



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0050/86

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 275/24

(22) Indleveringsdag: 07 jan 1986

(41) Alm. tilgængelig: 11 jul 1986

(44) Fremlagt: 18 mar 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 jan 1985 GB 8500615

(71) Ansøger: H. *Lundbeck A/S; Ottiliavej 7-9; 2500 Valby, DK

(72) Opfinder: Niels *Lassen; DK, Klaus Peter *Bøgesø; DK, Klaus Gundertofte *Jensen; DK

(74) Fuldmægtig: -

(54) N-(4-amino-2,2-diphenyl-butyl)- eller N-(3-amino-2,2-diphenyl-propyl) urinstofforbindelser, fremgangsmåde til fremstilling af disse, samt en farmaceutisk komposition

(56) Fremdragne publikationer

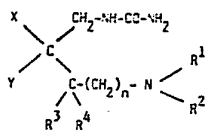
heterocyklisk ring; R³ og R⁴ er hydrogen, lavere alkyl- eller alkenylgrupper (1-6 C-atomer), cyklopentyl eller cyklohexyl; og "n" er 0 eller 1, såvelsom farmaceutisk akcepterbare syreadditionssalte deraf, og enantiomere, er beskrevet som havende anti-neoplastisk aktivitet mod forskellige tumorer.

En fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen I er beskrevet samt farmaceutiske kompositioner indeholdende disse forbindelser.

(57) Sammendrag:

50-86

Hidtil ukendte aminoalkylsubstituerede urinstofderivater med formlen



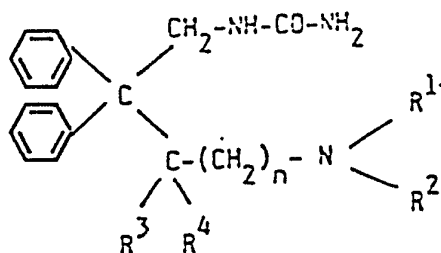
I

hvor X og Y er ens eller forskellige phenylgrupper, som eventuelt er substitueret med en eller to substituer udvalgt fra halogen, CF₃, OH eller alkoxy (1-4 C-atomer); R¹ og R² er ens eller forskellige lavere alkylgrupper (1-4 C-atomer), eller de danner sammen med nitrogenatomet en mættet fem- eller seksleddet

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte aminoalkylsubstituerede urinstofderivater, såvelsom syreadditionssalte deraf med farmaceutisk acceptable syrer, fremgangsmåde for fremstilling af de nævnte derivater og farmaceutiske præparater indeholdende samme.

- 5 De nye urinstofderivater har vist udpræget anti-neoplastisk aktivitet over for forskellige tumormodeller i dyr.

De hidtil ukendte forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse har følgende generelle formel:



I

- 10 hvori R^1 og R^2 er ens eller forskellige lavere alkylgrupper med fra 1 til 4 carbonatomer inklusive; R^3 og R^4 er hydrogen eller lavere alkyl med fra 1-6 carbonatomer inklusive; og "n" er 0 eller 1; og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Når R^3 er forskellig fra R^4 , eksisterer forbindelserne med formlen I som optiske isomere, som kan adskilles i de individuelle enantiomere, som oftest viser den ønskede aktivitet i forskellig grad. De individuelle isomere såvel som deres isolering omfattes af den foreliggende opfindelse.

- 5 Visse urinstofderivater, som har nitroso- og chlorethylgrupper knyttet til det ene eller begge nitrogenatomer i urinstofmolekylet, er blevet foreslået og også fundet anvendelige i behandlingen af forskellige tumorer, enten for sig eller i kombination med andre cytostatiske lægemidler. Fornylig er sådanne derivater kendt fra U.S.Patent nr.4.301.287 blevet foreslået. Sådanne nitroso- og chlorethylderivater
- 10 har imidlertid forskellige alvorlige bivirkninger, og flere er temmeligt toksiske forbindelser, og det terapeutiske indeks - forholdet mellem den toksiske dosis og den terapeutiske dosis - er ikke særligt gunstigt.

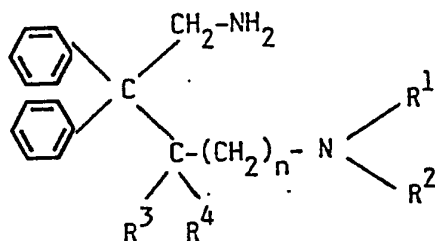
- Ifølge den foreliggende opfindelse har det nu overraskende vist sig, at forbindelserne med Formlen I, såvelsom syreadditionssalte deraf, i eksperimenter på dyr
- 15 viser lovende cytostatiske effekter og har samtidig en forholdsvis lav akut toksicitet. De virker efter al sandsynlighed efter en ny mekanisme, som gør dem lovende som cytostatiske lægemidler ved behandling af visse kræftformer. En enkelt har vist cytostatisk effekt i foreløbige, kliniske forsøg.

