR^{1,2}-
 eller SO₂NR^{3,4}-grupp;

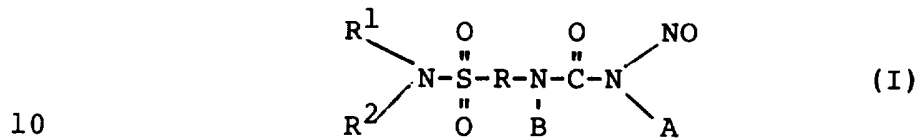
R¹ och R² är lika eller olika och har valts bland väte,
 C₅₋₆-cykloalkyl, lägre alkoxi, fenyl, bensyl och rakked-
 jad eller förgrenad C₁₋₆-alkyl, som eventuellt monosubs-
 tituerats med hydroxi, lägre alkoxi, SO₂NR^{3,4} eller CONR^{3,4};
 R¹ och R² kan även tillsammans bilda en C₄₋₅-alkylengrupp;
 R³ och R⁴ är lika eller olika och har valts bland väte
 eller lägre alkyl eller R³ och R⁴ kan tillsammans bilda
 C₄₋₅-alkylen;

samt till farmaceutiska kompositioner därav och förfaran-
 den för deras framställning.

Föreningarna med formeln (I) har antitumör-aktivitet.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten aminosulfonyylialkyylinitrosoareajohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien aminosulfonyyli-
5 alkyylinitrosoareajohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa

A on alempi alkyyli tai alempi halogeenialkyyli,

B on vety, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli, C₃₋₆-syklo-
15 alkyyliryhmä, -RSO₂NR³R⁴ tai alempi alkyyliryhmä, joka voi olla monosubstituoitu alemmalla alkoksilla tai C₃₋₆-sykloalkyyllillä,

R on suoraketjuinen tai haarautunut C₂₋₅-alkyleeniryhmä, joka voi olla monosubstituoitu ryhmällä SO₂NR³R⁴ tai ryhmällä CONR³R⁴, jolloin alkyleeniryhmässä on vähintään
20 kaksi hiiliatomia ureatyyppiä ja mahdollisen ryhmän SO₂NR¹R² tai SO₂NR³R⁴ välissä,

R¹ ja R² tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C₅₋₆-sykloalkyyliä, alempaa alkoksia, fenyyliä, bentsyyliä tai
25 suoraketjuista tai haarautunutta C₁₋₆-alkyyliä, joka voi olla monosubstituoitu hydroksilla, alemmalla alkoksilla, ryhmällä SO₂NR³R⁴ tai ryhmällä CONR³R⁴, tai R¹ ja R² voivat myös muodostaa yhdessä C₄₋₅-alkyleeniryhmän R³ ja R⁴ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai
30 alempaa alkyyliä.

Näillä yhdisteillä on kasvaintenvastainen vaikutus.

Määrättyjä 1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosoareoita, esim. karmustiinia (BCNU; 1,2-bis-(2-kloorietyyli)nitrosoareoita), lomustiinia (CCNU; 1-(2-kloorietyyli)-3-sykloheksyyli-1-nitrosoareoita) ja semustiinia (Metyyli-CCNU;

1-(2-kloorietyyli)-3-(4-metyylisykloheksyyli)-1-nitroso-
urea), käytetään kemoterapeuttisina aineina joidenkin ai-
heutettujen ja kliinisten kasvainten hoidossa (1).

On kuitenkin yleisesti tunnettua, että näillä
5 yhdisteillä on useita vakavia toksisia vaikutuksia, esim.
maksaa, munuaisia ja keuhkoja vaurioittavia vaikutuksia
sekä myös luuytimen heikkeneminen, neurotoksisuus sekä
maha- ja suolistotoksisuus (Carter, Bakowski, Hellman -
Chemotherapy of Cancer, Wiley, 1977, s. 70-72; Wasserman -
10 Cancer 36 (1975) 1258; Schacht - Cancer 48 (1981) 1328;
Weiss - Cancer Treatment Reviews 8 (1981) 111.

Eräällä uudella samantyyppisellä yhdisteellä,
klooriotsotosiinilla eli 2-[3-(2-kloorietyyli)-3-nitro-
soureido]-D-glykopyranosidilla, joka on kliinisen arvioin-
15 nin kohteena, on osoittautunut olevan alempi luuydintok-
sisuus (Schein - Cancer and Chemotherapy, vol. III, Acade-
mic Press, 1981, s. 37), mutta muut myrkyllisyystyypit,
esimerkiksi maksa- ja keuhkotoksisuus, ovat yhtä selväs-
ti ilmeneviä (Belt - Cancer Treatment Reports 64 (1980):12,
20 1235; Ahlgren - Cancer Treatment Reports 65 (1981) 223).

On myös yleisesti tunnettua, että jonkin ajan ku-
luttua kasvaimilla on taipumus kehittää vastustuskyky
käytettyä syöpähoitoa kohtaa jättäen siten hoidon ilman
parantavaa vaikutusta.

25 On siis olemassa sellaisten uusien ja parempien
kemoterapeuttisten aineiden tarve, joilla on joko suu-
rempi kasvaintenvastainen vaikutus tai pienempi myrkyllis-
uus tai molemmat.

Nyt on yllättäen todettu, että uusilla kaavan I
30 mukaisilla aminosulfonyylinitrosooureoilla on paremmat
kemoterapeuttiset ominaisuudet kuin useilla tunnetuil-
la ja kliinisesti käytetyillä nitrosooureoilla, joilla on
kasvaintenvastainen vaikutus. Kaavan I mukaisilla yhdis-
teillä on paremmat terapeuttiset indeksit ja hyvä sy-
35 tostaattainen vaikutus suun kautta annettaessa Walkerin

256 karsinosarkoomaa ja L1210 imusolmukeleukemiaa vastaan. Uusilla yhdistellä on myös suurempi parannus- tai hoitoteho, kuten L1210-koetulokset osoittavat.

5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sairauksissa, joissa saadaan vaste hoidettaessa syöpälääkkeillä, joka yksinään tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden tai immunologisen reaktion tukahduttavien aineiden kanssa. Yhdisteitä voidaan käyttää sellaisenaan tai yhdistettyinä joko kiinteisiin tai nestemäisiin kantaja- tai laimennus-
10 aineisiin, ja niitä voidaan antaa erilaisia määriä sisältävinä farmaseuttisina muotoina, kuten esimerkiksi tabletteina, pillereinä, kapseleina, rakeina, jauheina, voiteina, peräpuikkoina ja vesi- tai vedettöminä suspensioina ja liuoksina.

15 Kaavan I mukaisen yhdisteryhmän määrittelyn yhteydessä käytetty termi "alempi" tarkoittaa kulloinkin mainittua ryhmää, joka sisältää 1-4 C-atomia (C=hiili). Siten alempia alkyylejä, alempia alkenyylejä, alempia alkyynyylejä ja alempia alkokseja ovat esimerkiksi metyyli,
20 etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, s-butyli, isobutyli, t-butyli, allyyli, propargyyli, metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, s-butoksi ja t-butoksi.

Lisäksi sana "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria,
25 ria, bromia tai jodia.

Mitä tulee substituenttiin A, tämä substituentti on edullisesti 2-kloorietyyli tai 2-fluorietyyli, erityisesti 2-kloorietyyli.

30 Samoin mitä tulee substituenttiin B, tämä substituentti on edullisesti vety tai alempi alkyyli, erityisesti vety.

Lisäksi sellaiset yhdisteet ovat edullisia, joissa R on substituoimaton suoraketjuinen C₂₋₅-alkyleeni tai etyleeni, erityisesti substituoimaton etyleeni.

35 Erityisen edullisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa jompikumpi substituentaista R¹ ja R² on metyyli

ja toinen on alempi alkyyli tai 2-hydroksietyyli tai joissa R^1 ja R^2 ovat samoja ja ovat vetyjä, metyleejä, etyyliä tai propyyliä tai joissa R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat C_{4-5} -alkyleenin.

