

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752004 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752004

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.07.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.07.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.01.1976**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

16.07.1974 DE 2434231

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hermann Thiemann GmbH, Chem. Pharm. Fabrik, Kirshstrasse 12-16 Lünen/Westf., BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Cambanis, Anton, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Bock, Paul Richard, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia aromaattisia yhdisteitä, joilla on solujen kasvua ehkäisevä vaikutus

Nya aromatiska föreningar med cytostatisk verkan

Hermann Thiemann GmbH., Chem. Pharm. Fabrik, Kirchstrasse 12-16,
4628 Lünen/Westf., Länsi-Saksa

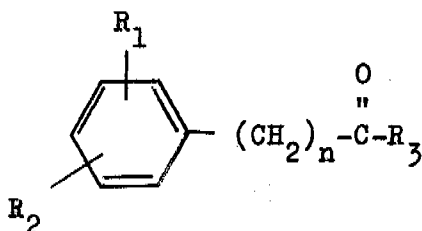
Uusia aromaattisia yhdisteitä, joilla on solujen kasvua ehkäisevä vaikutus -
Nya aromatiska föreningar med cytostatisk verkan

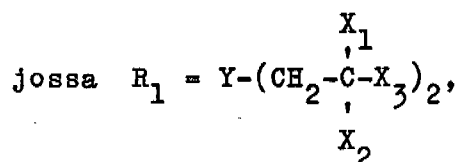
Keksintö koskee menetelmää solujen kasvua ehkäisevän vaikutuksen omaavien uusien di(substituoitu alkyyl)amino-yhdisteiden valmistamiseksi, ja yhtä tai useampaa tällaista yhdistettä sisältävien lääke-seosten valmistamiseksi.

Nykyisin tunnetaan jo joukko di-(kloorietyyli)amino-yhdisteitä ja on ilmoitettu, että nämä yhdisteet voivat inhibioida tai ehkäistä kasvainten kasvua (ks., esimerkiksi, J. Chem. Soc. 1949, sivu 183).

Nyt on löydetty uusi ryhmä aromaattisia di-(substituoitu alkyyl)-amino-yhdisteitä, joilla ei ainoastaan ole selvä solujen kasvua ehkäisevä vaikutus, vaan jotka ovat tunnettuja erityisesti siitä, että niiden myrkyllisyys on vähäinen, joten niitä voidaan antaa suurina annoksina ja pitkien aikojen kuluessa aiheuttamatta vakavia sivuvaikutuksia.

Tämä keksintö koskee yhdisteiden, joiden yleiskaava on:





$Y = N$ tai $N \longrightarrow O$

$X_1 = H$ tai pienalkyyli,

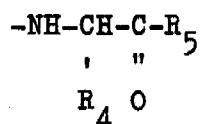
$X_2 = H$ tai pienalkyyli,

$X_3 =$ halogeeni tai sulfonyylioksi-ryhmä,

$n = 0 - 6,$

$R_2 =$ pienalkyyli-ryhmä,

$R_3 = OH$ (tapauksissa, joissa $n \neq 0$), aminohappotähde tai polypeptiditähde tapauksissa, joissa $X_1 =$ pienalkyyli, tai ryhmä



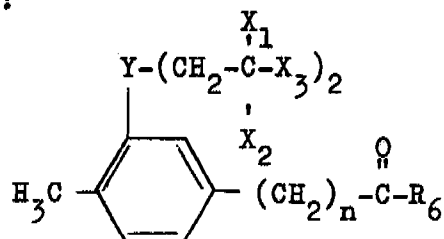
$X_1 = H$ tai pienalkyyli, jolloin

$R_4 =$ valinnaisesti substituoitu alkyyliryhmä, ja

$R_5 = OH$ (tapauksessa $n \neq 0$), aminohappotähde tai polypeptiditähde,

samoin kuin näiden yhdisteiden estereiden ja suolojen valmistamista.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden erikoisryhmän muodostavat yhdisteet, joiden yleiskaava on:



jossa $Y = N$ tai $N \longrightarrow O,$

$X_1 =$ pienalkyyli,

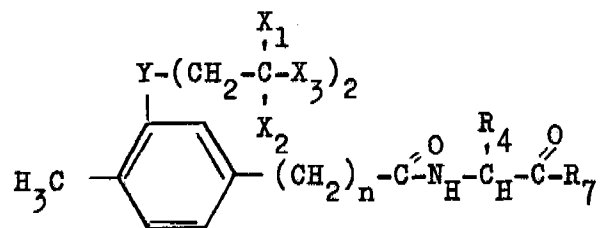
$X_2 = H$ tai pienalkyyli,

$X_3 =$ halogeeni tai sulfonyylioksi-ryhmä,

$n = 0 - 6,$

$R_6 =$ aminohappotähde ($n \neq 0$), tai polypeptiditähde, samoin kuin näiden yhdisteiden esterit ja suolat.