- Baseret på dyreeksperimenter er de foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen
- 20 sådanne med formlen I, hvori R^1 og R^2 er methylgrupper; R^3 er methyl- eller ethylgrupper; R^4 er hydrogen, og "n" er 0 eller 1.

Den foreliggende opfindelse omfatter som nævnt også farmaceutisk akceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen I. Sådanne salte fremstilles let på i og for sig kendt måde. Basen med formlen I omsættes med enten den beregnede mængde af en organisk eller uorganisk syre i et med vand blandbart opløsningsmiddel, såsom acetone eller methanol, med isolering af saltet ved 5 koncentrering og afkøling, eller med et overskud af syren i et med vand ikke blandbart opløsningsmiddel, såsom diethylether eller chloroform, hvorved det ønskede salt udskilles direkte. Eksempler på organiske salte er maleater, fumarater, benzoater, ascorbater, embonater, succinater, oxalater, bis-methylen- 10 salicylater, methansulfonater, ethandisulfonater, acetater, propionater, tartrater, salicylater, citrater, glukonater, laktater, malater, mandelater, cinnamater, citraconater, aspartater, stearater, palmitater, itaconater, glyconater, p-aminobenzoater eller benzensulfonater. Eksempler på uorganiske salte af forbindelserne med formlen I er hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, 15 sulfamater, fosfater eller nitrater. Naturligvis kan disse salte også fremstilles ved den klassiske metode med dobbeltomsætning af passende salte på i og for sig kendt måde.

Forbindelserne med formlen I og ugiftige syreadditionssalte deraf kan administreres både oralt og parenteralt, enten for sig eller i kombination med andre 20 cytostatika, f.eks. i form af tabletter, kapsler, pulvere, stikpiller, miksturer eller opløsninger eller suspensioner til injektion.

Den foreliggende opfindelse angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af urinstofderivaterne med formlen I, hvorved en forbindelse med formlen:



II

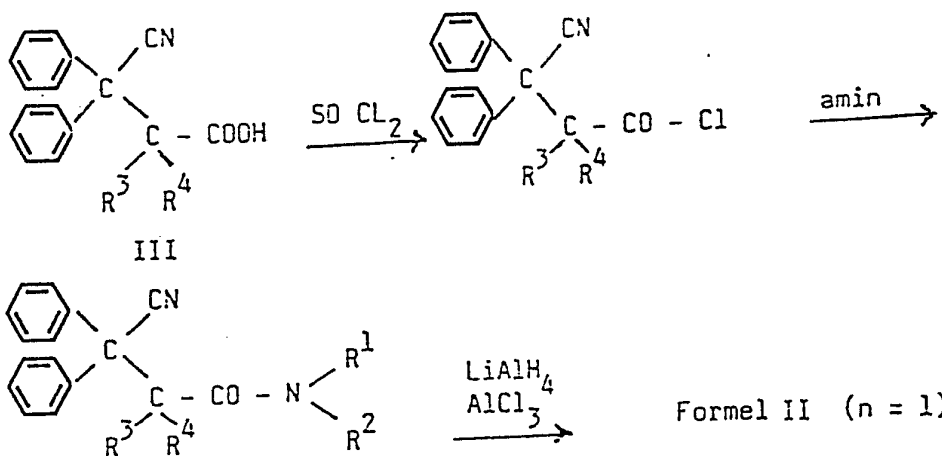
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og "n" er som defineret ovenfor, omsættes med et alkalimetalcyanat i vandigt miljø, hvorpå forbindelsen med formlen I isoleres enten som den frie base eller som et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, og de individuelle enantiomere, såfremt forbindelsen med formlen I eksisterer som optiske isomere, om ønsket isoleres.

Endelig angår den foreliggende opfindelse en farmaceutisk komposition i enhedsdosisform, som er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 7 anførte.