5 Edullisimpia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^1 ja R^2 ovat vety ja/tai metyyli.

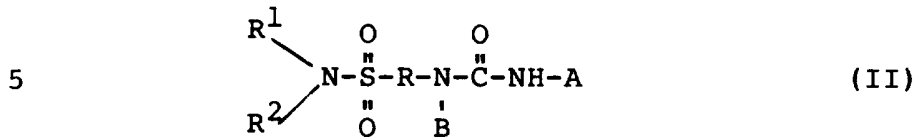
Seuraavat yhdisteet ovat edullisia:

- a) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 10 b) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- c) 3- $\overline{2}$ -(aminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea
- d) 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3- $\overline{2}$ -(1-piperidiinisulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ urea
- 15 e) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- f) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dipropyliaminosulfonyyli)-etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 20 g) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(2-hydroksietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- h) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-2-hydroksietyyli-N-metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- i) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(2-metoksietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 25 j) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-etyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-1-nitrosourea
- k) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{5}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)pentyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 30 l) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{3}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)propyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- m) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{4}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)butyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- n) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-etyyli-N-propyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea.
- 35

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa si-

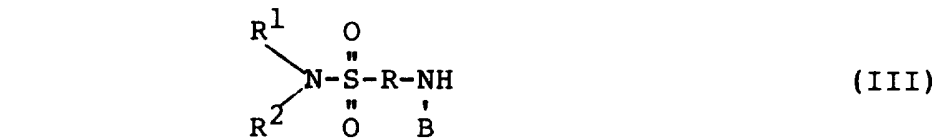
nänsä tunnetulla tavalla siten, että

a) ureajohdannainen, jonka kaava on

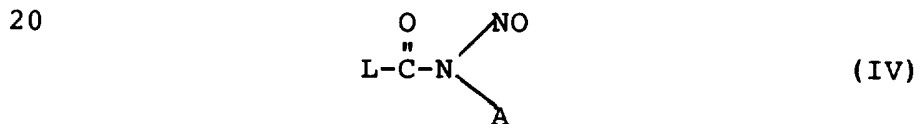


jossa R^1 , R^2 , R, B ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, N-nitrosoidaan, tai

10 b) amiinijohdannainen, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 , R ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan N-alkyyli-N-nitroso-karbamoyylijohtannaisen kanssa, jonka kaava on



25 jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä ja L on sopiva poistuva ryhmä.

Menetelmävaihtoehdossa a) käyttökelpoisia nitrosoivia aineita tunnetaan useita erilaisia, ja niistä voidaan mainita seuraavat: Metallinitriitit, kuten alkalimetallinitriitit, esimerkiksi natrium-, kalium- ja
30 litiumnitriitti, yhdessä hapon, esimerkiksi suolahapon, etikkahapon, muurahaishapon tai metaanisulfonihapon, kanssa; nitrosyylikloridi (NOCl); dityppitrioksidi (N_2O_3); dityppitetraoksidi (N_2O_4); eri typpioksidien seokset; nitrosyylikrikkihappo ($\text{HO}_3\text{S-ONO}$), nitrosoniumtetrafluoriboraatti (NOBF₄); alkyylinitriitit, esimerkiksi propyyli- ja isoamyylinitriitti; ja typpihappo yhdessä sopivan pelkistimen, esimerkiksi kuparipölyn, kanssa.
35

Vaikka prosessi voidaan toteuttaa ympäristön lämpötilassa, käytetään tavallisesti alempia lämpötiloja, kuten esimerkiksi noin 0°C ja joskus jopa huomattavasti sitäkin alempia, esimerkiksi noin -60°C , jotta estetään yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden terminen hajoaminen. 5 Tavallisesti -10°C :n ja $+25^{\circ}\text{C}$:n välillä olevat lämpötilat ovat sopivia. Myös suojaaminen valolta on edullista vastaavan fotolyyttisen hajoamisen estämiseksi.

Prosessi voidaan toteuttaa inertissä liuotuksessa, 10 joka nitrosoivan aineen valinnasta riippuen voi olla kloorattu hiilivety, esimerkiksi hiilitetrakloridi, metyleenikloridi tai kloroformi, dimetyyliformamidi, etikkahappoanhydridi, pyridiini, alkoholi, esimerkiksi etanoli tai vesi; ja nitrosoitaessa metallinitriitillä sen yhteydessä 15 käytettävä happo voi toimia myös liuottimena, joko yksinään tai sekoitettuna johonkin edellä mainittuun inerttiin liuottimeen. Myös useamman kuin yhden liuottimen seoksia voidaan käyttää.

Jotkut nitrosoivat aineet, esimerkiksi nitrosyylikloridi, dityppitetroksidi ja nitrosyyliirikkihappo, 20 vapauttavat vahvaa happoa reaktiossa urean (II) kanssa, ja sellaisissa tapauksissa voidaan prosessissa käyttää sopivaa emästä, esimerkiksi kaliumasetaattia, muodostuvan vahvan hapon neutraloimiseksi. Samoin tämä voidaan 25 toteuttaa käyttäen esimerkiksi pyridiiniä sekä liuottimena että emäksenä.

Urean (II) nitrosointi alkyylinitriitillä suoritetaan sopivan nukleofiilisen anionisen katalyytin, esimerkiksi kloridi- tai isotiosyanaattianionien, läsnä- 30 ollessa.

Erilaisia valmistustapoja on kuvattu teoksessa Sandler, Karo - Functional Group Preparations, vol. 2 (1971) Academic Press, luvut 10, 11 ja 17.

Menetelmävaihtoa a) valaistaan tarkemmin esimer- 35 keissä 1-3.

Menetelmävaihtoehdossa b) käytetään toisena lähtöaineena kaavan IV mukaista yhdistettä, jossa L on poistuva ryhmä.

Sopivista poistuvista ryhmistä L voidaan mainita
5 seuraavat: atsidiryhmä (N_3^-); substituoitu fenoksi, so-
o- tai p-nitrofenoksi, o- tai p-syaanifenoksi, poly-
halogeenifenoksi, kuten 2,4,5-trikloori, pentakloori-
tai pentafluorifenoksi; ja 1-(2,5-pyrrolidiinidioni)oksi.

Vaikka prosessi voidaan toteuttaa ympäristön läm-
10 pötilassa, sitä alempia lämpötiloja, kuten esimerkiksi
noin $0^\circ C$, voidaan käyttää, ja ne voivat myös olla edul-
lisia yleiskaavojen (I) ja (IV) mukaisten yhdisteiden
termisen hajoamisen estämiseksi. Tavallisesti $-10^\circ C:n$
ja $+25^\circ C:n$ välillä olevat lämpötilat ovat edullisia.
15 Myös suojaaminen valolta on edullista vastaavan fotolyyt-
tisen hajoamisen estämiseksi.

Sopivia inerttejä liuottimia, joita prosessissa
voidaan käyttää, ovat esimerkiksi dimetyyliformamidi,
klooratut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, alkoholit,
20 kuten metanoli, etanoli, n-propanoli ja isopropanoli,
sekä pyridiini.

Eräitä menetelmäehdon b) suoritustapoja on ku-
vattu julkaisussa J. Med. Chem. 25(1982) 178.

Menetelmävaihtoehtoa b) valaistaan tarkemmin
25 esimerkeissä 4-8.

Syntetisoitaessa yhdisteitä, joilla on yleiskaa-
vat (II), (III) ja (IV), käytettävien yhdisteiden jokai-
sen ryhmän täytyy olla kyseiseen prosessiin soveltuva
tai, mikäli tarpeellista, ne täytyy suojata yhden tai
30 useamman reaktiovaiheen ajaksi ja sitten muuttaa halutuk-
si ryhmäksi. Hyviä esimerkkejä mahdollisesti suojattavis-
ta ryhmistä ovat hydroksi-, karbonyyli-, sulfonihappo-
sekä primaarinen tai sekundaarinen aminoryhmä. Esimerk-
kejä sopivista suojaryhmistä löytyy esimerkiksi teok-
35 sista McOMie - Protective Groups in Organic Chemistry,
Plenum Press, 1973; Greene - Protective Groups in Organic

Synthesis, Wiley, 1981; ja Hoyben-Weyl, vol. 15/1 (1974).

