



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07H 15/04, A61K 31/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/05681 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. März 1994 (17.03.94)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02403 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1993 (06.09.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 29 903.9 8. September 1992 (08.09.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : TIETZE, Lutz, F. [DE/DE]; Stumpfe Eiche 73, D-37077 Göttingen (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Herbert Katernberg 52 c, D-42113 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02403 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1993 (06.09.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 29 903.9 8. September 1992 (08.09.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : TIETZE, Lutz, F. [DE/DE]; Stumpfe Eiche 73, D-37077 Göttingen (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Herbert Katernberg 52 c, D-42113 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02403 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1993 (06.09.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 29 903.9 8. September 1992 (08.09.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : TIETZE, Lutz, F. [DE/DE]; Stumpfe Eiche 73, D-37077 Göttingen (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Herbert Katernberg 52 c, D-42113 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: NEW ACETALS OF KETOPHOSPHAMIDES AND ALKYLGLYCOSIDES (54) Bezeichnung: NEUE ACETALE VON KETOPHOSPHAMID UND ALKYLGLYCOSIDEN (I)				
(57) Abstract New acetals of ketophosphamide and alkylglycoside have the general formula (I), in which R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ have the meaning given in the description. Also disclosed is a process for preparing the same and their use as highly selective cytostatic agents in cancer therapy.				
(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft neue Acetale von Ketophosphamid und Alkylglycosiden der allgemeinen Formel (I), in welcher R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als hochselektive Cytostatika in der Krebstherapie.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

5

Neue Acetale von Ketophosphamid und Alkylglycosiden

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Acetale von Ketophosphamid und Alkylglycosiden, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als hochselektive Cytostatika in der Krebstherapie.

Es ist bekannt, daß maligne Zellen eine gegenüber dem Normalgewebe erhöhte Glycolyse und damit Lactatproduktion aufzeigen und der pH-Wert im Tumorgewebe durch intravenös verabreichte Glucose gesenkt werden kann (vgl. S. Tanneberger, Experimentelle und klinische Tumorchemotherapie; Allgemeine Tumorchemotherapie; G. Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1980; Naturwiss. 46, 2(1959); Cancer Res. 42, 1498 (1982); 42, 1505 (1982)).

In der Vergangenheit wurde versucht, diese Unterschiede im pH-Wert zwischen normalem und Tumorgewebe für eine selektive Tumorthherapie auszunutzen (vergl. Liebigs Ann. Chem. 1987, 847-856; Tetrahedron Lett. 22 (1981) 239- 242). Es war angestrebt worden, alkylierende Verbindungen, die wegen einer zu geringen Differenzierung zwischen gesundem und malignem Gewebe eine sehr geringe therapeutische Breite aufweisen, in untoxische, säurelabile Prodrug-Formen zu überführen, die nur im Tumorgewebe aufgrund des dort vorherrschenden erniedrigten pH-Wertes selektiv gespalten werden zum aktiven, alkylierend wirkenden Cytostatikum. Auf diese Weise sollte eine selektive Tumorthherapie angestrebt werden.

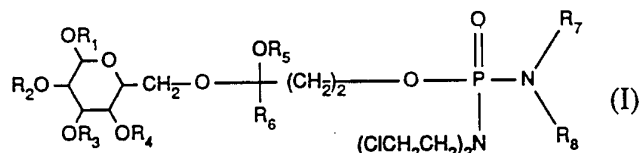
Es hatte sich aber gezeigt, daß die in der oben angeführten Literaturstelle hergestellten Verbindungen sich nicht als so säurelabil erwiesen, als daß sie selektiv im Tumorgewebe zum aktiven cytociden Agenz rückgespalten wurden.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß die folgenden genannten Verbindungen untoxisch sind, während sie bei dem im Tumorgewebe durch Hyperglykämie erreichbaren pH-Wert durch Hydrolyse in cytocide Verbindungen überführt werden können.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Acetale von Ketophosphamid und Alkylglycosiden der allgemeinen Formel (I),

10



15

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Hydroxyschutzgruppe stehen,

20

R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

25

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

30

und wobei der Zuckerrest für Aldohexosen und die entsprechenden Pyranosiden steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration am anomeren Zentrum vorliegen kann.

