



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69630
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patentti myönnetty
(45) Patent julkaistu 10 03 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 487/20
// (C 07 D 487/20, 241:00)

(21) Patentihakemus — Patentansökning 813372
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 28.10.81
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 28.10.81
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 29.04.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.11.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet

(71) Vsesojuzny Nauchno-Issledovatel'sky Khimiko-Farmatsevtichesky Institut
Imeni S. Ordzhonikidze, Zubovskaya ulitsa 7, Moskva, USSR(SU)

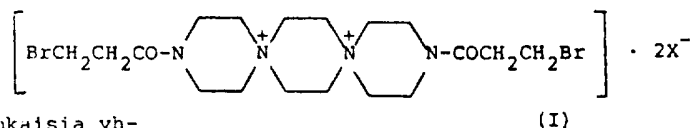
(72) Margarita Ivanovna Dorokhova, Moskva,
Kira Viktorovna Levshina,
Olga Yakovlevna Tikhonova,
Alla Nikolaevna Zamskaya, Moskva,
Sofya Markovna Minakova, Moskva,
Tamara Semenovna Safonova, Moskva,
Vladimir Alexandrovich Chernov, Moskva, USSR(SU)

(74) Oy Kolster Ab

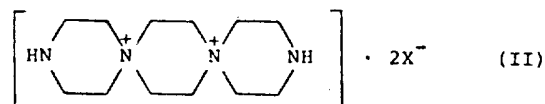
(54) Menetelmä N,N³-di(β-bromipropionyyli)-N¹,N²-dispirotripiperatsiniumin
kvaternääristen suolojen valmistamiseksi, jotka suolat ovat käyttökel-
poisia lääkeaineita leukoosia ja kasvaimia vastaan - Förfarande för
framställning av kvaternära salter av N,N³-di(β-brompropionyl)-N¹,N²-
-dispirotripiperazinium, vilka salter är användbara läkemedel mot
leukos och tumörer

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten N,N³-
di(β-bromipropionyyli)-N¹,N²-dispirotripiperatsinium-
suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa X on happoanioni. Kaavan I mukaisia yh-
disteitä valmistetaan saattamalla kaavan II mukainen
yhdiste



reagoimaan kaavan III mukaisen β-bromipropionihappo-
halogenidin kanssa



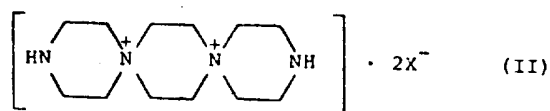
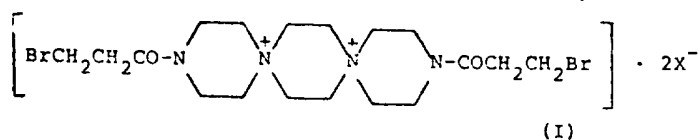
liuotinväliaineessa, edullisesti veden ja veden kans-
sa sekoittumattoman orgaanisen liuottimen seoksessa,
halogeenivetyä sitovan aineen läsnäollessa, ja tar-
vittaessa käsittelemällä saatua yhdistettä kaavan IV
mukaisella MeX (IV)

metallisuolalla, jossa kaavassa Me on jaksollisen jär-
jestelmän ryhmän I tai II metalli ja X on anioni.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat terapeutti-
sesti vaikuttavia aineita, joilla on käyttöä eri-
laisia kasvaimia vastaan.

(57) Sammandrag

Uppfinning avser ett förfarande för framställning av kvaternära N, N³-di (β -brompropionyl)-N¹, N²-di-spirotripiperaziniumsalter med formeln I, där X är en syraanjon. Föreningarna med formeln I framställs genom att omsätta en förening med formeln II med en β -brompropionsyrahalogenid med formeln III i ett lösningsmedel, företrädesvis i en blandning av vatten och ett med vatten oblandbart organiskt lösningsmedel, i närvaro av ett halogenväte bindande medel, och vid behov genom att behandla den erhållna föreningen med ett metallsalt med formeln IV, där Me är en metall ur gruppen I eller II av det periodiska systemet och X är en anjon. Föreningarna med formeln I är ämnen med terapeutisk effekt, vilka är användbara mot olika tumörer.