Farmakologistenkokeiden tulokset osoittavat, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on parantuneet toksikologiset ja terapeuttiset ominaisuudet, joista on seurausena suuremmat terapeuttiset indeksit verrattuna kaupan oleviin kasvaintenvastaisiin aineisiin.

Terapeuttinen indeksi on osoitus yhdisteen terapeuttisesta käyttökelpoisuudesta, ja sellainen indeksi voidaan määritellä eri tavoin. Eräs yleisesti käytetty terapeuttisen indeksin tyyppi on suhde LD50/ED50, jossa LD50 on annos, joka aiheuttaa 50 %-isen kuolleisuuden, ja ED50 on annos, joka pienentää kasvaimen kokoa 50 %. Toisentyypinen terapeuttinen indeksi, joka on käyttökelpoinen arvioitaessa lisääntyvää elinaikaa, on maksimitehoannoksen ja mimitihoannoksen välinen suhde. Jäljempänä esitetyissä koetuloksissa käytetään ja ilmoitetaan nämä molemmat terapeuttiset indeksit.

Kokeiden suunnittelu ja tulosten tulkinta ovat CCNSC:n (ks. Cancer Chemotherapy Reports, December, 1962) ja DR&D:n (ks. Cancer Chemotherapy Reports, September, 1972, vol. 3, No. 2.) laatimien standardien mukaisia.

Yhdisteiden antaminen tapahtuu kussakin tapauksessa suun kautta (p.o).

Osa saaduista tuloksista estetään alla olevissa taulukoissa 1-2.3.

Tulokset osoittavat, että uudet yhdisteet ovat tehokkaita kasvainten kasvun estämisessä.

Walkerin karsinosarkooma 256

Koe-eläimet: Sprague Dawley -rottanaaraita
Kasvainsiirrännäiset: Kasvainpaloja, halkaisija 2-3 mm, istutettu ihon alle.

Hoito: yhdistettä annetaan suun kautta kerran kasvainten istutuksen jälkeisenä päivänä.

Lopetus: Eläimet tapetaan 9. päivänä kasvainten istutuksen jälkeen.

Arviointi: Tutkittavan eläinten kasvaimen paino määritetään ja verrataan vertailueläinten kasvaimen painoon. Kullekin yhdisteelle määritetään LD50- ja ED50 arvo (määritelty edellä). Lasketaan terapeutinen indeksi, T.I. (LD50/ED50).

Taulukko 1

Kasvaintenvastainen vaikutus Walkerin karsinosar-
koomalla 256

	LD50 mg/kg	ED50 mg/kg	T.I. LD50/ED50	
10	<u>Yhdiste (esim.)</u>			
	BCNU	50	1	50
	CCNU	90	1	90
	<u>Syklofosfamidi</u>	180	6	30
	1:1	50	0,25	200
15	1:2	60	0,4	150
	1:3	40	0,2	200
	1:4	125	1	125
	1:5	40	0,25	160
	1:6	250	2	125
20	1:7	250	2	125
	1:14	90	0,6	150
	1:15	90	0,6	150
	1:19	250	1	250
	1:23	250	2	125
25	1:27	>250	2,5	>100
	1:52	250	1,7	147

Esikokeissa havaittiin, että myös seuraavilla yhdisteillä on merkittävä vaikutus edellä mainitussa kokeessa annoksen ollessa 8 mg/kg: 1:8 - 1:13; 1:16 - 1:18; 1:20 - 1:22; 1:12 - 1:44; 1:47, 1:51 ja 1:53.

Imusolmukeleukemia L1210

Koe-eläimet: BDF₁-hiirinaaraita

Kasvainsiirrännäiset: 10⁵ kasvain solua vatsa-
kalvon sisäisesti (i.p.) istutettuna.

Hoito: yhdisteitä annettiin suun kautta kerran kasvainten istutuksen jälkeisenä päivänä.

Lopetus: Eläimet tapettiin 60. päivänä istutuksen jälkeen. 60. päivänä elossa olevat eläimet määritellään pitkäikäisiksi.

Arviointi: a) Elinajan pidentymisen aikaansaavan terapeuttisen annosalueen arvioiminen: Määritetään elinajat eri annostasoilla, ja ilmoitetaan tutkittavien eläinten elinaika (t) prosentteina vertailueläinten elinajasta (c):

$$t \cdot 100 / c (\%)$$

Määritetään maksimitehoannos ja miminitehoannos, jotka vaaditaan antamaan

t . 100/c:lle arvo \geq 125 %, ja lasketaan seuraavasti määritetty terapeuttinen indeksi:

T. I. _s = maksimitehoannos/miminitehoannos. Osa saaduista tuloksista on annettu taulukossa 2:1.

b) Pitkän elinajan aikaansaavan terapeuttisen annosalueen arviointi: Pitkäikäisyys määritetään eri annostasoilla ja se ilmaistaan 60. päivänä elossa olevien eläinten määränä (T) prosentteina eläinten kokonaismäärästä (T₀): $T \cdot 100 / T_0 (\%)$.

Määritetään maksimitehoannos ja miminitehoannos, jolla saadaan aikaan pitkä elinaika, $T \cdot 100 / T_0 > 20 \%$, ja lasketaan terapeuttinen indeksi, T. I. _{1s}: T. I. _{1s} = maksimitehoannos/miminitehoannos. Osa saaduista tuloksista on annettu taulukossa 2:2.

c) Hoitotehon arviointi: Eläinten, jotka eivät saa mitään hoitoa, normaali elinaika on 9-11 vrk. Eläimiä, jotka ovat elossa 60. päivänä istutuksen jälkeen, ja joissa ei havaita merkkejä kasvaimesta, pidetään paran-

tuneina. Pitkäikäisyys määritetään kuten kohdassa b) ja hoitotehoa arvioidaan määrittämällä vaikuttava annos, jolla saadaan aikaan pitkä elinaika, $T \cdot 100/T_0 \geq 90 \%$. Osa tuloksista annetaan taulukossa 2:3.

5

Taulukko 2:1Elinajan pidentymisen aikaansaavan terapeuttisen annosalueen arviointi

	Yhdiste (esim.)	Maksimiteho- annos ^{x)} mg/kg	Minimiteho- annos ^{x)} mg/kg	Maksimitehoannos Minimitehoannos
10	BCNU	63	16	4
	Metyyli-CCNU	31	8	4
15	1:1	63	8	8
	1:2	125	16	8
	1:4	125	8	16
	1:5	63	8	8
20	1:6	250	31	8
	1:9	125	16	8
	1:11	250	31	8
	1:14	125	16	8
25	1:15	125	16	8
	1:17	500	63	8
	1:20	125	16	8
	1:21	63	8	8
30	1: 23	250	31	8
	1: 27	250	31	8
	1: 52	500	31	16

35

x) Elinajan mediaani prosentteina vertailuryhmästä $\geq 125 \%$

Myös seuraavilla yhdisteillä havaitaan olevan merkittävä vaikutus (so. elinajan mediaani prosentteina vertailuryhmästä \geq 125 %) annoksen ollessa 125 mg/kg edellä mainitussa kokeessa: 1:10; 1:13; 1:18; 1:24 -
5 1:26; 1:28 - 1:44 ja 1:53.