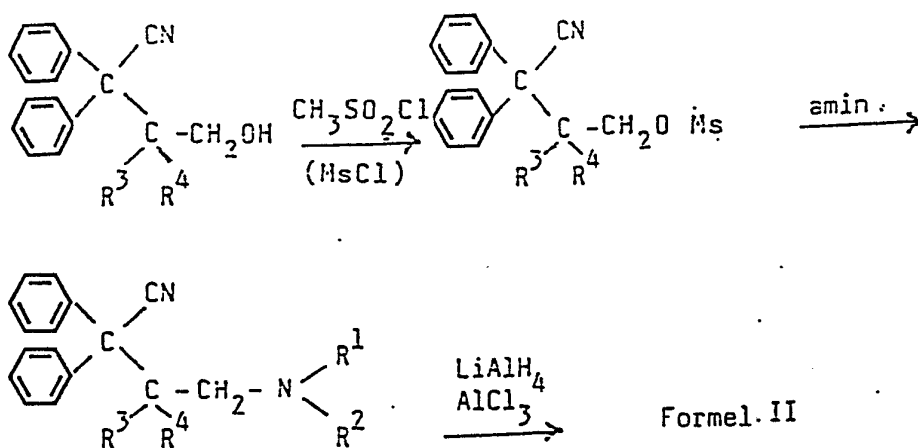
Omsætningen ifølge fremgangsmåden gennemføres fortrinsvis i vand, som eventuelt kan være blandet med en lavere alkohol, ved stuetemperatur og omkring neutral reaktion. Fortrinsvis er alkalimetalcyanatet kaliumcyanet, men andre kilder for cyanat-ionen kan fuldt vel anvendes. Reaktionsbetingelserne kan imidlertid varieres i overensstemmelse med det, som er kendt for denne reaktionstype.

Udgangsmaterialerne med formlen II er delvis kendte, f.eks. fra U.S. Patent nr. 4.301.287 eller fra tyske patenter nr. 2.438.965 og 2.438.966. Enkelte af udgangsmaterialerne er imidlertid nye forbindelser men fremstilles som beskrevet i det ovennævnte U.S. patent.

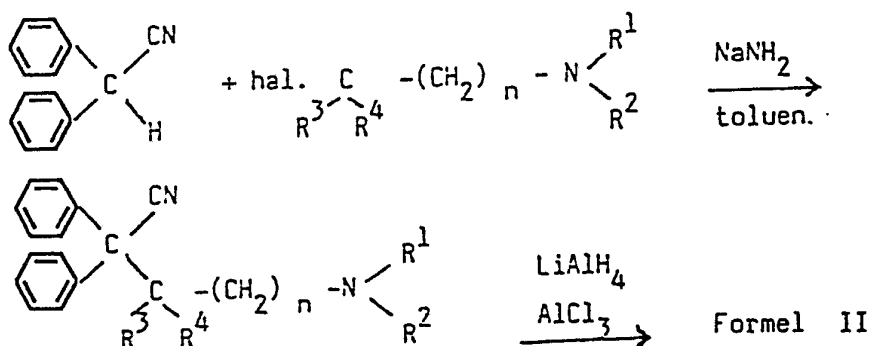
Mellemprodukterne med formlen II kan hensigtsmæssigt fremstilles i overensstemmelse med følgende reaktionsskemaer:



Skema (B):



Skema (C)



Hvis den ene af R^3 og R^4 , eller begge, er andet end hydrogen, er metode A eller B at foretrække for at undgå forurening af den ønskede forbindelse med formel II med stillingsisomere.

Eksemplerne 1-7 illustrerer fremstillingen af udgangsmaterialerne, medens eksemplerne 8 og 9 illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Udgangsmaterialer

- 5 Udgangsmaterialerne med formlen III (skema A) er delvis kendte og blev fremstillet ved en metode beskrevet af F. Salmon-Legagneur et al. i Bull.Soc.Chim.1959, pg. 1958-63 og Compt.Rend.250, pg. 4006-08, 1960, med ubetydelig ændring.

Forbindelserne med formlen III, hvori R^3 og R^4 begge er methyl, eller R^3 er methyl, ethyl eller n-propyl, og R^4 er hydrogen, er alle kendte fra det nævnte artikler.

- 10 På tilsvarende måde fremstilledes:

3-Cyano-3,3-diphenyl-2-hexyl-propionsyre. Smp. 135-136°C.

3-Cyano-3,3-diphenyl-2-cyclohexyl-propionsyre. Smp. 226-229°C.

3-Cyano-3,3-diphenyl-2-isopropyl-propionsyre. Smp. 188-191°C.