35

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: tert.Butoxydiphenylsilyl, Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyl-dimethylsilyl, tert.-Butyldiphenylsilyl,

5 Triphenylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Trichloroacetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl,
10 Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Acetyl, Benzoyl, Benzyl oder Methylbenzyl.

Aldohexosen steht beispielsweise für D-(+)-Glucose, L-(-)-Glucose, D-(+)-Mannose, L-(-)-Mannose, D-(+)-Galactose und L-(-)-Galactose. Bevorzugt ist hier die
15 D-(-)-Glucose.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

20 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für Acetyl, Benzyl oder Benzoyl stehen,

25 R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,
30

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist

35

5 und wobei der Zuckerrest für Aldohexosen und die entsprechenden Pyranosiden steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration am anomeren Zentrum vorliegen kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für Acetyl, Benzyl oder Benzoyl stehen,

R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

20 R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht.

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

25 und wobei der Zuckerrest für Aldohexosen und die entsprechenden Pyranosiden steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration am anomeren Zentrum vorliegen kann.

30 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

35 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Acetyl stehen,

5 R^5 für Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für Methyl steht,

R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen

10

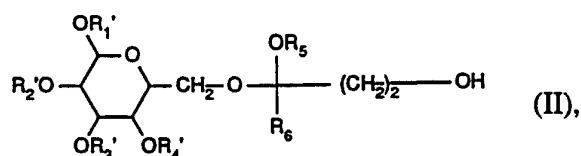
und wobei der Zuckerrest für eine D-Glucose mit α - oder β -Konfiguration an anomeren Zentrum steht.

15

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

20



25

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 haben, aber nicht für Wasserstoff stehen

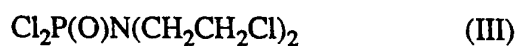
30

und

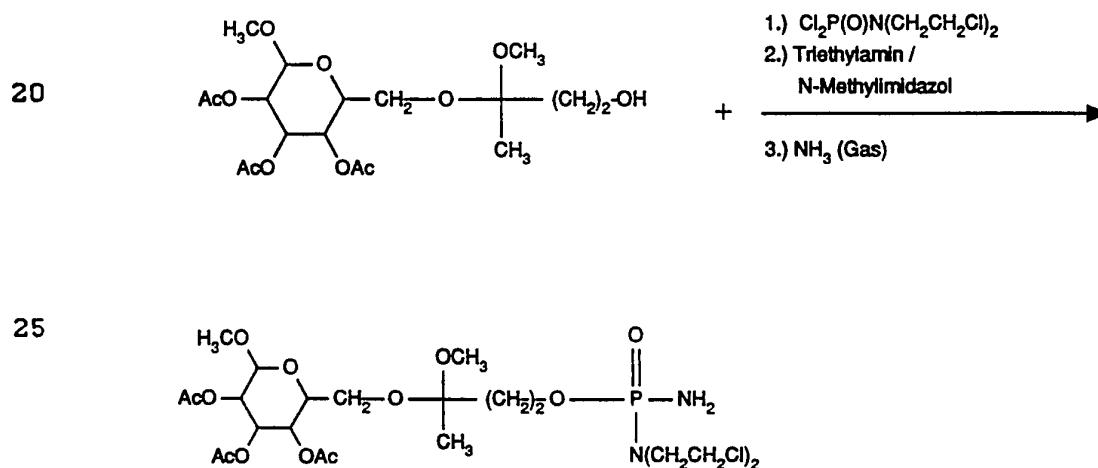
R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit N,N-Bis-(2-chlorethyl)-phosphorsäureamiddichlorid der Formel (III)

35



- 5 in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes umgesetzt,
anschließend eine Ammonolyse durchführt,
und im Fall, daß R^7 und/oder R^8 nicht Wasserstoff bedeuten, die oben aufgeführten
10 übrigen Substituenten nach üblichen Methoden einführt,
und in einem letzten Schritt gegebenenfalls durch Abspaltung der Schutzgruppe $R^{2'}$,
 $R^{3'}$, $R^{4'}$ und/oder $R^{1'}$ die Hydroxyfunktionen freisetzt.
- 15 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft
erläutert werden:



- 30 Als Lösemittel eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den
Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Di-
ethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe
wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan, Erdölfraktionen, oder Halogenkoh-
lenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlor-
35 ethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylsulfoxid,

5 Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dichlormethan und Toluol.