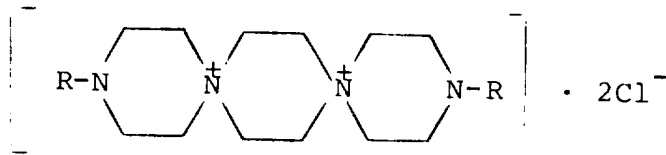
Menetelmä N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotri-
piperatsiniumin kvaternääristen suolojen valmistamiseksi,
jotka suolat ovat käyttökelpoisia lääkeaineita leukoosia
ja kasvaimia vastaan

5

Keksintö koskee N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -
dispirotripiperatsiniumin kvaternäärisiä suoloja, erikoi-
sesti menetelmää niiden valmistamiseksi.

Ennestään tunnetaan ryhmä dispirotripiperatsinium-
10 johdannaisia, joiden typpi-pääteatomeihin on liittynyt
 β -hydroksi-, γ -klooripropyli-, epoksipropyli-, halogeeni-
alkyyli-, bentsoyyli-, nitroso-, aryylisulfonihappo- ym.
ryhmiä. Näitä tunnettuja dispirotripiperatsiniumjohdannai-
sia voidaan esittää seuraavalla yleisellä kaavalla:

15



1 a-f

20 jossa: 1a $\text{R} = \text{CH}_2\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{Cl}$, 1b $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 1c $\text{R} = \text{CH}_2\underset{\text{O}}{\text{CH}}\text{CH}_2$

1d $\text{R} = \text{COC}_6\text{H}_5$, 1e $\text{R} = \text{NO}$, 1f $\text{R} = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$

(vrt. Proceedings of VNIICFI, "Prospidin - a New Antitumor
Compound", iss. III, Moskova, 1973, s. 61-64).

25

Tämän ryhmän yhdisteistä yhdisteillä 1a, 1b ja 1c
on huomattavaa kasvainten vastaista aktiivisuutta. Yhdis-
teet 1b ja 1c ovat kuitenkin osoittautuneet pysymättömiksi,
ja tästä syystä lääkekäyttöön on suositeltu yhdistettä
1a, 3,12-diatsa-6,9-diatsaniumdispiro/5,2,5,2/heksadekaa-
30 ni-3,12-bis(3-kloori-2-hydroksipropyli)dikloridia, josta
käytetään nimitystä prospidiini (prospidiini on rekisteröi-
ty merkillä NSC-166100 laitoksessa US National Cancer
Institute).

35 Prospidiinia käytetään nykyisin kurkunpääsyövän ja
joidenkin muiden pahanlaatuisten kasvainten käsittelyyn.

Prospidiini ei kuitenkaan vaikuta käsiteltäessä he-
matoplastisen systeemin pahanlaatuista syöpää sairastavaa
potilasta.

Prospidiinia valmistetaan dispirotripiperatsiniumdikloridin ja glyseroliepikloorihydriinin välisellä reaktiolla vesipitoisessa väliaineessa (vrt. Proceedings of VNIChFI "Prospidin - New Antitumor Compound", iss. III, Moskova, 1973, s. 14-17).

Pahanlaatuisia kasvaimia käsitellään nykyisin monilla erilaisilla lääkeaineilla, joiden aktiivisuus perustuu erilaisiin kemiallisiin yhdisteisiin.

Tällaisista kemiallisista yhdisteistä voidaan esimerkkeinä mainita:

- alkyloivat yhdisteet, jotka sisältävät 2-kloorietyyliamiiniryhmiä (valmisteita: Ambikiini, Melfolan, Syklofosfamidi, Leukeran jne.) (2), sivut 89-90;

- etyleeni-imiiniryhmät (valmisteita: TioTEF ja sen analogit) (2), sivu 89;

- metaanisulfonihapporyhmät (valmisteita: Mileran jne.) (2), sivu 90;

- nitrosoalkyyliurea-johdannaiset (valmisteita: CCNU, BCNU, metyylinitrosourea jne.) (1), sivut 65-84; (2), sivu 97;

- nukleiinihappojen ja proteiinien aineenvaihdunnan antimetaboliitit (2), sivut 90-92;

- pyrimidiiniemästen analogit (valmisteita: 5-fluorourasyyli, sytosiini, arabinosidi jne.) (1), sivut 193-271;