EKSEMPEL 1

- 15 Til en opløsning af 96,5 g (0,5 mol) diphenylacetonitril i 400 ml tør dimethylformamid tilføjes i nitrogenatmosfære under omrøring og køling 60 g (0,535 mol) kalium tert.butoxyd, idet temperaturen holdtes under 30°C. Derpå tilføjes 126 g (0,5 mol) alpha-bromocaprylsyre ethylester ved 20-30°C under køling og omrøring, hvorpå reaktionsblandingen omrørtes i yderligere 2 timer ved stuetemperatur.
- 20 Blandingen hældtes i 2 liter isvand, ekstraheredes med ether, etherfasen skiltes fra, vaskedes to gange med 500 ml vand, tørredes over $MgSO_4$, filtreredes og indampedes i vakuum. Til remanensen tilføjes 600 ml ethanol og 42 g (0,75 mol) kaliumhydroxyd, hvorpå blandingen kogtes under tilbagesvaling i 8 timer. Hovedparten af ethanol indampedes i vakuum, remanensen hældtes i 1 liter vand,
- 25 blandingen blev gjort sur med 75 ml koncentreret saltsyre og ekstraheret med ether. Etherfasen skiltes fra, tørredes over magniumsulfat, filtreredes og indampedes. Remanensen opløstes i cyklohexan og afkøledes, hvorved 98 g (74%) 3-cyano-3,3-diphenyl-2-hexylpropionsyre krystalliserede ud. Smp. 135-136°C.

De følgende reaktioner, d.v.s. fremstilling af syreklorider og amider, kan illustreres på følgende måde:

EKSEMPEL 2

Fremstilling af syreklorider

- 5 En blanding af 0,1 mol syre, 20 ml tionylchlorid og 50 ml chloroform opvarmedes under tilbagesvaling i en time, hvorpå blandingen inddampedes grundigt i vakuum ved 60°C.

EKSEMPEL 3

Fremstilling af 3-cyano-3,3-diphenyl-2-ethyl-N,N-dimethylpropanamid

- 10 En opløsning af 3-cyano-3,3-diphenyl-2-ethyl-propionylchlorid (0,1 mol fremstillet af 0,1 mol af syren som beskrevet i eksempel 2) i 100 ml methylenchlorid tildryppedes under omrøring til en blanding af 65 ml 33% vandig dimethylamin (ca. 0,5 mol) og 100 g knust is. Blandingen omrørtes i 1 time ved stuetemperatur, hvorpå den organiske fase skiltes fra og vaskedes med fortyndet saltsyre.
- 15 tørring over magniumsulfat, filtrering og inddampning omkrystalliseredes remanensen af en blanding af methylenchlorid og ether (1:1). Udbytte: 28 g (88%) af amidet som et hvidt krystallinsk stof, der smelter ved 170-172°C.

Følgende propanamider fremstillede på tilsvarende måde:

- 3-Cyano-3,3-diphenyl-2-n-propyl-N,N-dimethyl-propanamid. Smp. 160-162°C.
- 20 3-Cyano-3,3-diphenyl-2-n-hexyl-N,N-dimethyl-propanamid, olie.
- 3-Cyano-3,3-diphenyl-2-cyclohexyl-N,N-dimethyl-propanamid. Smp. 185-187°C.
(af ethanol).
- 3-Cyano-3,3-diphenyl-2-isopropyl-N,N-dimethyl-propanamid. Smp. 136-138°C.
(af ethanol).
- 25 3-Cyano-3,3-diphenyl-2,2-dimethyl-N,N-dimethyl-propanamid, olie.

EKSEMPEL 43-Cyano-3,3-diphenyl-2-methyl-N,N-diisopropylpropanamid

0,1 Mol 3-cyano-3,3-diphenyl-2-methylpropionylchlorid tildryppedes til 50 g (0,5 mol) diisopropylamin under køling og omrøring. Blandingen henstod ved stuetemperatur natten over og opvarmedes til 40-50°C i 30 minutter. Blandingen hældtes i vand og oparbejdedes som beskrevet ovenfor for fremstillingen af 3-cyano-3,3-diphenyl-2-ethyl-N,N-dimethylpropanamid. Amidet omkrystalliseredes af en blanding af toluen og ether (1:1). Udbytte: 25 g (50%), som smelter ved 195-205°C.

10 På tilsvarende måde fremstilledes:

3-Cyano-3,3-diphenyl-2-methyl-N-tert.butylpropanamid, Smp. 210-220°C.

EKSEMPEL 52,2-Diphenyl-3-ethyl-4-dimethylaminobutanitril

15 3-Cyano-3,3-diphenyl-2-ethylpropionylchlorid fremstilledes af syren som beskrevet i eksempel 2 og reduceredes til 2,2-diphenyl-3-ethyl-4-hydroxybutannitrol som beskrevet i J.Med.Chem.16, pg. 782-86 (1973) for 2,2-diphenyl-3-methyl-4-hydroxybutannitril startende fra 3-cyano-3,3-diphenyl-2-methyl-propionsyre. Hydroxyforbindelsen vandtes efter inddampning af en opløsning i diisopropylether som en gul olie og anvendtes i det næste trin uden yderligere oprensning.