10 Als Basen eignen sich 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, Imidazol, Pyridin, Tetrazol und die üblichen organischen Amine. Hierzu gehören bevorzugt Alkylamine wie Triethylamin, Diisopropylamin, Dicyclohexylamin und Ethyldiisopropylamin. Besonders bevorzugt sind Triethylamin, 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en und Pyridin.

15 Als Hilfstoffe eignen sich N-Methylimidazol und Dimethylaminopyridin (DMAP). Bevorzugt ist N-Methylimidazol.

20 Die Basen und Hilfsstoffe werden im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 5 mol, bevorzugt von 1 bis 1,75 mol, jeweils bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) eingesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

25 Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C, bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

30 Die oben aufgeführten Reaktionsbedingungen werden auch während der Ammonolyse nicht verändert. Das durch die Durchleitung des Ammoniakstroms verdampfte Lösemittel wird während der Umsetzung ersetzt.

Die Abspaltung der Schutzgruppen am Zuckerrest erfolgt nach üblicher Methode in inerten Lösemitteln in Anwesenheit einer Base oder durch Hydrogenolyse.

35 Als Basen eignen sich für die Abspaltung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise

5 Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriumethanolat, Natriummethanolat, Kaliumethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt werden Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat eingesetzt.

10

Als Lösemittel eignen sich für die Abspaltung die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alko-

15 hole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Abspaltung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C, bevorzugt von +20°C bis +40°C durchgeführt. Im allgemeinen wird die Ab-

20 spaltung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Die Abspaltung von speziellen Hydroxyschutzgruppen (Silyl- und Benzylgruppen) erfolgt beispielsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid oder durch hydrogenolyti-

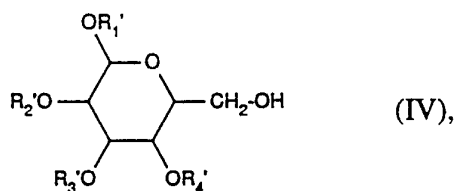
25 sche Spaltung, im Fall der Benzylgruppe in Anwesenheit eines Katalysators, beispielsweise ein Gemisch aus Palladium/C und Palladium/CaCO₃, mit Wasserstoff, in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Methanol, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

30 N,N-Bis-(2-chlorethyl)-phosphorsäureamidchlorid der Formel (III) ist bekannt [vgl. J. Am. Chem. Soc. 76, 655 (1954)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man Glucopyranoside der allgemeinen Formel (IV)

35

5



10

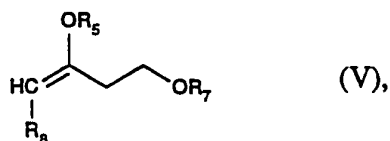
in welcher

15

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Umsetzung mit Enolethern der allgemeinen Formel (V)

20



in welcher

25

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

R^7 für eine der oben aufgeführten Silylhydroxyschutzgruppen, vorzugsweise für tert.Butoxy-diphenylsilyl steht

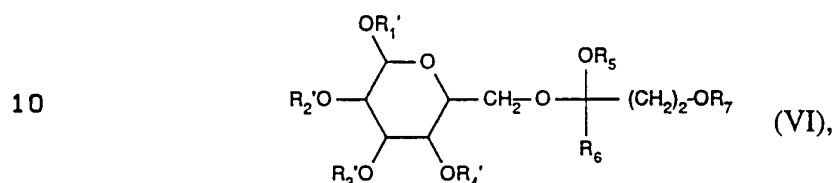
30

und

R^8 für Wasserstoff ($R^6 = CH_3$ /Formel I), oder
für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_7 -Alkyl steht, ($R^6 = C_2$ - C_7 -Alkyl/Formel I)

35

- 5 in einem der oben aufgeführten Lösemittel und in Anwesenheit eines Katalysators und einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



- 15 in welcher

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

- 20 überführt, und in einem letzten Schritt die Schutzgruppe R^7 nach üblichen Methoden abspaltet.