Toisen ja niin ikään erityisen tärkeän yhdisteryhmän muodostavat yhdisteet, joiden yleiskaava on:



jossa Y = N tai N O,

X₁ = H tai pienalkyyli,

X₂ = H tai pienalkyyli,

X₃ = halogeeni tai sulfonyylioksi-ryhmä,

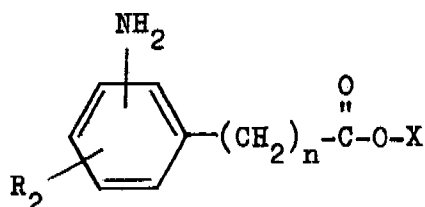
n = 0 - 6,

R₄ = valinnaaisesti substituoitu alkyyli-ryhmä,

R₇ = OH (n ≠ 0), aminohappotähde tai polypeptiditähde, samoin kuin näiden yhdisteiden esterit ja suolat.

Tässä mainittuja yhdisteitä voidaan valmistaa tällaisten yhdisteiden valmistuksessa yleisesti käytettävin menetelmin.

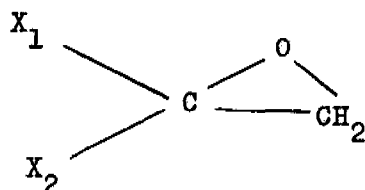
Eräässä näistä menetelmistä lähtöaineena käytetään yhdistettä, jonka kaava on:



jossa R₂:lla ja n:llä on edellä mainittu merkitys ja

X vastaa pienalkyyli-ryhmää, tavallisesti metyyli- tai etyyli-ryhmää, ja aminoryhmä muutetaan hydroksialkyloimalla di-(hydroksialkyyli)-amino-ryhmäksi, minkä jälkeen hydroksialkyyli-ryhmät sulfonoidaan alifaattisen, aromaattisen tai aralifaattisen sulfonihapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen, kuten sulfonyylikloridin kanssa tapahtuvan reaktion avulla, tai hydroksiryhmät korvataan halogeeniatomeilla käyttämällä apuna halogenointiainetta, kuten yhdistettä SOCl₂ tai PBr. Haluttaessa karboksyylialkyyli-esteriryhmä hydrolysoidaan tämän jälkeen ja saatu karboksyylihappo liitetään aminohappoon tai polypeptidiin.

Amino-yhdisteen hydroksialkylointi suoritetaan antamalla yhdisteen reagoida alkyleenioksidin kanssa, jonka kaava on:



jossa X_1 :llä ja X_2 :lla on edellä mainittu merkitys. Tämän hydroksialkylointivaiheen reaktio-olosuhteet vaihtelevat käytettävästä alkyleenioksidista riippuen. Amino-yhdisteen reaktio etyleenioksidin kanssa tapahtuu tavallisesti huoneen lämpötilassa 5-15 tunnin kuluessa ja orgaanisen liuottimen, kuten jääetikkahapon läsnäollessa.

Käytettäessä propyleenioksidia tai butyleenioksidia, reaktio suoritetaan suljetussa putkessa normaalia korkeammassa lämpötilassa, lähinnä 90-130°C:ssa 2-8 vuorokauden aikana, ja katalyysaattoriksi lisätään muutama pisara vettä.

Sulfonyyliryhmän sijoittaminen di-(hydroksialkyyli)aminoyhdisteeseen voidaan suorittaa suoraan antamalla hydroksi-yhdisteen reagoida sopivan sulfonihapon tai tämän reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, tai epäsuorasti antamalla di-(halogeenialkyyli)-yhdisteen reagoida, esimerkiksi, sulfonihapon hopeasuolan kanssa.

Di-(hydroksialkyyli)-amino-yhdiste halogenoidaan antamalla sen reagoida sopivan halogenointiaineen, kuten yhdisteen $SOCl_2$ tai PBr_3 kanssa orgaanisen liuottimen, kuten kuivan bentseenin läsnäollessa. Jodijohdannais-
ta valmistetaan lähinnä antamalla saadun bromiidun yhdisteen reagoida ylimäärin käytettävän alkalimetallijodidin kanssa, esimerkiksi asetonissa.

Karboksyyliesteri hydrolysoidaan käsittelemällä sopivan hapon, tavallisesti suolahapon väkevällä vesiliuoksella.

Jos X_3 vastaa jodiatomia tai sulfonyylioksi-ryhmää, se liitetään yhdisteeseen esterin hydrolysoinnin jälkeen.