20 180 g 2,2-diphenyl-3-ethyl-4-hydroxybutannitril opløstes i 400 ml tør pyridin. Under omrøring og køling tildryppedes 100 g methansulfonylchlorid ved 0-5°C, hvorpå blandingen omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur. Blandingen hældtes i 3 liter isvand og ekstraheredes med methylenchlorid. Den organiske fase vaskedes med koldt, fortyndet saltsyre, tørredes over magniumsulfat, filtreredes og inddampedes
25 i vakuum. Remanensen omkrystalliseredes af diethylether. Udbytte: 135 g (58%), Smp. 115-117°C, af methansulfonatet af 2,2-diphenyl-3-ethyl-4-hydroxybutannitril.

En blanding af 20 g (0,06 mol) af dette methansulfonat og 50 ml 33% opløsning af dimethylamin (0,3 mol) i ethanol opvarmedes i 16 timer i en autoklav ved 110-115°C. Efter afkøling hældtes blandingen i vand og ekstraheredes med ether. Etherfasen ekstraheredes med fortyndet saltsyre, hvorpå den dannede base fældedes med fortyndet natriumhydroxydopløsning. Basen ekstraheredes med ether, etherfasen tørredes over kaliumcarbonat, filtreredes og inddampedes. 18 g 2,2-diphenyl-3-ethyl-4-dimethylaminobutannitril vandtes derved som en gul olie, der anvendtes uden yderligere rensning i næste trin.

Ved i dette eksempel at anvende 25 g pyrrolidin i stedet for ethanolisk opløsning af dimethylamin, og opvarme reaktionsblandingen i 1 time under tilbagesvaling, vandtes 2,2-diphenyl-3-ethyl-4-(1-pyrrolidinyl)-butannitril som et hvidt krystallinsk stof, der smeltede ved 90°C efter omkrystallisation af diethylether.

Af de yderligere udgangsmaterialer fremstilledes 2,2-diphenyl-3-methyl-4-dimethylaminobutannitril og 2,2-diphenyl-4-methyl-4-dimethylaminobutannitril som beskrevet i J.Am.Chem.Soc. 69, 2454, 1947.

De tilsvarende 2,2-bis(4-fluorphenyl)-derivater fremstilledes på samme måde af bis(4-fluorphenyl)-acetonitril.

2,2-Bis(4-fluorphenyl)-3-methyl-4-dimethylamino-butannitril. Kp. 170°C /0,5 mm Hg.

1,4-butandiaminer og 1,5-pentandiaminer af formel II fremstilledes ved reduktion af de tilsvarende nitriler med LiAlH_4 / AlCl_3 som beskrevet i det følgende eksempel:

EKSEMPEL 6

N^4, N^4 -Dimethyl-2,2-diphenyl-3-methyl-1,4-butandiamin

En opløsning af 171 g aluminiumchlorid i 400 ml diethylether dryppedes under køling og omrøring til 50 g lithiualuminiumhydrid i 2 liter diethylether. Opløsningen omrørtes ved 20°C i 15 minutter. En opløsning af 300 g 2,2-diphenyl-3-methyl-4-dimethylaminobutannitril i 300 ml diethylether tildryppedes under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen omrørtes under tilbagesvaling i 3,5 timer. Reaktionsblandingen hydrolyseredes derpå ved dråbevis tilføjelse af 1 liter 9N natriumhydroxydopløsning. Den organiske fase dekanteredes fra, og de tilbageværende salte vaskedes to gange med 500 ml diethylether. De kombinerede etherfaser tørredes over magniumsulfat, filtreredes og inddampedes i vakuum, hvorved vandtes 280 g af en olie. Olien blev taget op i 1 liter acetone og 500 ml ethanol, og der tilføjedes oxalsyre til pH 3. Efter filtrering og tørring vandtes 420 g N^4, N^4 -dimethyl-2,2-diphenyl-3-methyl-1,4-butandiamin som dioxalatet, der smelter ved 187-189°C.

På tilsvarende måde fremstilledes:

N^4, N^4 -dimethyl-2,2-bis(4-fluorphenyl)-3-methyl-1,4-butandiamin, dioxalate, som smelter ved $170-175^{\circ}\text{C}$.

Den følgende amin er et kendt stof (GER.OFFEN. 24 33 965 og 24 33 966):

5 N^4, N^4 -dimethyl-2,2-diphenyl-1,4-butandiamin.

EKSEMPEL 7

N^4, N^4 -diisopropyl-2,2-diphenyl-3-methyl-1,4-butandiamin

Denne forbindelse fremstilledes af 3-cyano-3,3-diphenyl-2-methyl-N,N-diisopropylpropanamid, væsentligst som beskrevet i eksempel 6, men per mol udgangsmateriale anvendtes 3 mol LiAlH_4 og 3 mol AlCl_3 , og amidet føjedes
10 langsomt til reduktionsmidlet under tilbagesvaling og omrøring, hvorpå blandingen kogtes under tilbagesvaling i 8-16 timer.