Als Lösemittel eignen sich die oben aufgeführten Halogenkohlenwasserstoffe, insbesondere Methylenchlorid.

- 25 Die Umsetzung mit den Enolethern erfolgt unter Schutzgasatmosphäre, in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+40^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck.

- 30 Als Base eignet sich neben den oben aufgeführten Basen insbesondere Triethylamin.

Als Katalysatoren werden im allgemeinen substituierte Arylsulfonsäuren, wie beispielsweise Naphthylsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure (PTS) oder Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) oder C_1 - C_4 -Alkylsulfonsäuren eingesetzt. Bevorzugt ist Pyridinium-p-toluolsulfonat.

5 Der Katalysator wird in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 0,1 mol bis 0,5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

10 Die Desilylierung erfolgt neben der oben aufgeführten Methode bevorzugt mit Tetra-n-butylammoniumfluorid/H₂O in Anwesenheit von Tetrahydrofuran und bei Raumtemperatur.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und (V) sind bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind neu und können dann nach den oben aufgeführten Verfahren hergestellt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

25 Die säurelabilen Derivate des inaktivierten Keotphosphamids der allgemeinen Formel (I) stellen ein Cytostatikum dar, das in seiner Transportform untoxisch ist. Bei dem im Tumorgewebe durch Hyperglykämie erreichbaren pH-Wert setzen sie durch Hydrolyse eine cytocide Verbindung, die Friedman-Säure, frei.

30 Die kinetischen Messungen zur säurekatalysierten Hydrolyse wurden bei 35°C in einem Varian FT-80A-NMR-Spektrometer durchgeführt. Die Substanzen wurden hierfür in einem Sorensenpuffer (pH 6,2) gelöst, wobei zur Erhöhung der Löslichkeit auch einige Versuche in einem 40%igen d₈[1,4-Dioxan]/D₂O-Gemisch vorgenommen wurden. Aus den FT-80-NMR-Spektren wurden die relativen Konzentrationen des verbleibenden Acetals durch Ausmessen der Integralhöhe des charakteristischen 1'-CH₃-Signals bestimmt. Für sämtliche Deuterolysekinetiken wurde ein Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung $\ln [A]_t = \ln [A]_0 - k_{\text{obs}} \times t$ gefunden. Die angegebenen Hydrolysekonstanten sind Mittelwerte aus drei Meßreihen mit der Verbindung aus
35 Beispiel 1.

5	pD	$k_{\text{obs}}[10^{-4}\text{S}^{-1}]$	$k_D[\text{l/mol} \times \text{S}]$	Berechnet $k_H[\text{l/mol} \times \text{S}]$	$t_{1/2}$ bei pH 6,2
	5,74	$3,98 \pm 0,34$	219 ± 19	150	2,0 h

10

Überprüfung der cytotoxischen Wirksamkeit im Zellkulturtest

Mit den Ketophosphamid-Prodrug (Verbindung aus Beispiel VII) wurden Untersuchungen an Krebszellen der Zelllinie BIR-M1, die dem Mamma-Karzinom von Marshall-Ratten entstammen, durchgeführt und die Überlebensrate der Zellen in Abhängigkeit vom pH-Wert des Mediums und der Dosis untersucht. Bei pH 7,4 als Modell für eine Normalzellpopulation wurde nur eine geringe Toxizität, bei pH 6,2 als Modell für eine Krebszellpopulation unter den Bedingungen der Hyperglykämie hingegen eine um den Faktor >10 000 verringerte Überlebensrate der Krebszellen bei einer Dosis von 10 µg/ml gefunden.