Karboksyyliahapon ja aminohapon tai polypeptidin yhdistäminen suoritetaan jollakin peptidikemiassa tavallisesti käytettävällä menetelmällä. Termin polypeptidiryhmä puitteisiin sisältyvät luonnossa esiintyvät ja synteettiset polypeptidit, joissa ensisijaisesti ei ole useampaa kuin 10 aminohappoa.

Aminohapot voivat olla raseemisessa muodossa, tai optisesti aktiivisessa muodossa.

Vapaan karboksyyliahapon muuttaminen suolakseen, kuten alkalimetallitai maa-alkalimetallisuolaksi, tai orgaanisen emäksen suolaksi, suoritetaan antamalla vapaan hapon reagoida metallisuolan tai sopivan orgaanisen emäksen

kanssa orgaanisen liuottimen kuten eetterin, asetonin tai alkoholin läsnäollessa.

Amino-yhdiste voidaan muuttaa N-oksidi-johdannaiseksi hapettamalla peroksidilla, kuten vetyperoksidilla, tai per-hapolla, kuten peretikka-hapolla.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä kokeiltiin in vitro- ja in vivo-kokein erilaisiin kasvaimiin, mukaanluettuina Crocker Sarcoma 180, Friend virus leukaemia, Leukaemia L-1210 ja Nemeth-Kellner-imukudossyöpä ja osoitettiin, että hyvin pieninkin annostuksin kyettiin huomattavasti, usein jopa täydellisesti, ehkäisemään kasvaimen kasvu.

Yhdisteitä annetaan yleensä vesiliuoksina tai suspensioina päivittäisten annosten ollessa 0,01 - 500 mg kehon painon kiloa kohden.

Seuraavien esimerkkien, joissa selostetaan eräiden tällaisten yhdisteiden valmistusta, tarkoituksena on selventää edelleen keksintöä.

Esimerkki I

Seosta, jossa on 4,95 g (30 mmoolia) metyyli-3-amino-4-metyyli-bentsoaattia, 4,68 g (5,6 ml; 80 mmoolia) butyleenioksidia ja 2 pisaraa vettä, kuumennetaan 125°C:ssa suljetussa lasiputkessa 8 vuorokautta. Ylimääräinen butyleenioksidi poistetaan vesivakuumpumpun avulla ja jäännös kromatografoidaan käyttämällä silikageeliä. Ensimmäinen fraktio sisältää pääasiallisesti monoalkyloitua tuotetta. Seuraavat fraktiot sisältävät 3-N,N-di-(2-hydroksi-2-metyyli-n-propyyli)-amino-4-metyyli-bentsoehapon metyyliesteriä, jonka sulamispiste on 70-72°C.

Saanto = 60 %.

Käyttämällä propyleenioksidia samalla tavalla valmistettiin 3-N,N-di-(2-hydroksi-propyyli)-amino-4-metyyli-bentsoehapon metyyliesteriä.

Esimerkki II

Seosta, jossa oli 3,1 g metyyli-3-N,N-di-(2-hydroksi-2-metyyli-n-propyyli)-amino-4-metyyli-bentsoaattia, 24 ml bentseeniä ja 3,6 g tionyylikloridia, kuumennettiin 60°C:ssa 1,5 tuntia, minkä jälkeen liuotin ja ylimääräinen SOCl₂ poistettiin vakuumissa.

Jäännös liuotettiin eetteriin, suodatettiin ja pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen eetteri tislattiin pois. Jälelle jäänyt öljy liuotettiin 60 ml:aan alhaalla kiehuvaan kevyttään petrolieetteriä ja liuosta käsiteltiin aktiivihieillä, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois. Kiteyttämällä petrolieetteristä saatiin 3-N,N-di-(2-kloori-2-metyyli-n-propyyli)-amino-4-metyyli-bentsoehapon metyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 93-95°C.

Esimerkki III

16,4 g PBr_3 :a lisättiin liuokseen, jossa oli 5,6 g metyyli-3-N,N-di-(2-hydroksi-n-propyyli)-amino-4-metyyli-bentsoaattia 40 ml:ssa bentseeniä. Sitten reaktioseosta kiehutettiin 2 tuntia, minkä jälkeen se haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jäännöstä kiehutettiin 30 ml:n kanssa 48-prosenttista HBr :n vesiliuosta 1,5 tuntia. Lisättäessä vettä 3-N,N-di-(2-bromi-n-propyyli)-amino-4-metyylibentsoehappo kiteytyi erilleen. Kiteyttämällä uudelleen petrolieetteristä saatiin puhdasta tuotetta, jonka sulamispiste oli $144-145^\circ\text{C}$.