For at fjerne uansat udgangsmateriale blev den dannede base ekstraheret med fortyndet saltsyre efter hydrolyse med natriumhydroxyopløsning og blev genfældet
15 med natriumhydroxyopløsning. Diaminen vandtes som en gul olie.

På tilsvarende måde vandtes:

N^4, N^4 -dimethyl-2,2-diphenyl-3-ethyl-1,4-butanediamin;

N^4 -t.butyl-2,2-diphenyl-3-methyl-1,4-butanediamin;

2,2-Diphenyl-3-methyl-4-morpholino-butylamin;

20 N^4, N^4 -dimethyl-2,2-diphenyl-3-propyl-1,4-butanediamin;

N^4, N^4 -dimethyl-2,2-diphenyl-3-hexyl-1,4-butanediamin;

N^4, N^4 -dimethyl-2,2-diphenyl-3-cyclohexyl-1,4-butanediamin;

N^4, N^4 -dimethyl-2,2-diphenyl-3-isopropyl-1,4-butanediamin;

N^4, N^4 -dimethyl-3,3-dimethyl-2,2diphenyl-1,4-butanediamin.

25 EKSEMPEL 8

N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)-urinstof (Lu 9-110)

En opløsning af 120 g kaliumcyanat i 200 ml vand føjedes under omrøring til en opløsning af 220 g N^4, N^4 -dimethyl-2,2-diphenyl-3-methyl-1,4-butandiamin i 1000 ml vand og 200 ml koncentreret saltsyre ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen
30 omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter, filtreredes og gjordes basisk med 9N natriumhydroxyopløsning. Det udfældede, krystallinske produkt filtreredes og vaskedes med vand. Produktet blev taget op i 1 liter methanol og 200 ml vand, og derpå tilføjedes 70 ml iseddike. Opløsningen filtreredes og der tildryppedes 25% ammoniumhydroxyd til pH = 9. Produktet filtreredes og vaskedes successivt med
35 500 ml methanol, 500 ml vand og 500 ml methanol. Produktet tørredes natten over i vakuum ved 70°C . Udbytte: 204 g N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)urinstof som et hvidt pulver, der smelter ved $226-228^{\circ}\text{C}$.

Følgende forbindelser fremstilledes på tilsvarende måde:

N-(4-Dimethylamino-2,2-diphenyl-1-butyl)-urinstof
(Lu 17-009). Smp.: 190-193°C.

5 N-(4-diisopropylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl) urinstof.
(Lu 22-026). Smp.: 185-187°C.

N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-ethyl-1-butyl) urinstof.
(Lu 22-027). Smp.: 143-145°C.

N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-propyl-1-butyl) urinstof.
(Lu 22-063). Smp.: 151-154°C.

10 N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-hexyl-1-butyl) urinstof.
(Lu 22-065). Smp.: 143-146°C.

N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-cyclohexyl-1-butyl) urinstof.
(Lu 22-089). Smp.: 184-192°C.

15 N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-isopropyl-1-butyl) urinstof.
(Lu 22-090). Smp.: 150-159°C.

N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3,3-dimethyl-1-butyl) urinstof.
(Lu 22-101). Smp.: 156-158°C.

N-(3-dimethylamino-2,2-diphenyl-1-propyl) urinstof.
(Lu 22-069). Smp.: 173-175°C.

EKSEMPEL 9Separering af N-(4-dimethylamin-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)urinstof (Lu9-110) i enantiomereA. (+)- og (-)-2,2-diphenyl-3-methyl-4-dimethylamino-butannitril:

5 Til en opløsning af 60 g 2,2-diphenyl-3-methyl-4-dimethylaminobutannitril i 400 ml acetone fjøjedes 24,3 g L(+)-vinsyre, og den resulterende blanding omrørtes til opnåelse af en klar opløsning. Blandingen afkøledes i køleskab i 16 timer, og de dannede krystaller filtreredes fra og vaskedes med acetone, hvorved vandtes 46 g af L(+)-tartratet, som smelter ved 101-105°C. Efter to omkrystallisationer af 400 ml ethanol vandtes 45 g af L(+)-tartratet, som smeltede ved 111-115°C. L(+)-tartratet omdannedes til basen, som krystalliserede af pentan, hvorved vandtes 24 g (-)-2,2-diphenyl-3-methyl-4-dimethylaminobutannitril, der smeltede ved 102-103°C. $[\alpha]_D^{22} = -73,3^\circ$, (C = 1, MeOH).