Ein Vergleich der IC_{10} bei pH 7,4 und bei pH 6,2 ergab ein Verhältnis der erforderlichen Substanzmengen von 100:1; d.h. zur Zerstörung von 90% der Zellpopulation ist bei pH 7,4 (pH-Wert der Normalzelle) die 100-fache Menge der Verbindung aus Beispiel VII wie bei pH 6,2 (pH-Wert eines malignen Tumors unter Hyperglykämie) erforderlich.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Lösen des oder der Wirkstoffe
10 in einem Lösemittel, vorzugsweise einem leicht basischen wäßrigen Puffer.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 150 mg/kg Körpergewicht je 24
15 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 100, insbesondere 1 bis 80 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht
20 des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

25

30

35

5 Abkürzungen im experimentellen Teil:

	PPTS	= Pyridinium-p-toluolsulfonat
	ET ₃ N	= Triethylamin
	tBuOCH ₃	= tert. Butylmethylether
10	PE	= Petrolether
	SiMe ₂ tBu	= tert. Butyl-dimethylsilyl
	SiPh ₂ OtBu	= tert. Butoxy-diphenylsilyl
	TBAF	= Tributylammoniumfluorid
	CSA	= Camphersulfonsäure
15	TFA	= Trifluoressigsäure

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (V) -> (VI))

20

Addition von partiell geschützten Kohlenhydraten an exo-Methylen-Enolether (PPTS-Katalyse)

25

In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten Rundkolben mit 200 mg Molekularsieb 4 A gibt man zu 1,00 mmol der Hydroxyverbindung (allgemeine Formel IV) in 4 ml trockenem Methylenchlorid 63 mg (0,25 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) und 1,00 - 2,50 mmol des exo-Methylen-Enolethers (allgemeine Formel V) und rührt bei Raumtemperatur (Reaktionszeit: 20 - 60 min für β -Alkoxyenolether). Durch Zugabe von 0,1 ml Et₃N wird die Reaktion abgebrochen und unverzüglich über 4 g Kieselgel (32 - 63 μ m, 100 ml tBuOMe) filtriert. Das nach Einengen erhaltene Öl wird an 40 g Kieselgel (32-63 μ m, tBuOMe/PE 2:3, 0,7% Et₃N) chromatographiert und im Hochvakuum (< 0,5 Torr) getrocknet.

30

35

5 Allgemeine Arbeitsvorschrift 2

Desilylierung von siloxysubstituierten Acetalen (allgemeine Formel VI)

10 Zu 1,00 mmol der Siloxyverbindung (allgemeine Formel VI), gelöst in 10 ml THF gibt man bei 0°C 694 mg (2,20 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid x 3 H₂O, rührt 5 - 10 min bei dieser Temperatur und läßt je nach Schutzgruppe z.B. 18 - 22 h (SiMe₂tBu) bzw. z.B. 30 - 45 min (SiPh₂OtBu) bei Raumtemperatur reagieren. Filtration über 3 g Kieselgel (32 - 63 µm, tBuOMe/Ethanol 10:1, 0,7% Et₃N) und Chromatographie an 50 g Kieselgel (32 - 63 µm, tBuOMe/PE/Ethanol 10:5:1, 0,7% Et₃N) ergibt die Hydroxyverbindung.

15 Allgemeine Arbeitsvorschrift 3

Synthese der Phosphorsäurediamidate

20 Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) -> (I)

1,00 mmol der Hydroxyverbindung, gelöst in 20 ml abs. Methylenchlorid werden mit 560 µl (4,00 mmol) Et₃N und 120 µl (1,50 mmol) N-Methylimidazol versetzt. Bei 0°C gibt man 388 mg (1,50 mmol) N,N-Bis-(2-chlorethyl)-phosphorsäureamid-dichlorid hinzu und rührt 16 h bei +5°C (DC-Kontrolle: tBuOMe/Hexan/EtOAc 3:1:6, R_F (Monochloramid) = 1,0 bis 1,5 x R_F (Hydroxyverbindung)). Bei nicht vollständiger Umsetzung werden nochmals 0,5 eq. N-Methylimidazol / Phosphorsäureamid-dichlorid zugesetzt. Anschließend leitet man über 1 - 2 h einen kräftigen, trockenen NH₃-Strom hindurch (DC-Kontrolle: tBuOMe / Hexan / EtOAc 3:1:6, R_F (Diamidat) = 0,2 bis 0,3 x R_F (Hydroxyverbindung)). Der größte Teil an ausgefallenen Salzen wird durch Filtration über Kieselgel (32 - 63 µm, 3 g, tBuOMe / EtOH 10:1, 0,7% Et₃N) entfernt. Flashchromatographie an Kieselgel (32 - 63 µm, 40 g, tBuOMe / PE / EtOH 10:1:1, 0,7% Et₃N) ergibt das Produkt nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum als weißen bis schwach gelben erstarrten Schaum.