Taulukko 2:2

Pitkän elinajan aikaansaavan terapeuttisen annos-
alueen arviointi

	Yhdiste (esim.)	Maksimiteho- annos ^{x)} mg/kg	Minimiteho- annos ^{x)} mg/kg	<u>Maksimitehoannos</u> Minimitehoannos
5	BCNU	63	63	1
	Metyyli-CCNU	ei ollenkaan	ei ollenkaan	ei ollenkaan
	Klorotsoto- siini	"	"	"
10	1:1	63	31	2
	1:2	125	63	2
	1:3	31	16	2
	1:4	125	31	4
15	1:7	250	125	2
	1:8	63	31	2
	1:9	125	63	2
20	1:11	125	63	2
	1:14	125	31	4
	1:15	125	31	4
	1:17	250	125	2
25	1:19	125	63	2
	1:20	125	63	2
	1:21	63	31	2
	1:2 2	125	63	2
30	1:2 3	250	63	4
	1:2 7	250	125	2
	1:5 1	63	31	2
	1:5 2	250	125	2

35

x) Annostasot, joilla saavutetaan > 20 % pitkäaikaisia,
so. 60. päivänä elossa olevia tutkittavia eläimiä

Taulukko 2:3

		<u>Hoitotehon arviointi</u>	
Yhdiste (esim.)		Annos tai annosväli hoidon saavuttamiseksi ^{x)} mg/kg	
	BCNU	ei ollenkaan	
5	Metyyli-CCNU	"	
	Klorotsoto- siini	"	
	1:1	31-63	
10	1:4	125	
	1:5	31	
	1:6	125	
	1:8	31-63	
15	1:9	63	
	1:11	125	
	1:12	125	
	1:14	63	
20	1:15	63	
	1:16	250	
	1:19	125	
	1:20	63-125	
25	1:21	31-63	
	1:22	125	
	1:23	125	
	1:27	125	
30	1:52	125-150	

x) Hoito määritellään onnistuneeksi, kun pitkäikäisiä, so. 60. päivänä elossa olevia tutkittavia eläimiä on ≥ 90 %.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkeissä 1-12 esiintyvien yhdisteiden rakenteet on varmistettu NMR:llä ja alkuaineanalyysillä. NMR-spektrit on saatu käyttäen 60 MHz:n taajuudella toimivaa laitetta (Perkin Elmer R 12).

Esimerkki 1

- 1:1. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ urea (54,2 g, 0,02 mol) liuotetaan jääetikan (20 ml) ja etikkahappoanhydridin (100 ml) seokseen.
- 10 Liuos jäädytetään 0°C:een, ja siihen lisätään natriumnitriittiä (27,6 g; 0,4 mol) kahden tunnin aikana samalla sekoittaen. Reaktioseosta pidetään 0°C:ssa 10 h, ja sitten se lisätään jään ja veden seokseen. Reaktiotuote uutetaan eetterillä, joka pestään sitten vedellä,
- 15 natriumkarbonaatin 5 % vesiliuoksella ja vedellä. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen eetteri haihdutetaan alipaineessa.

Tuote, 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea (1), eristetään ja puhdistetaan preparatiivista HPLC:a käyttäen; tuote on puhdasta TLC:n perusteella, ja sen sulamispiste on 65-67,5°C.

Olellaisilta kohdilta samalla tavalla saadaan seuraavat yhdisteet vastaavista lähtöaineista.

- 25 1:2. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea, sp. 68°C
- 1:3. 3- $\overline{2}$ -(aminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-urea, sp. 115-118°C
- 1:4. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3- $\overline{2}$ -(1-piperidiinisulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ urea, sp. 83°C
- 30 1:5. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea, sp. 84-86°C
- 1:6. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dipropyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea, sp. 69°C
- 35 1:7. 3- $\overline{2}$ -(bentsyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-urea, sp. 76-78°C

- 1:8. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(2-metoksietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. noin 15°C
- 1:9. 3- $\overline{2}$ -(butyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea, sp. 55-56°C
- 5 1:10. 3- $\overline{2}$ -(t-butyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea
- 1:11. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(sykloheksyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. 85-87°C
- 1:12. 3- $\overline{2}$ - \overline{Bis} (2-hydroksietyyli)aminosulfonyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -
10 1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea
- 1:13. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(1-metyylipentyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. 24-26°C
- 1:14. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(2-hydroksietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 15 1:15. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-2-hydroksietyyli-N-metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. noin 15°C
- 1:16. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(1,1-dimetyyli-2-hydroksietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 20 1:17. 3- $\overline{2}$ -(N-bentsyyli-N-metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea, sp. 74-75°C
- 1:18. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-metyyli-N-fenyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. 83°C
- 1:19. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{5}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-
25 pentyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. 59-60°C
- 1:20. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-metoksi-N-metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. 55°C
- 1:21. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{3}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-propyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. 99°C
- 1:22. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyliaminosulfonyyli $\overline{7}$ etyyli-1-nitrosourea, sp. 70-72°C
- 1:23. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{4}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-butyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. 83°C

- 1:24. 3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-fluorietyyli)-1-nitrosoorea
- 1:25. 3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-metyyli-1-nitrosoorea
- 5 1:26. 1-(2-bromietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 1:27. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-sykloheksyyli-N-metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 1:28. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(syklopentyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 10 1:29. 3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(aminosulfonyyli)etyyliaminosulfonyyli $\overline{7}$ -etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosoorea
- 1:30. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(metyyliaminosulfonyyli)etyyliaminosulfonyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 15 1:31. 3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(aminokarbonyyli)etyyliaminosulfonyyli $\overline{7}$ -etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosoorea
- 1:32. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(metyyliaminokarbonyyli)etyyliaminosulfonyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 1:33. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(dimetyyliaminokarbonyyli)etyyliaminosulfonyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 20 1:34. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{1}$ -(dimetyyliaminokarbonyyli)-2-(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 1:35. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)propyyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 25 1:36. 3- \overline{bis} -2,3-(dimetyyliaminosulfonyyli)propyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosoorea
- 1:37. 3- \overline{bis} -1,3-(dimetyyliaminosulfonyyli)prop-2-yyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosoorea
- 1:38. 1-(2-kloorietyyli)-3- \overline{I} -(dimetyyliaminokarbonyyli)-30 3-(dimetyyliaminosulfonyyli)prop-2-yyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 1:39. 1-(2-kloorietyyli)-3- \overline{I} -(dimetyyliaminosulfonyyli)-2-metyyli-prop-2-yyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 1.40. 1-(2-kloorietyyli)-3- \overline{I} -(dimetyyliaminosulfonyyli)-prop-2-yyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea
- 35 1:41. 1-(2-kloorietyyli)-3- \overline{I} -(dimetyyliaminosulfonyyli)-but-2-yyli $\overline{7}$ -1-nitrosoorea

- 1:42. 3- \overline{B} is-1,3-(aminosulfonyyli)prop-2-yyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea
- 1:43. 3- $\overline{1}$ -(aminokarbonyyli)-2-(aminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea
- 5 1:44. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-etyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-1-nitrosourea
- 1:45. 3-allyyli-1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 1:46. 1-(2-kloorietyyli)-3-propargyyli-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 10 1:47. 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-metoksietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 1:48. 1-(2-kloorietyyli)-3-sykloheksyyli-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 15 1:49. 1-(2-kloorietyyli)-3-syklopropyyylimetyyli-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 1:50. 3,3-bis- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea
- 1:51. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-etyyli-N-metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. noin 25°C
- 20 1:52. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-etyyli-N-propyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitrosourea, sp. noin 20°C
- 1:53. 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-etyyli $\overline{7}$ -3-etyyli-1-nitrosourea.
- 25 Edellä valmistettujen yhdisteiden NMR-arvot on esitetty seuraavassa:
- Liuottimet: (a) = CDCl₃
 (b) = CDCl₃:n ja d₆DMSO:n seos
- 1:1 (a) 2,9 (s, 6H) 3,25 (t, 2h) 3,5 (t, 2H) 3,95
 30 (q, 2H) 4,2 (t, 2H) 7,6 (leveä t, 1H)
- 1:2 (a) 1,2 (t, 6H) 3,0-3,7 (m, 8H) 3,9 (t, 2H) 4,2
 (t, 2H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 1:3 (b) 3,0-3,9 (m, 6H) 4,15 (t, 2H) 6,8 (s, 2H)
 8,7 (leveä t, 1H)
- 35 1:4 (a) 1,5-1,8 (leveä s, 6H) 3,0-3,4 (m, 6H) 3,5
 (t, 2H) 3,95 (q, 2H) 4,2 (t, 2H) 7,7 (leveä t, 1H)