15 Filtratet fra L(+)-tartratet inddampedes og omdannedes til basen, ialt 33 g. Basen opløstes i 400 ml acetone, hvorpå 17,8 g D(-)-vinsyre tilføjedes. Den dannede opløsning henstod natten over i køleskab, hvorved vandtes 46 g D(-)-tartrat, som smeltede ved 107-110°C. Efter to omkrystallisationer af 400 ml ethanol vandtes 43 g D(-)-tartrat, som smeltede ved 111-115°C. D(-)-tartratet omdannedes til base, som krystalliserede fra pentan, hvorved vandtes 24 g (+)-2,2-diphenyl-3-methyl-4-dimethylaminobutannitril, som smeltede ved 102-103°C. $[\alpha]_D^{22} = +72,2^\circ$, (C = 1, MeOH).

B. (+)- og (-)-N⁴N⁴-dimethyl-2,2-diphenyl-3-methyl-1,4-butandiamin

25 De to enantiomere nitriler opnået i eksempel 9A reduceredes som beskrevet i eksempel 6 for det tilsvarende racemat. Af 24 g af hver nitril vandtes fra (+)-nitrilen 31 g (+)-N⁴,N⁴-dimethyl-2,2-diphenyl-3-methyl-1,4-butandiamin, dioxalat, som smeltede ved 185-186°C. $[\alpha]_D^{22} = +3,4^\circ$, (C = 1, DMF). Den specifikke drejning for den tilsvarende base er $[\alpha]_D^{22} = +10,1^\circ$, (C = 2, DMF).

Fra (-)-nitrilen vandtes 32 g (-)-N⁴,N⁴-dimethyl-2,2-diphenyl-3-methyl-1,4-butandiamin, dioxalat, der smeltede ved 185-186°C. $[\alpha]_D^{22} = 3,0^\circ$, (C = 1, DMF).

30 Den specifikke drejning for den tilsvarende base er $[\alpha]_D^{22} = -9,7^\circ$, (C = 2, DMF).

C. (+)- og (-)-N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)urinstof.
(Lu 23-112 og Lu 23-113).

De to enantiomere diaminer opnået i eksempel 9B reageredes med kaliumcyanat som beskrevet for det tilsvarende racemat i eksempel 8. Efter at reaktionsblanding var blevet gjort basisk med 9N natriumhydroxydopløsning, ekstraheredes produkterne med methylenchlorid og tørredes over magniumsulfat. Efter filtrering og inddampning i vakuum opløstes produkterne i 50 ml ethylacetat, hvorpå der tilføjedes 100 ml diisopropylether. Opløsningen henstod natten over i et køleskab, og de dannede krystaller filtreredes fra, vaskedes med diisopropylether og tørredes.

Fra de 17 g af (+)-diaminen vandtes 8,5 g (+)-N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)urinstof, der smeltede ved 90-92°C, $[\alpha]_D^{22} = +11,6^\circ$, (C = 1, MeOH).

Fra 25 g af (-)-diaminen vandtes 13 g (-)-N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)-urinstof, der smeltede ved 90-92°C, $[\alpha]_D^{22} = -11,6$, (C = 1, MeOH).

Forbindelsen N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)urinstof (i det følgende benævnt Lu 9-110) er blevet testet på mus, idet der er givet adskillige daglige/ugentlige injektioner over for følgende eksperimentelle model-tumorer:

P 388 lymfocytisk leukæmi

5 L 1210 lymfoid leukæmi

Ehrlich Ascites tumor (EAT)

	<u>Tumor model</u>	<u>Administrering</u> <u>(vandig opløsning)</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>ILS %</u>
10	P 388	x 1	100	9
		q 8 timer x 3	100	33
		q 3 timer x 8	50	67
		<u>i.p. suspension</u> <u>i methylcellulose</u>		
15	P 388	q 8 timer x 6	150	92
	EAT	q 8 timer x 6	150	120
	L 1210	q 8 timer x 6	150	33

ILS betyder levetidsforlængelse (Increased Life Span)

Toxicitet af Lu 9-110

		<u>LD₁₀</u> <u>mg/kg</u>	<u>LD₅₀</u> <u>mg/kg</u>
20	i.p. opløsning enkelt dosis	~ 100	~ 150
25	i.p. opløsning akkumuleret dosis	300-500	400-600
	i.p. opløsning akkumuleret dosis (uafhængig af skema)	~ 1100	~ 1400

30 Foreløbige toxicitetsundersøgelser over 1 og 4 uger på mus viser, at gentagen administration af Lu 9-110 kun giver meget lidt myelo-suppression.