5 Allgemeine Arbeitsvorschrift 4

Deacetylierung von peracetylierten Ketophosphamidacetalen

Ein Gemisch aus 0,20 mmol des peracetylierten Kohlenhydratacetals in 1 ml
10 Methanol und 500 mg Ionenaustauscher Amberlyst A26 (stark basisch, Cl-Form)
wird 40 min mit Ultraschall behandelt. Man pipettiert die methanolische Lösung und
wäscht den Ionenaustauscher mehrfach mit Methanol. Am Ionenaustauscher festhaf-
tendes Produkt wird durch jeweils 5 - 10 minütige Ultraschallbehandlung in Lösung
gebracht. Evaporieren des Lösemittels und Säulenfiltration an 2 g Kieselgel (32 -
15 63 µm, tBuOMe / Pe / Methanol 6:1:2, 0,7% Et₃N) ergeben das Produkt.

20

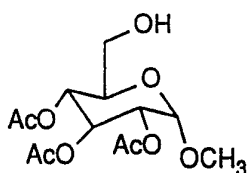
25

30

35

5 AusgangsverbindungenBeispiel IMethyl-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid

10



15

10,8 g (19,2 mmol) Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid werden in 100 ml 1-Butanol / CH_2Cl_2 (5:1) gelöst, vorsichtig mit 30 ml 90% TFA versetzt und nach 30 min bei 0°C mit 200 ml ges. K_2CO_3 -Lösung neutralisiert. Extraktion mit EtOAc, Waschen mit ges. K_2CO_3 - und NaCl-Lösung ergibt nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen ein kristallines Rohprodukt. Chromatographie an Kieselgel (130 g, EtOAc / PE 1:1) ergibt 3,74 g (62%) der Titelverbindung als farblose Kristalle und 685 mg (11%) Methyl-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid als farbloses Öl.

25

Mp.: 105-107°C (Ether / PE)

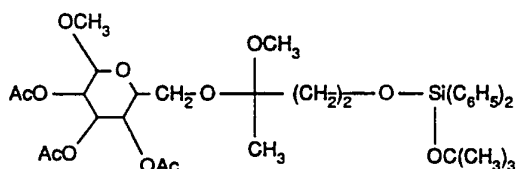
 $[\alpha]_D^{20} = +141$ (c = 1, Chloroform)Beispiel II

30

Methyl-6-O-[(1RS)-3-(tert.Butoxy-diphenylsiloxy)-1-methoxy-1-methylpropyl]-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid

35

5



10

548 mg (1,71 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden nach der Arbeitsvorschrift 1 mit 979 mg (2,74 mmol) 4-(tert.Butoxy-diphenylsilyl)-2-methoxy-but-1-en und 107 mg (0,43 mmol) PPTS in 15 ml wasserfreiem Methylenchlorid umgesetzt. Reaktionszeit 30 min, Chromatographie an 130 g Kieselgel (32 - 63 μ m, tBuOMe / Pe 2:3, 0,7% Et₃N).

15

Ausbeute: 959 mg (83% d.Th.) eines farblosen Öls.

$R_f = 0,28$ (tBuOMe / Hexan 2:3)

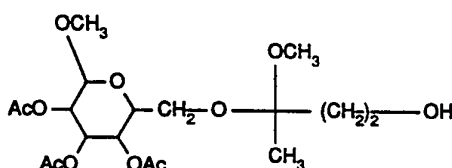
$[\alpha]_D^{20} = +74,8$ ($c = 1$, Aceton)

20

Beispiel III

Methyl-6-O-[(1RS)-1-methoxy-3-hydroxy-1-methylpropyl]-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid

25



30

2,09 g (3,08 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 20 ml THF werden entsprechend der Arbeitsvorschrift 2 mit 1,17 g (3,70 mmol) TBAF x 3 H₂O desilyliert. Reaktionszeit: 50 min bei Raumtemperatur, Chromatographie an 50 g Kieselgel (32 - 63 μ m, tBuOMe / PE 4:1, dann tBuOMe / Ethanol 10:1, 0,7% Et₃N).