- puriiniemästen analogit (6-merkaptopuriini, tioguanidiini jne.) (1) sivut 384-403;

- foolihappoantagonistit (valmisteita: metotrekssaatti ja sen analogit) (1), sivut 468-483;

- antibiootit (valmisteita: adriamysiini, rubomysiini, bleomysiini, aktinomysiini D jne.) (1), sivut 593-614, 850-876, 582-592; (2), sivut 93-95;

- kasveista uutetut yhdisteet (valmisteita: kolkiisiini, vinblastiini, vinkristiini jne.) (1), sivut 670-694; (2), sivut 92-93;

- muut kasvaintenvastaisten yhdisteiden ryhmät (valmisteita: prospidiini; Proceedings of VNIChFI "Prospidin -

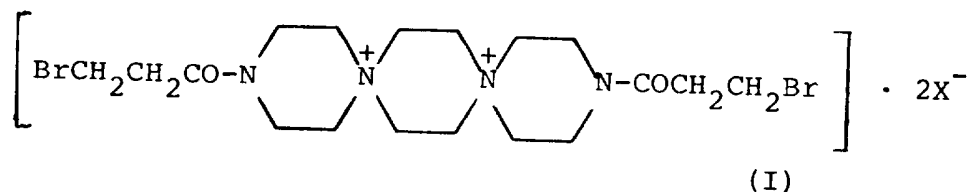
69630

New Antitumor Compound", iss. III, Moskova, 1973, sivut 6-16, prokarbotsiini) (1), sivut 829-840; (2), sivu 98.

- Käytettävissä olevilla kasvaintenvastaisilla valmisteilla (varsinkin käytettäessä niiden yhdistelmiä) saadaan huomattavaa paranemista tai täydellinen paraneminen tietynlaisten pahanlaatuisten kasvainten ollessa kyseessä (kohdun suonikalvosyöpä, Berkitt'in tuumori, lasten akuutti lymfoblastinen leukemia, ihosyöpä, kiveksen itusolukasvain jne.). Kuitenkin käytettäessä näitä kasvaintenvastaisia lääkkeitä, osoittautuu terapeuttinen vaikutus useimmissa tapauksissa vain väliaikaiseksi, ja sen saavuttamiseen tarvitaan yleensä annoksia, jotka aiheuttavat sivuvaikutuksia, kuten punasolujen muodostuksen estymistä, ruuansulatuselimistön, munuaisten jne. häiriöitä (2), (3).
- Lisäksi kasvaintenvastaisten lääkkeiden toistuvan käytön yhteydessä on havaittu tottumista käytettyyn valmisteeseen, jolloin sen vaikutus heikkenee.

- Keksinnön päämääränä oli kehittää uusi menetelmä uusien, biologisen vaikutuksen omaavien aineiden valmistamiseksi.

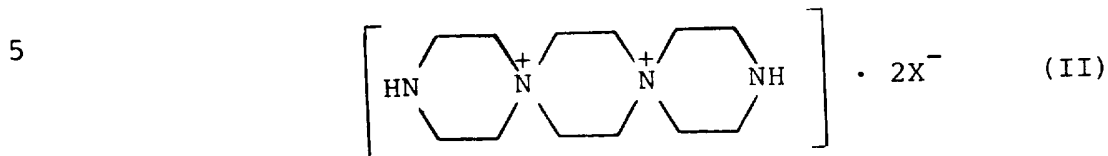
Uudet yhdisteet ovat kvaternäärisiä N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumsuoloja, joiden kaava on



- jossa X on happoanioni.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat valkeita kiteisiä jauheita, joilla ei ole selvää sulamispistettä; ne ovat veteen erilaisina määrinä liukenevia ja olennaisesti liukenemattomia orgaanisiin liuottimiin.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että kvaternäärinen N^1, N^2 -dispirotripiperatsiniumsuola, jolla on yleinen kaava



jossa X on happoanioni, saatetaan reagoimaan kaavan

10



15 mukaisen β -bromipropionihappohalogenidin kanssa liuotin-
väliaineessa ja halogeenivetyä sitovan aineen läsnäollessa,
ja tarvittaessa saatua yhdistettä käsitellään yleisen kaa-
van



20

mukaisella yhdisteellä, jossa kaavassa Me on ryhmän I tai II metalli, X on happoanioni.