5 Forbindelserne med formel I, eller ugiftige salte deraf, kan i form af farmaceutiske kompositioner administreres både oralt og parenteralt i form af tabletter, kapsler, pulvere, miksturer, eller i form af de sædvanlige sterile opløsninger til injektion, ved behandling af forskellige tumorer på dyr og mennesker, eventuelt i kombination med andre midler til behandling af kræft.

10 Fortrinsvis administreres forbindelserne med formlen I oralt i enhedsdoser, såsom tabletter eller kapsler, idet hver dosis-enhed indeholder den pågældende aktive forbindelse i form af den frie base eller et ugiftigt syreadditionssalt deraf i en mængde af fra omkring 1 mg til omkring 100 mg, mest hensigtsmæssigt fra 10 mg til 50 mg, beregnet som den frie base.

Ved fremstilling af tabletter eller kapsler blandes den aktive forbindelse for det meste med almindelige farmaceutiske hjælpestoffer, såsom majsstivelse, kartoffelstivelse, talkum, magnesiumstearat, gelatine, mælkesukker, sorbitol, gummiarter og lignende.

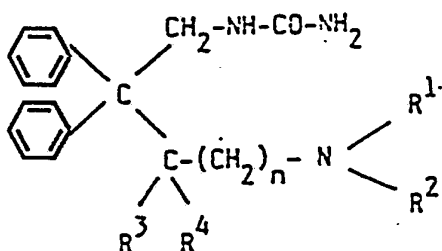
15 Forbindelserne med formlen I administreres sædvanligvis i intervaller på fra fire til ti uger. De eksakte individuelle doser vil i hvert tilfælde naturligvis blive bestemt i overensstemmelse med etablerede medicinske principper under ledelse af en læge.

20 Doseringen for sådanne cytostatiske lægemidler angives sædvanligvis som vægt pr. kvadratmeter af legemsoverflade og falder for det meste inden for ca. 10 mg til ca. 200 mg pr. kvadratmeter legemsoverflade.

PATENTKRAV

-1-

N-(4-Amino-2,2-diphenyl-butyl)- eller N-(3-amino-2,2-diphenyl-propyl) urinstof-forbindelse med følgende formel:



5 hvori R^1 og R^2 er ens eller forskellige lavere alkylgrupper (1-4 C-atomer); R^3 og R^4 er hydrogen eller lavere alkyl (1-6-C-atomer); og "n" er 0 eller 1, og farmaceutisk akceptable syreadditionssalte deraf.

-2-

Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R^1 og R^2 er methylgrupper; R^3 er en methyl- eller ethylgruppe og R^4 er hydrogen.

-3-

10 Forbindelse ifølge krav 2, kendetegnet ved, at den er N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)-urinstof eller et farmaceutisk akceptabelt syre-

-4-

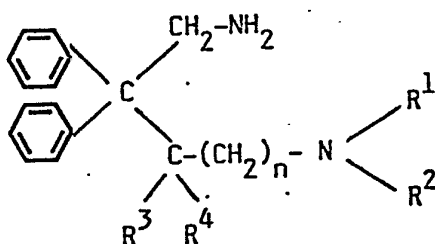
Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er N-(4-diisopropylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-1-butyl)-urinstof eller et farmaceutisk akseptabelt syre-additionssalt eller en enantiomer deraf.

-5-

5 Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er N-(4-dimethylamino-2,2-diphenyl-3-ethyl-1-butyl)-urinstof eller et farmaceutisk akseptabelt syre-additionssalt eller en enantiomer deraf.

-6-

Fremgangsmåde til fremstilling af en N-(4-Amino-2,2-diphenyl-butyl)- eller N-(3-amino-2,2-diphenyl-propyl) urinstofforbindelse ifølge krav 1, k e n d e - t e g n e t v e d , at en forbindelse med følgende formel:



II

10 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og "n" er som defineret i krav 1, omsættes med et alkalimetalcyanat i vandigt miljø, hvorpå forbindelsen med formlen I isoleres enten som den frie base eller som et farmaceutisk akseptabelt syreadditionssalt deraf, og de individuelle enantiomere, såfremt forbindelsen med formlen I eksisterer som optiske isomere, om ønsket isoleres.

-7-

En farmaceutisk komposition i enhedsdosisform, k e n d e t e g n e t v e d , at den som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse som defineret i krav 1 i en mængde af fra 0,10 mg til 100 mg pr. enhedsdosis, og en eller flere farmaceutiske hjælpestoffer.

-8-

- 5 En farmaceutisk komposition ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t v e d , at den som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse som defineret i krav 3.