35

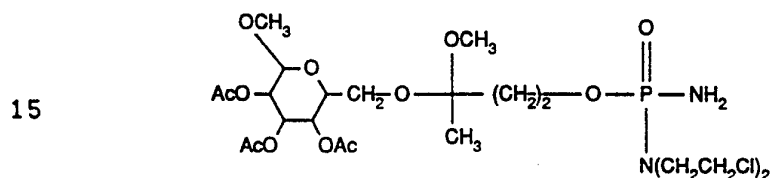
Ausbeute: 1,14 g (88% d.Th.) eines farblosen Öls.

$R_f = 0,25$ (tBuOMe / Hexan / Ethanol 10:5:1).

$[\alpha]_D^{20} = +50,7$ ($c = 1$, Aceton)

5 HerstellungsbeispieleBeispiel 1

10 Methyl-6-O-[(P-RS,1RS)-3-[N,N-Bis-(2-chlorethyl)-diamidophosphato]-1-methoxy-1-methylpropyl]-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid



1,14 g (2,71 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in Gegenwart von 2,26 ml (16,3 mmol) Triethylamin und 0,32 ml (4,07 mmol) N-Methylimidazol mit 20 1,05 g (4,07 mmol) N,N-Bis-(2-chlorethyl)-phosphorsäureamid-dichlorid in 10 ml Methylenchlorid 5 h nach Arbeitsvorschrift 3 phosphoryliert und anschließend NH_3 -Gas eingeleitet. Chromatographie an 80 g Kieselgel (32-63 μm , tBuOMe / PE / Ethanol 20:1:1, 0,7% Et_3N).

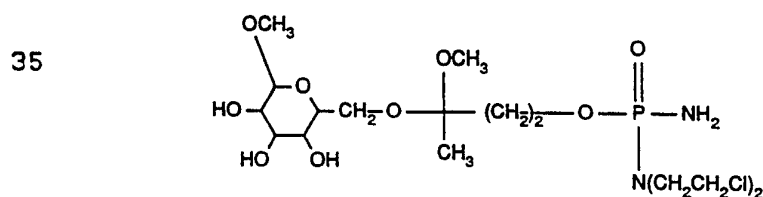
Ausbeute: 1,14 g (67% d.Th.) hellgelbes Öl

25 $R_f = 0,10$ (tBuOMe / Hexan / EtOAc 3:1:6)

$[\alpha]_D^{20} = +71,2$ ($c = 1$, Aceton)

Beispiel 2

30 Methyl-6-O-[(P-RS,1RS)-3-[N,N-Bis-(2-chlorethyl)-diamidophosphato]-1-methoxy-1-methylpropyl]- α -D-glucopyranosid



5

74,0 mg (118 μmol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden in 150 μl Methanol mit 400 mg Amberlyst A 26 entsprechend der Arbeitsvorschrift 4 deacetyliert.

Ausbeute: 51,6 mg (88% d.Th.) weißer, erstarrter Schaum.

$R_f = 0,45$ (CHCl_3 / Methanol / Hexan 6:2:1)

10 $[\alpha]_D^{20} = +67,2$ ($c = 1$, Methanol)

15

20

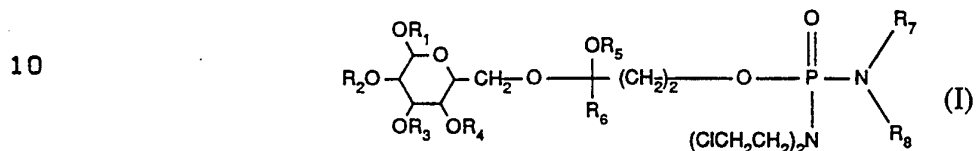
25

30

35

5 Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



15 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Hydroxyschutzgruppe stehen,

20

R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

25

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

30

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

und wobei der Zuckerrest für Aldohexosen und die entsprechenden Pyranosiden steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration am anomeren Zentrum vorliegen kann.