- 1:5 (a) 2,8 (d, 3H) 3,2-3,7 (m, 4H) 3,8-4,5 (m, 4H)
(leveä t, 1H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 1:6 (a) 0,9 (t, 6H) 1,1-2,0 (m, 4H) 2,9-3,7 (m, 8H)
3,95 (q, 2H) 4,2 (t, 2H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 5 1:7 (a) 3,2 (t, 2H) 3,5 (t, 2H) 3,85 (q, 2H) 4,15
(t, 2H) 4,3 (d, 2H) 7,4 (s, 5H) 7,7 (leveä
t, 1H)
- 1:8 (a) 3,2-3,7 (m, 11H jossa s, 3H kohdassa 3,35)
3,8-4,3 (m, 4H) 5,2 (leveä, t, 1H) 7,7
(leveä t, 1H)
- 10 1:9 (a) 0,9 (t, 3H) 1,1-1,8 (m, 4H) 2,9-3,7 (m, 6H)
3,95 (q, 2H) 4,15 (t, 2H) 5,0 (t, 1H) 7,7
(leveä t, 1H)
- 1:10 (a) 1,4 (s, 9H) 3,2-3,6 (m, 4H) 3,95 (q, 2H) 4,2
(t, 2H) 5,1 (s, 1H) 7,8 (leveä t, 1H)
- 15 1:11 (a) 1,0-2,2 (m, 10H) 3,1-3,7 (m, 5H) 3,8-4,3
(m, 4H) 4,85 (d, 1H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 1:12 (b) 3,2-3,9 (m, 14H) 4,15 (t, 2H) 4,4 (s, 2H)
8,6 (leveä t, 1H)
- 20 1:13 (a) 0,9 (t, 3H) 1,1-1,7 (m, 9H jossa d, 3H koh-
dassa 1,2) 3,1-3,6 (m, 5H) 3,9 (q, 2H) 4,15
(t, 2H) 4,65 (d, 1H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 1:14 (b) 3,1-4,3 (m, 12H) 4,5-6,5 (leveä huippu, 2H)
8,15 (leveä t, 1H)
- 25 1:15 (a) 2,7 (s, 1H) 2,95 (s, 3H) 3,2-4,3 (m, 12H)
7,85 (leveä t, 1H)
- 1:16 (a) 1,3 (s, 6H) 2,6 (leveä s, 1H) 3,2-3,7 (m, 6H)
3,95 (q, 2H) 4,2 (t, 2H) 4,9 (s, 1H) 7,7
(leveä t, 1H)
- 30 1:17 (b) 2,85 (s, 3H) 3,3 (t, 2H) 3,6 (t, 2H) 3,9
(q, 2H) 4,2 (t, 2H) 4,4 (s, 2H) 7,35 (s, 5H)
7,6 (leveä t, 1H)
- 1:18 (a) 3,2-3,8 (m, 7H jossa s, 3H kohdassa 3,35)
3,95 (q, 2H) 4,15 (t, 2H) 7,0-7,7 (m, 6H)
- 35 1:19 (a) 1,4-2,1 (m, 6H) 2,8-3,2 (m, 8H jossa s, 6H
kohdassa 2,85) 3,4-3,7 (m, 4H) 4,15 (s, 2H)
7,3 (leveä t, 1H)

- 1:20 (a) 3,05 (s, 3H) 3,2-3,65 (m, 4H) 3,8 (s, 3H)
3,8-4,3 (m, 4H) 7,6 (leveä t, 1H)
- 1:21 (a) 2,15 (quint, 2H) 2,85 (s, 6H) 3,0 (t, 2H)
3,5 (t, 2H) 3,65 (q, 2H) 4,15 (t, 2H) 7,4
5 (leveä huippu), 1H)
- 1:22 (b) 2,85 (s, 6H) 3,1-3,9 (m, 10H) 4,2 (t, 2H)
7,25 (leveä t, 1H) 8,6 (leveä t, 1H)
- 1:23 (a) 1,6-2,1 (m, 4H) 2,8-3,2 (m, 8H, jossa s, 6H
kohdassa 2,85) 3,3-3,7 (m, 4H) 4,15 (t, 2H)
10 7,3 (leveä t, 1H)
- 1:24 (a) 2,9 (s, 6H) 3,2 (t, 2H) 3,8-4,35 (m, 6H)
7,7 (leveä t, 1H)
- 1:25 (a) 2,9 (s, 6H) 3,25 (t, 2H) 3,7-4,1 (m, 5H
jossa s, 3H kohdassa 3,95) 7,7 (leveä t, 1H)
- 15 1:26 (a) 2,85 (s, 6H) 3,2 (t, 2H) 3,55-3,95 (m, 4H)
4,20 (t, 2H)
- 1:27 (a) 0,9-2,1 (m, 10H) 2,8 (s, 6H) 3,2 (t, 2H) 3,5
(t, 2H) 3,2-3,6 (leveä, 1H) 3,9 (q, 2H) 4,15
(t, 2H) 7,8 leveä t, 1H)
- 20 1:28 (a) 1,1-2,0 (m, 8H) 3,1-3,75 (m, 5H) 3,95 (q, 2H)
4,2 (t, 2H) 5,0 (d, 1H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 1:29 (b) 3,0-3,95 (m, 10H) 4,15 (t, 2H) 6,0 (leveä s,
2H) 7,3 (leveä t, 1H) 7,6 (leveä t, 1H)
- 1:30 (a) 2,85 (d, 3H) 3,1-3,9 (m, 10H) 4,2 (t, 2H)
25 7,3-7,7 (leveä huippu, 2H)
- 1:31 (b) 2,95 (t, 2H) 3,1-3,85 (m, 6H) 3,95 (q, 2H)
4,15 (t, 2H) 5,0-6,4 (leveä huippu, 2H) 7,2
(leveä t, 1H) 7,6 (leveä t, 1H)
- 1:32 (a) 2,8 (d, 3H) 3,0 (t, 2H) 3,2-3,95 (m, 8H)
30 4,2 (t, 2H) 6,3-6,9 (leveä huippu, 1H)
7,4-7,9 (leveä huippu, 2H)

- 1:33 (a) 2,85 (s, 6H) 3,0 (t, 2H) 3,15-3,9 (m, 8H)
4,15 (t, 2H) 7,3 (leveä t, 1H) 7,7 (le-
veä t, 1H)
- 5 1:34 (a) 2,9 (s, 6H) 3,2-3,8 (m, 4H) 4,0-4,4 (m,
3H) 7,7 (d, 1H)
- 1:35 (a) 1,05 (d, 3H) 3,2-3,8 (m, 3H) 3,95 (q, 2H)
4,2 (t, 2H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 1:36 (a) 2,85 (s, 12H) 3,0-3,8 (m, 5H) 3,9 (q, 2H)
4,15 (t, 2H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 10 1:37 (a) 2,85 (s, 12H) 3,0-3,4 (m, 4H) 3,55 (t, 2H)
3,9-4,3 (m, 3H) 7,6 (d, 1H)
- 1:38 (a) 2,85 (s, 6H) 2,9 (s, 6H) 3,0-3,7 (m, 6H)
3,9-4,3 (m, 3H) 7,8 (leveä d, 1H)
- 1:39 (a) 1,25 (s, 6H) 2,9 (s, 6H) 3,3 (s, 2H) 3,45
15 (t, 2H) 4,2 (t, 2H) 7,8 (s, 1H)
- 1:40 (a) 1,2 (d, 3H) 2,85 (s, 6H) 3,2 (q, 2H) 3,35
(t, 2H) 3,9-4,3 (m, 3H) 7,0-7,5 (leveä
huippu, 1H)
- 1:41 (a) 0,9 (t, 3H) 1,1-1,6 (m, 2H) 2,9 (s, 6H)
20 3,1-3,6 (m, 4H) 3,9-4,3 (m, 3H) 7,6 (le-
veä d, 1H)
- 1:42 (b) 3,0-3,75 (m, 6H) 3,9-4,3 (m, 3H) 3,9-6,5
(leveä huippu, 4H) 8,0 (leveä d, 1H)
- 1:43 (b) 3,2-3,7 (m, 4H) 3,9-4,3 (m, 3H) 4,06-6,2
25 (leveä huippu, 4H) 8,2 (leveä d, 1H)
- 1:44 (a) 2,9 (s, 6H) 3,2 (s, 3H) 3,2-4,3 (m, 8H)
- 1:45 (a) 2,9 (s, 6H) 3,25 (t, 2H) 3,5 (t, 2H) 3,8-
4,3 (m, 6H) 4,9-5,4 (m, 2H) 5,5-6,2 (m,
1H)
- 30 1:46 (a) 2,25 (m, 1H) 2,9 (s, 6H) 3,2 (t, 2H) 3,45
(t, 2H) 3,8-4,4 (m, 6H)
- 1:47 (a) 2,9 (s, 6H) 3,35 (s, 3H) 3,3-4,3 (m, 12H
jossa t, 2H kohdassa 4,15)
- 1:48 (a) 1,0-2,3 (m, 10H) 2,9 (s, 6H) 3,25 (t, 2H)
35 3,5 (t, 2H) 3,95 (t, 2H) 4,2 (t, 2H) 4,6
(m, 1H)