Keksinnön mukaan kaavan III mukaista β -bromipropio-
nihappohalogenidia tulisi edullisesti käyttää 10-40 % yli-
25 määrin.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä voidaan liuottimenä käyttää vettä tai veden ja veden kanssa sekoittumattoman inertin orgaanisen liuottimen seosta.

30 Halogeenivedyn sitomiseen voidaan käyttää alkali- tai maa-alkalimetallien suoloja, edullisesti natriumbi-
karbonaattia tai litiumhydroksidia.

Yleisen kaavan IV mukaisena yhdisteenä käytetään edullisesti natriumbromidia tai hopeanitraattia.

35 Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yleensä lämpötilavälillä 0°C :sta huoneen lämpötilaan.

Keksinnön kohteena on myös kasvaintenvastainen lääkevalmiste, joka sisältää aktiivisena aineena N, N^3 -di(β -bro-

mipropionyyli)-N¹,N²-dispiropiperatsiniumkloridia (tai 3,12-bis(2-bromipropionyyli)-3,12-diatsa-6,9-diatsaniumdispiro[5,2,5,2]heksadekaanidikloridia) ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta.

- 5 Keksinnön mukaan aktiivista ainetta käytetään jauheena (lyofilisoituna).

 Keksinnön mukaan aktiivista ainetta on injektiovalmisteissa 2-5 %.

- Keksinnön mukaan farmaseuttisesti hyväksyttävänä
10 kantaja-aineena tai väliaineena on isotoninen natriumkloridiliuos tislatussa vedessä tai 5-20-%:inen glukoosiliuos.

 Seuraavassa kuvataan keksintöä yksityiskohtaisesti.

- On havaittu, että yleisen kaavan I mukaisilla kvaternäärisillä N,N³-di(β -bromipropionyyli)-N¹,N²-dispirotri-
15 piperatsiniumsuoloilla on biologista aktiviteettia ja että niitä voidaan käyttää kasvaintenvastaisina aineina.

 Näiden yhdisteiden kasvaintenvastaisten ominaisuuksien ja myrkyllisyyden selville saamiseksi tutkittiin:

- 1) yhdisteiden vaikutusta siirrekasvannaisten kasvuun valkeilla, erisyntyisillä rotilla ja hiirillä;
20 2) yhdisteiden aktiviteettia samasyntyisten hiirien leukoosiin;

- 3) yhdisteiden akuuttia myrkyllisyyttä niitä annettaessa kerran ja useampia kertoja valkeille, erisyntyisille
25 standardihäkeissä oleville kahdeksan hiiren ryhmille.

- Keksinnön mukaisten yhdisteiden biologisia ominaisuuksia on tutkittu hiirillä ja rotilla suoritetuissa kokeissa. Kasvaintenvastaista aktiviteettia tutkittiin valkeilla rotilla, jotka painoivat kukin 110-130 g ja valkeilla
30 sekä samasyntyisillä että erisyntyisillä hiirillä, jotka painoivat 18-21 g, käyttäen ligatoituja kasvaimia. Käsittely aloitettiin 5-7 vuorokautta kiinteä kasvaimen siirtämisen jälkeen ja seuraavana päivänä leukoosilajien siirtämisen jälkeen. Siirteinä käytettiin seuraavia kasvain-
35 lajeja:

- 1) rotat: Jensen'in sarkooma, sarkooma 45, sarkooma M-1, sarkooma 536;

2) erisyntyiset valkeat hiiret: sarkooma 180, sarkooma AK, sarkooma 37, karsinooma HK;

3) samasyntyiset hiiret: leukemia La, leukemia L1210 ja P-388.

5 Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X on Cl^- (yhdiste 1) ja Br^- (yhdiste 2), ovat helppoliukoisia natriumkloridin isotoniseen liuokseen ja niitä voidaan antaa lääkkeeksi intraperitoneaalisesti. Yhdisteiden annostus on laskettu mg:oina eläimen kehonpainon kg:aa kohti.