Esimerkki IV

Seosta, jossa oli 3,9 g 3-N,N-di(2-bromi-n-propyyli)amino-4-metyylibentsoehappoa, 20 ml asetonia ja 6 g natriumjodidia, sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois, jäännöstä käsiteltiin veden kanssa ja sakka kiteytettiin uudelleen liuottamalla asetoniin ja seostamalla liuoksesta petrolieetterillä.

Yhdistettä 3-N,N-di(2-jodi-n-propyyli)amino-4-metyylibentsoehappo saatiin 85-prosenttisin saannoin.

Sulamispiste = $139-140^\circ\text{C}$.

Esimerkki V

6,09 g hopeametaanisulfonaattia lisättiin suspensioon, jossa oli 4,9 g 3-N,N-di(2-jodi-n-propyyli)amino-4-metyylibentsoehappoa 20 ml:ssa asetonitriiliä. Seosta sekoitettiin 36 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen muodostunut hopeajodidi suodatettiin pois, liuotin tislattiin pois vakuumissa, ja jäännökseen lisättiin 30 ml kloroformia. Ylimääräinen hopeametaanisulfonaatti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin jääetikkahappoon, liuosta käsiteltiin aktiivihiilellä, ja haluttu yhdiste saostettiin lisäämällä petrolieetteriä.

Saatiin 3-N,N-di(2-mesyylimoksi-n-propyyli)-amino-4-metyylibentsoehappoa, sulamispiste $130-132^\circ\text{C}$.

Esimerkki VI

Seosta, jossa oli 3,04 g 3-N,N-di(2-kloori-n-propyyli)amino-4-metyylibentsoehappoa, 5 g tionyylikloridia ja 20 ml bentseeniä, kiehutettiin paluujäähdyttäjän alla 2 tuntia, minkä jälkeen ylimääräinen SOCl_2 ja liuotin tislattiin pois vakuumissa ja lisättiin 10 ml kuivaa bentseeniä. Liuotin tislattiin jälleen pois vakuumissa ja jällelle jäänyttä öljyä sekoitettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa seoksen kanssa, jossa oli 3,28 g L-isoleusiinia 20 ml:ssa dioksaania. Sitten seos suodatettiin ja liuotin poistettiin vakuumissa. Kun jällelle jäänyttä öljyä oli kuivattu 24 tuntia eksikaattorissa parafiinin päällä, se liuotettiin eetteriin ja liuosta käsiteltiin aktiivi-

hiilen kanssa. Lisättäessä n-heksaania saostui N-[3-N,N-di(2-kloori-n-propyyli)amino-4-metyyli-bentsoyyli]-L-isoleusiinia. Sulamispiste 108-110°C; $[\alpha]_{578}^{20} = +12.2^\circ$.

Esimerkki VII

5 g tionyylikloridia lisättiin liuokseen, jossa oli 3,9 g 3-N,N-di(2-bromi-n-propyyli)amino-4-metyyli-bentsoehappoa 20 ml:ssa bentseeniä. Seosta kiehutettiin palaujäähdättäjän alla 2 tuntia, minkä jälkeen liuotin ja ylimääräinen SOCl_2 tislattiin pois vakuuissa. Sitten lisättiin 10 ml kuivaa bentseeniä ja tämä tislattiin uudelleen pois vakuuissa.

Jäännöstä sekoitettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa seoksen kanssa, jossa oli 3,3 g glysyyliglysiiniä 20 ml:ssa etyyliasetaattia, minkä jälkeen reaktioseos suodatettiin ja liuotin poistettiin vakuuissa.

Öljymäinen jäännös liuotettiin jäätikkahappoon ja liuosta käsiteltiin aktiivihillen kanssa, minkä jälkeen saostuminen aikaansaatiin lisäämällä raskasta (korkealla kiehuva) petrolieetteriä. Sakka kiteytettiin uudelleen kaksi kertaa jäätikkahaposta, ja saatiin puhdasta N-[3-N,N-di(2-bromi-n-propyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-glysyyliglysiiniä, sulamispiste 140-142°C.

Esimerkki VIII

Liuokseen, jossa oli 19,3 g γ -[3-amino-4-metyyli-fenyyli]propionihapon metyyliesteriä 250 ml:ssa jäätikkahappoa, annettiin reagoida jatkuvasti jäähdyttäen 17,6 g:n kanssa etyleenioksidia. 12 tunnin kuluttua liuotin poistettiin vakuuissa ja jällelle jäänyt öljy liuotettiin 200 ml:aan bentseeniä. Näin saatu liuos pestiin 20 ml:lla 5-prosenttista natriumkarbonaatin vesiliuosta ja lopuksi liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös tislattiin vakuuissa ja haluttua yhdistettä, γ -[3-N,N-di(2-hydroksietyyli)amino-4-metyylifenyyli]propionihapon metyyliesteriä, saatiin kiehumavälillä 170-175°C.