- 1:49 (a) 0,3-0,8 (m, 4H) 0,9-1,4 (m, 1H) 2,9 (s, 6H)
3,2 (t, 2H) 3,5 (t, 2H) 3,7-4,4 (m, 6H)
- 1:50 (a) 2,85 (s, 12H) 3,1-3,6 (m, 8H) 3,8-4,25
(m, 8H)
- 5 1:51 (a) 1,25 (t, 3H) 2,9 (s, 3H) 3,2 (t, 2H) 3,25
(q, 2H) 3,5 (t, 2H) 3,95 (q, 2H) 4,2 (t,
2H) 7,7 (leveä t, 1H)
- 1:52 (a) 0,95 (t, 3H) 1,2 (t, 3H) 1,65 (m, 2H) 3,0-
3,7 (m, 8H) 3,95 (q, 2H) 4,2 (t, 2H) 7,7
10 (leveä t, 1H)
- 1:53 (a) 1,3 (t, 3H) 2,9 (s, 6H) 3,2-4,0 (m, 8H)
4,15 (t, 2H)

Esimerkki 2

- Jäähdytettyyn (-60°C) liuokseen, jossa on dityp-
15 pitetroksidia (4,14 g, 0,045 mol) jäätikassa (50 ml),
lisätään vedetöntä natriumasettaattia (7,38 g, 0,09 mol).
Lämpötila nostetaan 0°C:een, ja lisätään 1-(2-kloorietyy-
li)-3- $\bar{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli $\bar{7}$ /urea (7,73 g,
0,03 mol) samalla sekoittaen. Sen jälkeen, kun sekoit-
20 tamista on jatkettu 0°C:ssa 30 minuuttia, seos lisätään
jään ja veden seokseen. Reaktiotuote uutetaan eetterillä,
joka sitten pestään vedellä, natriumkarbonaatin 5 % vesi-
liuoksella ja vedellä. Vedettömällä natriumsulfaattilla
kuivaamisen jälkeen eetteri haihdutetaan alipaineessa.
- 25 Tuote, 1-(2-kloorietyyli)-3- $\bar{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-
etyyli $\bar{7}$ -1-nitrosourea (sama yhdiste kuin 1:1), eristetään
ja puhdistetaan käyttäen preparatiivista HPLC:a; tuote
on puhdasta TLC:n perusteella, ja sen sulamispiste on
65-67,5°C.

30

Esimerkki 3

- 1-(2-kloorietyyli)-3- $\bar{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyy-
li)etyyli $\bar{7}$ /urea (5,16 g, 0,02 mol) liuotetaan jäätikän
(100 ml) ja etikkahappoanhydridin (40 ml) seokseen, ja
siihen lisätään juuri sulatettua kaliumasettaattia (16 g)
35 ja fosforipentoksidia (4 g). Syntyvä seos jäähdytetään

+5°C:een, ja siihen lisätään pisaroittain ja samalla sekoittaen liuos, jossa on nitrosyylikloridia (5 g) etikkahappoanhydridissä (25 ml). Lisäyksen jälkeen sekoittamista jatketaan +10°C:ssa 2 h. Reaktioseos lisätään jään ja veden seokseen, ja reaktiotuote uutetaan dietyylieetterillä, joka sitten pestään vedellä, natriumkarbonaatin 5 % vesiliuoksella ja vedellä. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen dietyylieetteri haihdutetaan alipaineessa. Tuote, 1-(2-kloorietyyli)-3- $\sqrt{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli-1-nitrosourea (sama yhdiste kuin 1:1), eristetään ja puhdistetaan käyttäen preparatiivista HPLC:a; tuote on puhdasta TLC:n perusteella, ja sen sulamispiste on 65-67,5°C.

Esimerkki 4

15 Liuos, jossa on 2-amino-N,N-dimetyylietaanisulfonamidihydrokloridia (4,72 g, 0,025 mol) absoluuttisessa etanolissa (30 ml), jäädytetään 0°C:een. Lisätään trietyyliamiinia (3,5 ml), ja seos lisätään pisaroittain N-(2-kloorietyyli)-N-nitrosokarbamoyyliatsidin
20 (5,4 g, 0,03 mol) liuokseen. Reaktioseosta sekoitetaan 2 h 0°C:ssa, ja sitten se haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännökseen lisätään dietylieetteriä, ja saostunut trietyyliamiinihydrokloridi erotetaan suodattamalla. Dietylieetteriliuos haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Tuote, 1-(2-kloorietyyli)-3- $\sqrt{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli-1-nitrosourea (sama yhdiste kuin 1:1), eristetään ja puhdistetaan käyttäen preparatiivista HPLC:a; tuote on puhdasta TLC:n perusteella, ja sen sulamispiste on 65-67,5°C.

30 Pääpiirteittäin samalla tavalla saadaan yhdisteet 1:2-1:43 sekä 1:53 vastaavista lähtöaineista.

Esimerkki 5

Liuokseen, jossa on 2-amino-N,N-dimetyylietaanisulfonamidihydrokloridia (5 g, 0,026 mol) metanolissa
35 (60 ml), lisätään trietyyliamiinia (2,68 g). Seosta, se-

koitetaan 10 minuuttia, ja siihen lisätään p-nitrofenyyli $\overline{\text{N}}-(2\text{-kloorietyyli})-\text{N-nitrosokarbamaatti}$ (7,25 g, 0,026 mol). Huoneen lämpötilassa tapahtuvan 2 h:n sekoittamisen jälkeen seos haihdutetaan kuiviin alipaineessa, ja lisätään metyleenikloridia (50 ml) ja trietyyliamiinia (10 ml). Tuloksena oleva liuos pestään kahdesti vedellä (50 ml), kahdesti 2 M suolahapolla (40 ml) sekä vielä vedellä. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen liuos haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Tuote, 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli-1-nitrosourea (sama yhdiste kuin 1:1, eristetään ja puhdistetaan käyttäen preparatiivista HPLC:a; tuote on puhdasta TLC:n perusteella ja sen sulamispiste on 65-67,5°C.

Pääpiirteittäin samalla tavalla saadaan yhdisteet 1:2-1:43 ja 1:53 vastaavista lähtöaineista.

1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)etyyli-1-nitrosourea (sama yhdiste kuin 1:1) voidaan myös valmistaa pääpiirteittäin samalla tavalla samasta edellä mainitusta amiinista ja o-nitrofenyyli $\overline{\text{N}}-(2\text{-kloorietyyli})-8\text{-nitrosokarbamaatista}$ tai o-syaanifenyyli $\overline{\text{N}}-(2\text{-kloorietyyli})-\text{N-nitrosokarbamaatista}$.