10 Koska yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on $\text{n-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ (yhdiste 3), on niukkaliukoinen veteen, sitä on annettu suspendoituna tärkkelystahnaan ja annokset on laskettu mg:oina eläimen kehonpainon kg:aa kohti.

Tutkimuksien tulokseksi on saatu, että yhdisteillä 15 on selvää kasvaintenvastaista aktiviteettia rottien siirrekasvannaisiin. Tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 1.

Taulukosta 1 voidaan nähdä, että käytettäessä yhdisteen 1 tai 2 maksimaalista siedettävää annosta (MTD), saadaan huomattava kasvun estyminen seuraavilla: Jensen'in 20 sarkooma (98 ja 100 %), sarkooma M-1 (99 ja 95 %), sarkooma 45 (99 ja 100 %), sarkooma 536 (78 ja 74 %). Tämän annoksen olennainen alentaminen ei alenna paljoakaan yhdisteen 1 ja 2 kasvaintenvastaista aktiviteettia Jensen'in sarkoomaan. Kun rotille, joilla oli Jensen'in sarkooma, 25 annettiin yhdistettä 1 1/80 MTD-annoksesta (so. 2 mg/kg) ja yhdistettä 2 1/20 MTD-annoksesta (so. 8 mg/kg), niin havaittu kasvaimen kasvun estyminen oli edellisessä tapauksessa 69 % ja jälkimmäisessä tapauksessa 43 %.

Annettaessa keksinnön mukaisia yhdisteitä valkeille 30 erisyntyisille hiirille, joilla oli siirretty kasvain, havaittiin myös korkea kasvaintenvastainen aktiviteetti. Vastaavat tulokset nähdään jäljempänä taulukossa 2.

Kuten taulukosta 2 ilmenee, yhdisteiden 1 ja 2 MTD-annoksilla kasvainten kasvu estyi seuraavasti: sarkooma 35 180 (66 ja 52 %), sarkooma 37 (88 ja 60 %), sarkooma AK (87 ja 81 %).

Yhdisteiden aktiviteetti leukoosin suhteen on määritetty vertaamalla käsiteltyjen eläinten elinaikaa (I_t) kontrollieläinten elinaikaan. I_t on leukoosin kehittymisen estoindeksi, joka lasketaan seuraavasti:

5

$$\frac{\text{käsiteltyjen eläinten keskimääräinen elinaika}}{\text{kontrollieläinten keskimääräinen elinaika}} \times 100 - 100$$

Yhdisteillä 1 ja 2 on selvä antileukoosivaikutus. Tulokset nähdään taulukossa 3.

10

Taulukosta 3 ilmenee, että annettaessa hiirille, joihin on istutettu leukamia La, yhdistettä 1 ja 2, käsiteltyjen hiirien elinaika kasvaa kontrolliin verrattuna 3- ja 2-kertaiseksi. Lisäksi yhdisteellä 1 on leukemiaa L1210 sairastavien hiirien elinaikaa pidentävä vaikutus kertomella 1,03 ja leukemiaa P-388 sairastavien elinaikaa pidentävä vaikutus kertoimella 2 kontrolliin verrattuna.

15

Yhdistettä 3 on tutkittu antamalla rotille ja hiirille, joihin on siirretty kasvaimia, yhdistettä suun kautta. Annettaessa yhdistettä 3 MTD-annos havaitaan seuraava kasvainten kasvun estyminen: Jensen'in sarkooma (50 %), sarkooma M-1 (49 %) ja sarkooma 180 (35 %), katso taulukot 1 ja 2.

20

Keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyllisyystutkimuksissa määritettiin yhdisteiden absoluuttinen tappava annos (DL_{95}), keskimääräinen tappava annos (DL_{50}) ja MTD. Yhdisteille 1 ja 2 DL_{95} ja DL_{50} määritettiin käyttäen terveita valkeita hiiriä, jotka painoivat 18-21 g ja antaen yhdisteitä intraperitoneaalisesti kerran ja useampia kertoja (kerran vuorokaudessa 7 vrk:n ajan).

25

30

On havaittu, että yhdisteellä 1 on sitä annettaessa yksi ainoa annos intraperitoneaalisesti $DL_{50} = 1,924$ mg/kg, yhdisteellä 2 samoissa olosuhteissa $DL_{50} = 1,150$ mg/kg; vastaavasti yhdisteiden 1 ja 2 DL_{95} -arvot ovat 2,272 ja 1,250 mg/kg. Koetulokset nähdään taulukossa 4.