Saanto: 61 %; $n_D^{20} = 1.5215$.

14 g tätä yhdistettä, liuotettuna 200 ml:aan kuivaa bentseeniä, annettiin reagoida 17,4 g:n kanssa tionyylikloridia. Kun seosta oli kiehutettu palaujäähdättäjän alla 90 minuuttia, liuotin ja ylimääräinen SOCl_2 poistettiin ja jäännökseen lisättiin 100 ml väkevää suolahappoa. Sitten reaktioseosta kiehutettiin 2 tuntia, minkä jälkeen se jäähdytettiin ja sitä käsiteltiin aktiivihillen kanssa. Lopuksi seoksen pH säädettiin 5-prosenttisella natriumkarbonaattiliuoksella arvoon 2 ja uutettiin kloroformilla.

Liuotin poistettiin uutteesta haihduttamalla ja jäännös kromatografioitiin käyttämällä silikageeliä. Lisäämällä natriumetylaattia pienen etanolimäärän läsnäollessa, ja lisäämällä sen jälkeen kuivaa eetteriä saatiin

γ -[3-N,N-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylifenyyli]-propionihapon natrium-suolaa. Sulamispiste = 136-139°C.

Esimerkki IX

Liuos, jossa oli 2,95 g 3-N,N-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyyli-bentsoylikloridia 40 ml:ssa dioksaania, lisättiin sekoittaen liuokseen, jossa oli 3,55 g L-iso-leusyyli-L-leusyyli-L-leusiinia ja 1,68 g natrium-vetykarbonaattia 40 ml:ssa vettä 0°C:ssa. Kun seosta oli sekoitettu 1,5 tuntia sen pH säädettiin suolahapolla välille 2-3. Lisättäessä 250 ml vettä muodostui öljymäinen saostuma, joka kiteytyi sen jälkeen kun sitä oli pidetty kylmänä muutaman tunnin ajan. Suodatuksen, kuivauksen ja uusintakiteytyksen jälkeen saatiin N-[3-N,N-di(2-kloorietyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-iso-leusyyli-L-leusyyli-L-leusiinia, sulamispiste 128-131°C.

Esimerkki X

Liuosta, jossa oli 29,1 g fenyylialaniinin bentsoyliesteriä (hydrokloridina) 300 ml:ssa metyleenikloridia, käsiteltiin perätysten 13,7 ml:lla trietyyliamiinia, liuksella, jossa oli 38,9 g N-[3-N,N-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyyli-bentsoyyli]-L-iso-leusiinia 200 ml:ssa metyleenikloridia ja 13,5 g:lla hydroksibentstriatsolia, joka oli liuotettu pieneen määrään dimetyyli-formamidia, minkä jälkeen seos jäähdytettiin 0°C:een ja lisättiin liuos, jossa oli 20,6 g disykloheksyyli-karbodi-imidiä 60 ml:ssa dimetyyli-formamidia. Reaktioseoksen annettiin lämmetä hitaasti huoneen lämpöiseksi ja sitä sekoitettiin 12 tuntia. Suodatuksen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, suodatettiin, pestiin laimealla suolahapolla, vedellä, 5-prosenttisella natriumvetykarbonaatin vesiliuksella ja kuivattiin, minkä jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin. Kun öljymäinen jäännös oli kiteytetty uudelleen eetteristä saatiin N-[3-N,N-di(kloori-etyyli)amino-4-metyyli-bentsoyyli]-L-iso-leusyyli-L-fenyylialaniinin bentsoyliesteriä, sulamispiste 107-110°C.

13 g tätä yhdistettä liuotettiin 500 ml:aan metanolia, lisättiin 5 ml jääetikkahappoa ja 0,5 g Pd/C-katalysaattoria, ja hydrattiin. Pelkistyksen päätyttyä seos suodatettiin ja metanoli tislattiin pois. Jäännös trituroitiin kuivan n-hekseenin kanssa ja näin saatu kiteinen pasta suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen eetteri/n-heksaani-seoksesta. Saatiin 8,7 g N-[3-N,N-di(2-kloori-etyyli)-amino-4-metyylibentsoyyli]-L-iso-leusyyli-L-fenyylialaniinia, sulamispiste 80-83°C.