Esimerkki 6

Liukseen, jossa on 2-aminoetaanisulfonamidihydrokloridia (5 g, 0,030 mol) metanolissa (70 ml), lisätään trietyyliamiinia (3,13 g). Seosta sekoitetaan 10 minuuttia, ja siihen lisätään p-nitrofenyyli $\overline{\text{N}}-(2\text{-kloorietyyli})-\text{N-nitrosokarbamaatti}$ (8,75 g, 0,032 mol). Huoneen lämpötilassa tapahtuvan 2 h:n sekoittamisen jälkeen seos haihdutetaan kuiviin alipaineessa, ja jäännös uutetaan metyleenikloridilla (30 ml). Liukenematon kiteinen aine erotetaan suodattamalla ja pestään metyleenikloridilla. Saatava tuote, 3- $\overline{2}$ -(aminosulfonyyli)etyyli-1-(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea (sama yhdiste kuin 1:3), puhdistetaan TLC:lla ilman perusteellisempaa

kromatografista puhdistusta ja kuivataan alipaineessa fosforipentoksidilla. Saatavan tuotteen sulamispiste on 115-118°C.

Esimerkki 7

5 Liuokseen, jossa on 2-amino-N,N-dimetyylietaani-sulfonamidihydrokloridia (5 g, 0,026 mol) metanolissa (60 ml), lisätään trietyyliamiinia (2,68 g). Seosta sekoitetaan 10 minuuttia, ja siihen lisätään 1-(2-kloorietyyli)-N-nitrosoaminokarbonyloksi-2,5-pyrro-
10 lidiinidioni (6,94 g, 0,028 mol). Huoneen lämpötilassa tapahtuvan 2 h:n sekoittamisen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin alipaineessa, ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Liuos pestään vedellä (4 x 50 ml) ja kuivataan natriumsulfaatilla. Suodatuksen jälkeen
15 vedetön liuos haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Tuote, 1-(2-kloorietyyli)-3-(dimetyyliaminosulfonyyli)-etyyli-1-nitroso-urea (sama yhdiste kuin 1:1), eristetään ja puhdistetaan käyttäen preparatiivista HPLC:a; tuote on puhdasta TLC:n perusteella, ja sen sulamis-
20 piste on 65-67,5°C.

Esimerkki 8

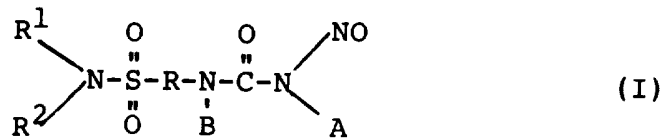
Liuokseen, jossa on 2-aminoetaanisulfonamidihydrokloridia (5 g, 0,030 mol) metanolissa (70 ml) lisätään trietyyliamiinia (3,13 g). Seosta sekoitetaan
25 10 minuuttia, ja siihen lisätään p-syaanifenyyli-(2-kloorietyyli)-N-nitrosokarbamaatti (8,11 g, 0,032 mol). Huoneen lämpötilassa tapahtuvan 3 h:n sekoittamisen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin alipaineessa, ja jäännös uutetaan kylmällä metyleenikloridilla. Liukene-
30 maton kiteinen aine erotetaan suodattamalla ja pestään kylmällä metyleenikloridilla. Saatava tuote, 3-(aminosulfonyyli)etyyli-1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-urea (sama yhdiste kuin 1:3), on TLC:n perusteella puhdasta ilman perusteellisempaa kromatografista puhdistusta ja
35 kuivataan alipaineessa fosforipentoksidilla. Saatavan tuotteen sulamispiste on 115-118°C.

Kirjallisuusviitteet

1. Carter, Bakowski, Hellman - Chemotherapy of Cancer, Wiley, 1977,
s. 70 - 72
- 5 2. Wasserman - Cancer 36 (1975) 1258
3. Schacht - Cancer 48 (1981) 1328
4. Weiss - Cancer Treatment Reviews 8 (1981) 111
5. Schein - Cancer and Chemotherapy, vol. III, Academic Press, 1981,
10 s. 37
6. Belt - Cancer Treatment Reports 64 (1980):12, 1235
7. Ahlgren - Cancer Treatment Reports 65 (1981) 223
8. Sandler, Karo - Functional Group Preparations, vol. 2 (1971)
15 Academic Press, luku 17
9. Houben-Weyl, vol. 9 (1955) 343
10. Sandler, Karo - Functional Group Preparations, vol. 2 (1971)
Academic Press, luvut 10, 11 ja 17
- 20 11. Martinez - J. Med. Chem. 25 (1982) 178
12. Sandler, Karo - Functional Group Preparations, vol. 2 (1971)
Academic Press, luku 6
13. McOmie - Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973
- 25 14. Greene - Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1981
15. Hoyben-Weyl, vol. 15/1 (1974)
16. Cancer Chemotherapy Reports, December, 1962
17. Cancer Chemotherapy Reports, September, 1972, vol. 3 no 2
- 30 18. Sandler, Karo - Functional Group Preparations, vol. 1 (1968)
Academic Press, luku 12
19. Mead, Koepfli - J. Org. Chem. 12 (1947) 295
20. McIlwain - J. Chem. Soc. 1941, 75
- 35 21. Brynes - J. Med. Chem. 21 (1981) 45
22. Griffin, Hey - J. Chem. Soc. 1952, 3334

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
 5 ten aminosulfonyylialkyylnitrosoareajohdannaisten val-
 mistamiseksi, joiden kaava on



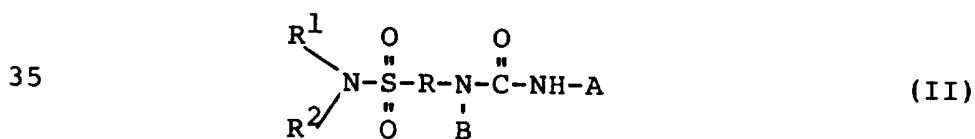
10

jossa

A on alempi alkyyli tai alempi halogeenialkyyli,
 B on vety, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli, C₃₋₆-syk-
 loalkyyliiryhmä, -RSO₂NR³R⁴ tai alempi alkyyliiryhmä, joka
 15 voi olla monosubstituoitu alemmalla alkoksilla tai C₃₋₆-
 sykloalkyyllillä;
 R on suoraketjuinen tai haarautunut C₂₋₅-alkyleeniryhmä,
 joka voi olla monosubstituoitu ryhmällä SO₂NR³R⁴ tai ryh-
 mällä CONR³R⁴, jolloin alkyleeniryhmässä on vähintään
 20 kaksi hiiliatomia ureatyyppiä ja mahdollisen ryhmän
 SO₂NR¹R² tai SO₂NR³R⁴ välissä,
 R¹ ja R² tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C₅₋₆-
 sykloalkyyliä, alempaa alkoksia, fenyyliä, bentsyyliä tai
 suoraketjuista tai haarautunutta C₁₋₆-alkyyliiryhmää, jo-
 25 ka voi olla monosubstituoitu hydroksilla, alemmalla al-
 koksilla, ryhmällä SO₂NR³R⁴ tai ryhmällä CONR³R⁴ tai R¹
 ja R² voivat myös muodostaa yhdessä C₄₋₅-alkyleeniryhmän,
 R³ ja R⁴ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai
 alempaa alkyyliä,