35

Annettaessa yhdistettä 1 useampia kertoja sen DL_{95} ja DL_{50} ovat vastaavasti 577 ja 444 mg/kg; yhdisteellä 2 vastaavat arvot ovat 340 ja 150 mg/kg. Yhdisteiden 1, 2 ja 3 MTD-annokset ovat 149, 125 ja 83 mg/kg (ks. taulukko 4).

Yhdisteiden 1, 2 ja 3 MTD-annoksia on tutkittu terapeuttisissa kokeissa antamalla niitä toistuvina annoksina eläimillä, joihin on siirretty kasvaimia (ks. taulukoita 1 ja 2).

5 Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ja tunnetun kasvaintenvastaisen yhdisteen, prospidiinin (3,12-diatsa-6,9-diatsaniumdispiro[5,2,5,2]heksadekaani-3,12-bis-(3-kloori-2-hydroksipropyli)dikloridi) vaikutusta on verrattu erityisessä koesarjassa.

10 Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on vähäisempi myrkyllisyys kuin prospidiinillä (ks. taulukko 4).

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia hiiriin siirretyn leukemian suhteen, kun sen sijaan prospidiini ei vaikuta leukemian kehittymiseen (ks. 15 taulukot 3 ja 5).

Kuten taulukosta 5 havaitaan, keksinnön mukaisilla yhdisteillä on olennaisena etuna prospidiiniin verrattuna laaja terapeuttinen vaikutusalue. Kun prospidiinin kemoterapeuttinen indeksi (Ch/T) Jensen'in sarkooman suhteen on 20 27, niin se on vastaavasti yhdisteillä 1 ja 2 60 ja 60, so. kaksinkertainen prospidiiniin verrattuna.

Edellä määritellyistä yhdisteistä on aktiivisin N,N³-di(β -bromipropionyyli)-N¹,N²-dispirotripiperatsiniumdikloridi, jota voidaan käyttää aktiivisena aineosana uudessa keksinnön mukaisessa kasvaintenvastaisessa lääkevalmisteessa. 25

Keksinnön mukaisen lääkevalmisteen farmakologista aktiviteettia verrattuna prospidiinin aktiviteettiin on tutkittu eläinkokeissa (rotta- ja hiirikokeet).

30 Keksinnön mukaisella lääkeaineella on huomattavan hyvä kasvaintenvastainen aktiviteetti sitä annettaessa paitsi intraperitoneaalisesti myös ihonalaisesti ja lihaksensisäisesti. Tulokset nähdään taulukossa 6.

Lisäksi keksinnön mukainen valmiste on tehokkaampi 35 kuin prospidiini sitä annettaessa rotille suun kautta Jensen'in sarkoomaa vastaan. Tulokset nähdään taulukossa 7.

Keksinnön mukaisella valmisteella on selvä leukoosin-vastainen vaikutus hiiriin, joihin on siirretty leukemia, kun sen sijaan prospidiinilla ei ole tällaista vaikutusta (taulukko 5).

- 5 Keksinnön mukaisella lääkeyhdisteellä on prospidiiniin verrattuna 2,5-kertainen terapeutinen vaikutusalue (vrt. taulukko 5).

Verrattaessa esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen ja prospidiinin myrkyllisyyttä, todettiin prospidiiniin myrkyllisyyden (DL_{50}) olevan kaksinkertainen, kun yhdisteitä annettiin yksi annos hiirille (paino 20-21 g), jolloin keksinnön mukaisen yhdisteen DL_{50} oli 1,924 mg/kg ja prospidiinin 1,000 mg/kg (ks. taulukko 4).

- 15 Keksinnön mukaisen yhdisteen kumulatiivinen myrkyllisyys on selvempi kuin prospidiinin kumulatiivinen myrkyllisyys (vert. taulukko 4).

On lisäksi huomioitava keksinnön mukaisen yhdisteen erityinen jakautuminen eri elimiin ja kudoksiin. Tulokset nähdään taulukoissa 8 ja 9.