35

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

5

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für Acetyl, Benzyl oder Benzoyl stehen,

10

R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

15

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist

20

und wobei der Zuckerrest für Aldohexosen und die entsprechenden Pyranosiden steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration am anomeren Zentrum vorliegen kann.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

25

in welcher

30

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für Acetyl, Benzyl oder Benzoyl stehen,

R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

35

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht.

5 R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

10 und wobei der Zuckerrest für Aldohexosen und die entsprechenden Pyranosiden steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration am anomeren Zentrum vorliegen kann.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

15 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Acetyl stehen,

20 R^5 für Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für Methyl steht,

R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen

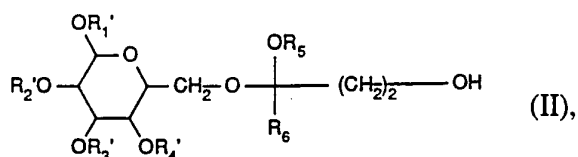
25 und wobei der Zuckerrest für eine D-Glucose mit α - oder β -Konfiguration an anomeren Zentrum steht.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
30 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

35

5



10

in welcher

$\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$ und $\text{R}^{4'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 haben, aber nicht für Wasserstoff stehen

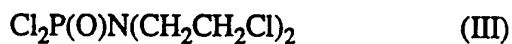
15

und

R^5 und R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung haben,

20

mit N,N-Bis-(2-chlorethyl)-phosphorsäureamidchlorid der Formel (III)



25

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes umgesetzt,

anschließend eine Ammonolyse durchführt,

30

und im Fall, daß R^7 und/oder R^8 nicht Wasserstoff bedeuten, die oben aufgeführten übrigen Substituenten nach üblichen Methoden einführt,

und in einem letzten Schritt gegebenenfalls durch Abspaltung der Schutzgruppe $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$, $\text{R}^{4'}$ und/oder $\text{R}^{1'}$ die Hydroxyfunktionen freisetzt.

35

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Ansprüche 1 bis 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 93/02403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 5 C 07 H 15/04, A 61 K 31/70
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. 5 C 07 H, A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A2, 0 415 198 (BAYER AG) 6 March 1991 (06.03.91) the whole document -.- -.-.-.-.-	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 November 1993 (11.11.93)

Date of mailing of the international search report
21 December 1993 (21.12.93)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 93/02403

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. ⁵ C 07 H 15/04, A 61 K 31/70		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	C 07 H, A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP, A2, 0 415 198 (BAYER AG) 06 März 1991 (06.03.91), ganzes Dokument. ----	1-6
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
11 November 1993		21. 12. 93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		SCHNASS e.h.

ANHANG

zum internationalen Recherchen-
bericht über die internationale
Patentanmeldung Nr.

ANNEX

to the International Search
Report to the International Patent
Application No.

ANNEXE

au rapport de recherche inter-
national relatif à la demande de brevet
international n°

PCT/EP 93/02403 SAE 78839

- In diesem Anhang sind die Mitglieder
der Patentfamilien der im obenge-
nannten internationalen Recherchenbericht
angeführten Patentedokumente angegeben.
• Diese Angaben dienen nur zur Unter-
richtung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family
members relating to the patent documents
cited in the above-mentioned inter-
national search report. The Office is
in no way liable for these particulars
which are given merely for the purpose
of information.

La présente annexe indique les
membres de la famille de brevets
relatifs aux documents de brevets cités
dans le rapport de recherche inter-
national visée ci-dessus. Les renseigne-
ments fournis sont donnés à titre indica-
tif et n'engagent pas la responsabilité
de l'Office.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication	Mitglied(er) der Patentfamilie Patent family member(s) Membre(s) de la famille de brevets	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication
EP A2 415198	06-03-91	DE A1 3928659	07-03-91
		EP A3 415198	13-11-91
		JP A2 3093791	18-04-91
		US A 5132416	21-07-92