Vastaavin tavoin valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

<u>Yhdiste</u>	<u>Sp.</u> <u>°C</u>	<u>Optinen kierto</u> ([α] ₂₀) 546
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-alanyyli-glysiini, adamantyyლისუოლა	108-110	+ 5.6
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-isoleusyyli-L-alaniini, etyyliesteri	108-110	- 25.6
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-isoleusyyli-L-fenyyli-alaniini	82-84	- 12.9
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-leusyyli-glysiini	92-95	- 18.25
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-isoleusyyli-L-isoleusiini	105-108	- 20.50
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-isoleusyyli-L-leusiini	82-84	- 22.50
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-isoleusyyli-L-leusyyli-L-leusiini	128-131	- 80.70
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-leusyyli-L-isoleusiini	102-106	- 11.25
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-leusyyli-L-alaniini	141	- 18.80
N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-valyyli-L-valyyli-D-valiini	200-201	- 16.40

Kasvain-, laskimo- ja lihasruiskeiksi soveltuvien lääkevalmisteiden valmistaminen.

Valmiste I

100 mg N-[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-alanyyli-glysiiniä, adamantyyლისუოლას, liuotetaan 5 ml:aan polyetyleeniglykoli 200:a, pannaan ampulliin ja steriloidaan.

Valmiste II

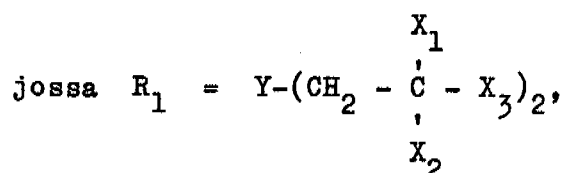
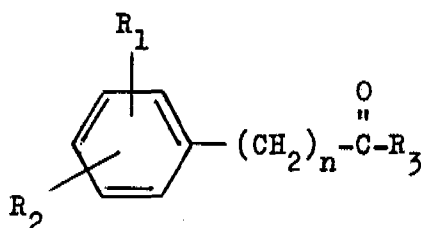
50 mg N-[3-N',N'-di(2-kloorietyyli)amino-4-metyylibentsoyyli]-L-isoleusyyli-L-leusyyli-L-leusiinia liuotetaan 5 ml:aan 4-prosenttista polyoksietyleeni-sorbitaani-mono-oleaatin vesiliuosta ja pannaan sterilien olosuhteiden vallitessa ampulliin.

Valmiste III

100 mg γ -[3-N',N'-di(2-kloori-etyyli)amino-4-metyylifenyyli]-propionihappoa, natriumsuolaa, liuotetaan 5 ml:aan 4-prosenttista polyetyleenisorbitaani-mono-oleaatin vesiliuosta ja pannaan sterilien olosuhteiden vallitessa ampulliin.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä di-(substituoitu alkyyli)amino-yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan, vastaavien yhdisteiden valmistuksessa tavallisesti käytettävien tavoin, yhdisteitä, joiden yleiskaava on:



$Y = N$ tai $N \rightarrow O,$

$X_1 = H$ tai pienalkyyli,

$X_2 = H$ tai pienalkyyli,

$X_3 =$ halogeeni tai sulfonyylioksi-ryhmä,

$n = 0-6,$

$R_2 =$ pienalkyyli-ryhmä,

$R_3 = OH$ (tapauksissa joissa $n \neq 0$), aminohappotähde tai polypeptiditähde tapauksissa, joissa $X_1 =$ pienalkyyli, tai ryhmä $-NH-\underset{\underset{R_4}{|}}{\overset{\overset{O}{||}}{C}}-R_5$ tapauksissa joissa

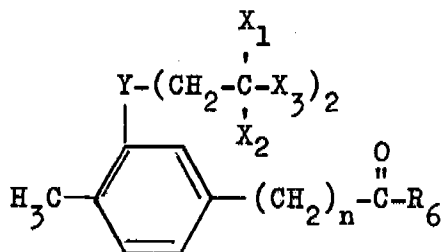
$X_1 = H$ tai pienalkyyli, ja jossa

$R_4 =$ valinnaisesti substituoitu alkyyliryhmä, ja

$R_5 = OH$ (tapauksissa, joissa $n \neq 0$), aminohappotähde tai polypeptiditähde,

samoin kuin näiden yhdisteiden estereitä ja suoloja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan yhdisteitä, joiden yleiskaava on:



jossa $Y = N$ tai $N \rightarrow O$,

$X_1 =$ pienalkyyli,

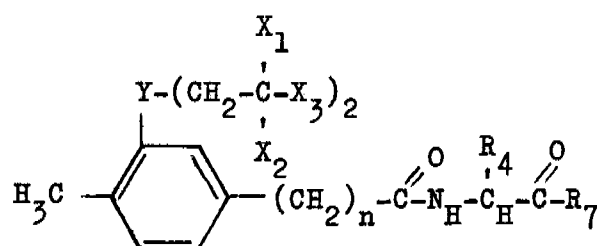
$X_2 = H$ tai pienalkyyli,

$X_3 =$ halogeeni tai sulfonyylioksi-ryhmä,

$n = 0-6$,

$R_6 =$ aminohappotähde ($n \neq 0$) tai polypeptiditähde, ja näiden yhdisteiden estereitä ja suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan yhdisteitä, joiden yleiskaava on:



jossa $Y = N$ tai $N \rightarrow O$,

$X_1 = H$ tai pienalkyyli,

$X_2 = H$ tai pienalkyyli,

$X_3 =$ halogeeni tai sulfonyylioksi-ryhmä,

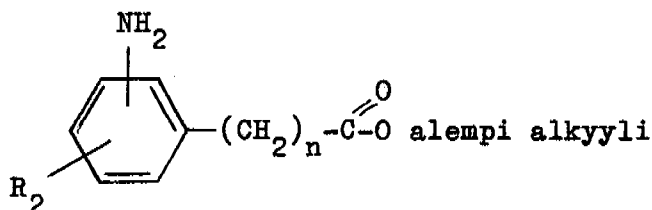
$n = 0-6$,

$R_4 =$ valinnaisesti substituoitu alkyyli-ryhmä,

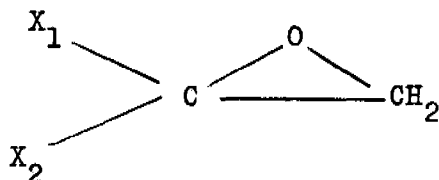
$R_7 = OH$ ($n \neq 0$), aminohappotähde tai polypeptiditähde, ja näiden yhdisteiden estereitä ja suoloja.

4. Patenttivaatimuksien 2 ja 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan yhdisteitä, jotka vastaavat patenttivaatimuksien 2 ja 3 mukaisia kaavoja, joissa X_3 on kloori.

5. Menetelmä patenttivaatimusten 1-4 mukaisten uusien yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään yhdistettä, jonka yleiskaava on:



jossa R_2 :lla ja n :llä on aikaisemmin mainittu merkitys, jonka yhdisteen aromaattinen aminoryhmä hydroksialkyloidaan antamalla yhdisteen reagoida alkyleenioksidin kanssa, jonka kaava on

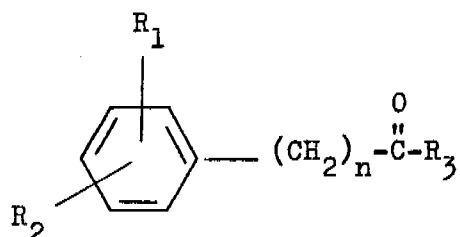


jossa X_1 :llä ja X_2 :lla on aikaisemmin mainittu merkitys, minkä jälkeen näin saadun di(hydroksialkyyli)amino-yhdisteen hydroksiryhmät korvataan halogeeniatomeilla halogenointiaineen kanssa tapahtuvan reaktion avulla, tai sulfonoidaan, valinnaisesti di-halogeeniyhdisteen kautta, minkä jälkeen yhdisteeseen liitetään patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan mukainen R_3 -ryhmä hydraamalla valinnaisesti karboksyylialkyyliesteri ja liittämällä yhdisteeseen joko aminohappo tai polypeptidi, tai muuttamalla vapaa happo suolaksi, ja N atomi muutetaan haluttaessa hapettamalla $N \rightarrow O$ -ryhmäksi.

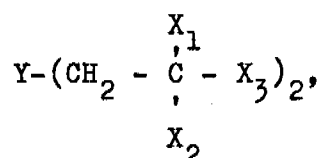
6. Menetelmä solun kasvua ehkäisevän vaikutuksen omaavan lääkeeseoksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksissa 1-3 selostettujen yleiskaavojen mukainen yhdiste saatetaan muotoon, joka soveltuu terapeuttiseen käyttöön.