- 20 Annettaessa keksinnön mukaista yhdistettä, jossa on merkkiaineena C_{14} , havaitaan veressä suurempi radioaktiivisuus kuin C_{14} -merkittyä prospidiinia annettaessa. Keksinnön mukaista yhdistettä kerääntyy kurkunpäähän, henkitorveen, keuhkoputkiin, luuytimeen, kasvaimeen ja kilpirauhaseen enemmän kuin prospidiinia. C^{14} -merkitty keksinnön mukainen yhdiste poistuu elimestä 24 tunnin kuluessa suonensisäisestä annostuksesta pääasiassa virtsan mukana, kun sen sijaan C^{14} -merkitty prospidiini pysyy elimessä kauemmin. Vastaavat luvut nähdään taulukossa 10.

- 30 Keksinnön mukainen valmiste sisältää aktiivista ainetta ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Keksinnön mukaista valmistetta voidaan käyttää sekä parenteraaliseen että ulkonaiseen lääkeantoon.

- 35 Parenteraaliseen lääkeantoon käytetään suonensisäistä, lihaksensisäistä ja intrakavitaarista injeksiota; suun kautta lääkeanto tapahtuu käyttäen tabletteja tai kapseleita.

Injektiovalmisteet koostuvat aktiivista ainetta sisältävästä liuoksesta, joka on valmistettu liuottamalla jauhemainen (lyofilisoitu) aktiivinen aineosa farmaseuttisesti hyväksyttävään väliaineeseen.

- 5 Farmaseuttisesti hyväksyttävänä väliaineena voidaan käyttää natriumkloridin liuosta tislatussa vedessä tai 5-20-%:ista glukoosiliuosta.

Aktiivisen aineen konsentraatio farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa on edullisesti 2-5 %.

- 10 Injektioliuos valmistetaan välittömästi ennen käyttöä liuottamalla steriili jauhe (lyofilisoitu jauhe) isotoniseen NaCl:n liuokseen tislatussa vedessä tai 5-20-%:iseen glukoosiliuokseen.

- 15 Tablettimuodossa oleva lääkevalmiste sisältää aktiivista ainetta ja kiinteää täyteainetta.

Sopivia kantaja-aineita tabletteihin ovat sakkaroosi, laktoosi, natriumkloridi, tärkkelys, talkki.

Tabletin muodossa oleva farmaseuttinen koostumus sisältää aktiivista ainetta 200-500 mg.

- 20 Ulkoiseen käyttöön lääkeaine valmistetaan voiteen muotoon.

Voiteen muodossa oleva valmiste sisältää aktiivista ainetta ja farmaseuttisesti hyväksyttävää voidepohjaa.

- 25 Farmaseuttisesti hyväksyttävä voidepohja voi sisältää vaseliinia, lanoliinia ja kasviöljyä.

Voide sisältää edullisesti aktiivista ainetta 1-40 % farmaseuttisesti hyväksyttävässä voidepohjassa.

- 30 Keksinnön mukaisia lääkevalmisteita on tutkittu antamalla niitä kahdessa sairaalassa potilaille, joilla oli erilaisia kasvaimia; kokeet osoittivat yhdisteiden myrkyllisyyden olevan alhainen.

- 35 Lisäksi havaittiin, että annettaessa keksinnön mukaista valmistetta suonensisäisesti 500-600 mg vuorokaudessa (20 vrk:n ajan yhteensä aina 10 g:aan asti) potilaat sietivät sitä hyvin.

Keksinnön mukaisen valmisteen teho on myös osoitettu tautunut hyväksi akuutin leukoosin tapauksessa. Kokeet

suoritettiin 54 potilaalla, joista 20:llä oli pahanlaatui-
nen verisairaus. Kaikkien potilaiden kliininen tila ennen
hoidon alkua keksinnön mukaisella valmisteella ja hoidon
jälkeen todettiin (yleiskunto, suurentuneet imusolmukkeet,
5 maksa ja perna). Potilaiden veri, luuydin, virtsa analysoi-
ttiin, veren biokemialliset ominaisuudet määritettiin ja
potilaalle suoritettiin elektrokardiografinen tutkimus
(EKG). On todettu, että annettaessa suonensisäisesti kek-
sinnön mukaista valmistetta 100 - 1 000 mg, saadaan posi-
10 tiivinen vaikutus 45 %:lla potilaista; akuuttia imukudos-
leukemiaa tai myeloleukemiaa sairastavilla potilailla saa-
tiin 20 %:lla potilaista täydellinen kliinishematologinen
paraneminen.