30 t u n n e t t u siitä, että

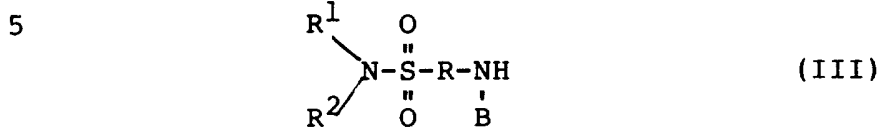
a) ureajohdannainen, jonka kaava on



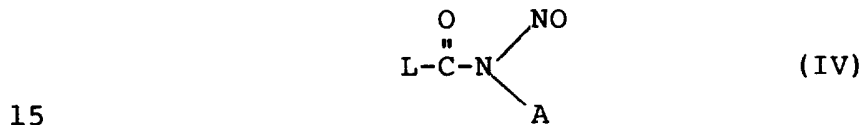
35

jossa R^1 , R^2 , R, B ja A tarkoittavat samaa kuin edellä,
N-nitrosoidaan, tai

b) amiinijohdannainen, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 , R ja B tarkoittavat samaa kuin edellä,
10 saatetaan reagoimaan N-alkyyli-N-nitroso-karbamoyylijo-
dannaisen kanssa, jonka kaava on



jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä ja L on sopiva
poistuva ryhmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
nen yhdiste, jossa A on kloorietyyli tai fluorietyyli,
edullisesti kloorietyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
25 nen yhdiste, jossa R on substituomaton C_{2-5} -alkyleeni-
ryhmä, edullisesti etyleeni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
nen yhdiste, jossa B on vety tai alempi alkyyli, edulli-
30 sestä vety.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mu-
kainen yhdiste, jossa toinen substitueista R^1 ja R^2
on metyyli ja toinen alempi alkyyli tai 2-hydroksietyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
35 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-

nen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 ovat samoja ja tarkoittavat vetyä, metyyliä, etyyliä tai propyyliä tai R^1 ja R^2 muodostava yhdessä C_{2-5} -alkyleeniryhmän.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 5 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat vetyä ja/tai metyyliä.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

10 a) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-
 etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 b) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dietyyliaminosulfonyyli)-
 etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 c) 3- $\overline{2}$ -(aminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-(2-kloorietyyli)-1-
 15 nitroso-urea,
 d) 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3- $\overline{2}$ -(1-piperidiinisulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -urea,
 e) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(metyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 20 f) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dipropyyliaminosulfonyyli)-
 etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 g) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(2-hydroksietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 h) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-2-hydroksietyyli-N-metyyli-
 25 aminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 i) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(2-metoksietyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 j) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)-
 etyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-1-nitroso-urea,
 30 k) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{5}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)pentyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 l) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{3}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)propyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea,
 m) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{4}$ -(dimetyyliaminosulfonyyli)butyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea tai
 35 n) 1-(2-kloorietyyli)-3- $\overline{2}$ -(N-etyyli-N-propyyliaminosulfonyyli)etyyli $\overline{7}$ -1-nitroso-urea.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen yhdiste
N-nitrosoidaan metallinitriitillä hapon läsnäollessa.

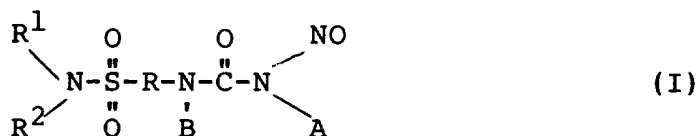
5 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen yhdiste
N-nitrosoidaan nitrosyylikloridilla tai dityypitetraoksi-
dilla.

10 11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että N-nitrosointi suoritetaan
alkalimetallinitriitillä.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavan IV mukaisessa yhdis-
teessä oleva poistuva ryhmä L on atsido-, substituoitu
fenoksi- tai 1-(2,5-pyrrolidiinidioni)oksiryhmä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara aminosulfonylalkylnitrosoureaderivat med formeln



10

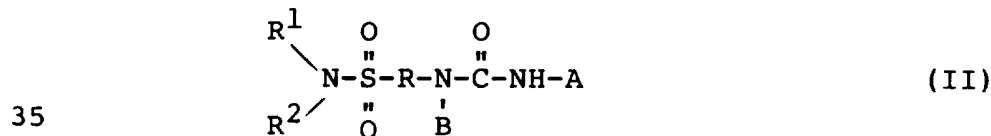
vari A är lägre alkyl eller halogenlägrealkyl,
 B är väte, lägre alkenyl, lägre alkynyl, C₃₋₆-cykloalkyl,
 en grupp -RSO₂NR³R⁴ eller en lägre alkylgrupp, som kan
 vara monosubstituerad med lägre alkoxi eller C₃₋₆-cyklo-
 15 alkyl,

R är en rakkedjad eller förgrenad C₂₋₅-alkylengrupp, som
 kan vara monosubstituerad med en grupp SO₂NR³R⁴ eller en
 grupp CONR³R⁴, varvid alkylengruppen har minst två kol-
 20 atomer mellan urea-kväveatomen och en eventuell grupp
 SO₂NR¹R² eller SO₂NR³R⁴,

R¹ och R² betecknar oberoende av varandra väte, C₅₋₆-
 cykloalkyl, lägre alkoxi, fenyl, bensyl eller en rakked-
 jadt eller förgrenad C₁₋₆-alkylgrupp, som kan vara mono-
 25 substituerad med hydroxi, lägre alkoxi, en grupp SO₂NR³R⁴
 eller en grupp CONR³R⁴, eller R¹ och R² kan även till-
 sammans bilda en C₄₋₅-alkylengrupp,

R³ och R⁴ betecknar oberoende av varandra väte eller
 lägre alkyl,

k ä n n e t e c k n a t därav, att
 30 a) ett ureaderivat med formeln



35

formeln I, vari R^1 och R^2 är lika och betecknar väte, metyl, etyl eller propyl eller R^1 och R^2 bildar tillsammans en C_{2-5} -alkylengrupp.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
5 t e c k n a d därav, att man framställer en förening med formeln I, vari R^1 och R^2 betecknar väte och/eller metyl.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att man framställer

- a) 1-(2-kloretyl)-3- $\overline{2}$ -(dimetylaminosulfonyl)etyl $\overline{1}$]-1-nitroso-
10 urea
b) 1-(2-kloretyl)-3- $\overline{2}$ -(dietylaminosulfonyl)etyl $\overline{1}$]-1-nitroso-
urea
c) 3- $\overline{2}$ -(aminosulfonyl)etyl $\overline{1}$]-1-(2-kloretyl)-1-nitroso-urea
d) 1-(2-kloretyl)-1-nitroso-3- $\overline{2}$ -(-1-piperidinosulfonyl)-
15 etyl $\overline{1}$]-urea
e) 1-(2-kloretyl)-3- $\overline{2}$ -(metylaminosulfonyl)etyl $\overline{1}$]-1-nitroso-
urea
f) 1-(2-kloretyl)-3- $\overline{2}$ -(dipropylaminosulfonyl)etyl $\overline{1}$]-1-
nitroso-urea
20 g) 1-(2-kloretyl)-3- $\overline{2}$ -(2-hydroxietylaminosulfonyl)etyl $\overline{1}$]-
1-nitroso-urea
h) 1-(2-kloretyl)-3- $\overline{2}$ -(N-2-hydroxietyl-N-metylaminosulfonyl)etyl $\overline{1}$]-1-nitroso-urea
i) 1-(2-kloretyl)-2-(2- $\overline{2}$ -metoxietylaminosulfonyl $\overline{1}$]/etyl)-
25 1-nitroso-urea
j) 1-(2-kloretyl)-3- $\overline{2}$ -(dimetylaminosulfonyl)etyl $\overline{1}$]-3-
metyl-1-nitroso-urea
k) 1-(2-kloretyl)-3-(5- $\overline{4}$ -dimetylaminosulfonyl $\overline{1}$]/pentyl)-1-
nitroso-urea
30 l) 1-(2-kloretyl)-3-(3- $\overline{4}$ -dimetylaminosulfonyl $\overline{1}$]/propyl)-1-
nitroso-urea
m) 1-(2-kloretyl)-3-(4- $\overline{4}$ -dimetylaminosulfonyl $\overline{1}$]/butyl)-1-
nitroso-urea eller
n) 1-(2-kloretyl)-3-(2- \overline{N} -etyl-N-propylaminosulfonyl $\overline{1}$]-
35 etyl)-1-nitroso-urea.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningen med formeln II
N-nitroseras med en metallnitrit i närvaro av en syra.

5 t e c k n a t därav, att föreningen med formeln II
N-nitroseras med nitrosylklorid eller dikvävetetraoxid.

11. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att N-nitroseringen utförs med en
alkalimetallnitrit.

10 12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att den avgående gruppen L i för-
eningen med formeln IV är en azido-, substituerad fenoxi-
eller 1-(2,5-pyrrolidindin)oxigrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan liittotasavalta-
Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 623 420 (C 07 C 127/00).