Patentkrav:

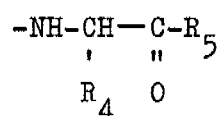
1. Förfarande för framställning av di-(substituerad alkyl)amino-föreningar, k ä n n e t e c k n a t av framställningen, på ett sätt som är vanligt för liknande föreningar, av föreningar med den allmänna formeln



vari R_1 är

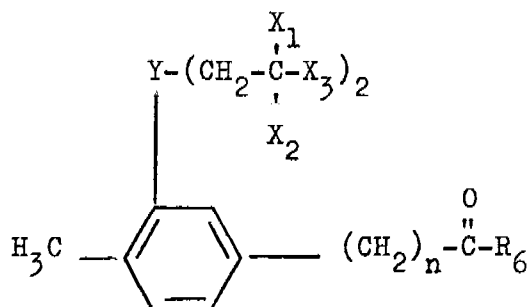


Y är N eller $N \rightarrow O$, X_1 är H eller lägre alkyl, X_2 är H eller lägre alkyl, X_3 är halogen eller en sulfonyloxigrupp, n är 0-6, R_2 är en lägre alkylgrupp, R_3 är OH (i sådana fall där $n \neq 0$), en aminosyrarest eller en polypeptidrest i sådana fall där X_1 är lägre alkyl, eller gruppen



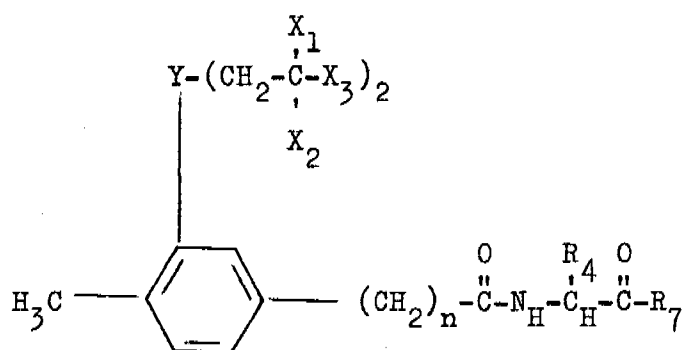
i sådana fall ädr X_1 är H eller lägre alkyl, och vari R_4 är en valfritt substituerad alkylgrupp, och R_5 är OH (i sådana fall där $n \neq 0$), en aminosyrarest eller en polypeptidrest, jämte salter av dessa föreningar.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av framställningen av föreningar med den allmänna formeln



vari Y är N $\longrightarrow$ O, X_1 är lägre alkyl, X_2 är H eller lägre alkyl, X_3 är halogen eller en sulfonyloxigrupp, n är 0-6, R_6 är en aminosyrarest ($n \neq 0$) eller en polypeptidrest; jämte estrar och salter av dessa föreningar.

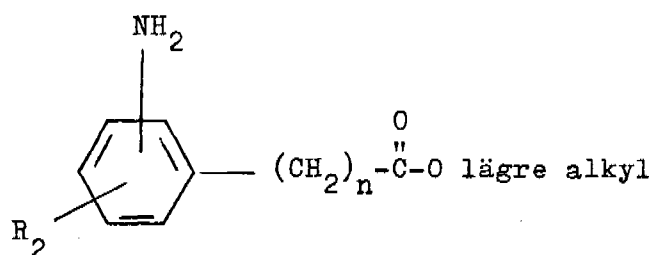
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av framställningen av föreningar med den allmänna formeln



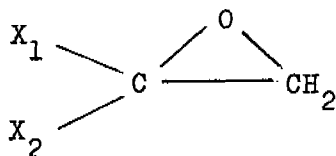
Y är N eller N $\longrightarrow$ O, X_1 är H eller lägre alkyl, X_2 är H eller lägre alkyl, X_3 är halogen eller en sulfonyloxigrupp, n är 0-6, R_4 är en valfritt substituerad alkylgrupp, R_7 är OH ($n \neq 0$), en aminosyrarest eller en polypeptidrest; jämte estrar och salter av dessa föreningar.

4. Förfarande enligt patentkraven 2 och 3, k ä n n e t e c k n a t av framställandet av föreningar med formlerna enligt patentkraven 2 och 3, vari X_3 är klor.

5. Förfarande för framställning av de nya föreningarna enligt patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som utgångsmaterial använder en förening med den allmänna formeln



vari R_2 och n har ovannämnda betydelse, och hydroxialkylerar den aromatiska aminogruppen med en alkylenoxid med formeln



vari X_1 och X_2 har ovannämnda betydelse, varefter hydroxigrupperna i den sålunda erhållna di(hydroxialkyl)aminoföreningen ersätts med halogenatomer genom reaktion med ett halogenerande medel, eller sulfoneras, valfritt via di-halogenföreningen, varefter gruppen R_3 enligt formeln i patentkravet 1 införs genom valfri hydrolys av karbonsyraalkylestern, och sedan införs antingen en aminosyra eller polypeptid eller den fria syran omvandlas till ett salt, och ifall önskvärt omvandlas N-atomen till en $N \rightarrow O$ -grupp genom oxidering.

6. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition med cytostatisk aktivitet, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med de allmänna formlerna enligt patentkraven 1-3 sätts i en form lämplig för terapeutisk användning.