Keksinnön mukaisia uusia kvaternäärisiä N,N^3 -di-
15 (β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumsuoloja
voidaan valmistaa kahdella tavalla.

Ensimmäisessä menetelmävaihtoehdossa keksinnön mu-
kaisten yhdisteiden valmistamiseksi käytetään lähtöainei-
na edellä esitetyn yleisen kaavan II mukaisia kvaternää-
20 risiä N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumsuoloja, jotka saate-
taan reagoimaan edellä esitetyn kaavan III mukaisen happo-
halogenidin kanssa liuotinväliaineessa halogeenivetyä si-
tovan aineen läsnäollessa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyt kaavojen
25 II ja III mukaiset yhdisteet ovat kirjallisuudesta tunnet-
tuja, ja niitä valmistetaan tavanomaisin menetelmin (vrt.
Proceedings of VNIChFI "Prospidin" - New Antitumor
Compound", iss. III, Moskova, 1973, s. 14-15).

β -bromipropionihapon halogenidina käytetään edulli-
30 sesti bromipropionihappokloridia.

Yleisen kaavan III mukaista yhdistettä käytetään
10-40 %:n ylimääränä, edullisesti 15-20 %:n ylimääränä.

Liuottimena voi olla vesi tai veden ja veden kanssa
sekoittumattoman orgaanisen liuottimen seos.

35 Inertti orgaaninen veden kanssa sekoittumaton liuo-
tin voi olla eetteri, petrolieetteri, halogenoitu hiilive-
ty, kuten kloroformi, aromaattinen hiilivety, kuten bentsee-
ni.

Halogeenivetyä sitovana aineena voidaan käyttää alkali- ja maa-alkalimetallisuoloja.

Halogeenivetyä sitovana aineena on edullisesti natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti tai litiumhydroksidi.

Asylointi suoritetaan lämpötila-alueella 0°C :sta huoneen lämpötilaan.

Reaktion päätyttyä veteen helppoliukoinen tuote, esimerkiksi N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdikloridi voidaan erottaa reaktioseoksesta saostamalla jäädytetyllä alemmalla alkoholilla, kuten metanolilla.

Toisessa menetelmävaihtoehdossa yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi käytetään lähtöaineena ensimmäisessä menetelmävaihtoehdossa valmistettua tuotetta, jota käsitellään yhdisteellä, jolla on yleinen kaava

MeX

(IV)

jossa Me on ryhmän I tai II metalli, X on happoanioni.

Siten valmistettaessa N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdibromidia tai -dinitraattia lähtöaineena käytetään edellä menetelmävaihtoehdon I mukaisesti valmistettua N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdikloridia.

Kaavan IV mukaisena yhdisteenä käytetään ryhmään I tai II kuuluvan metallin suolaa, kuten natriumbromidia tai hopeanitraattia.

Edellä kuvattu reaktio suoritetaan vesipitoisessa väliaineessa huoneen lämpötilassa.

Reaktion päätyttyä halutut tuotteet eristetään ja puhdistetaan tavanomaisin menetelmin.

Keksinnön ymmärtämiseksi esitetään seuraavassa erityisiä esimerkkejä, jotka valaisevat keksinnön mukaista menetelmää kvaternääristen N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumsuolojen valmistamiseksi.

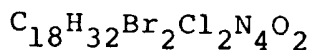
69630

Esimerkki 1

N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdikloridin valmistus

Seokseen, jossa oli 3 g N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdikloridia, 1,5 g litiumhydroksidia, 1 ml vettä ja 10 ml eetteriä, lisättiin voimakkaasti sekoittaen 5,2 g β -bromipropionihappokloridia 5 ml:ssa eetteriä 5-10°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 15°C:ssa kaksi tuntia. Sakka suodatettiin, liuotettiin 10 ml:aan vettä, ja saatu vesiliuos kaadettiin 100 ml:aan metanolia. Saatu seos jäädytettiin 0°C:seen, sakka suodatettiin, pestiin alkoholilla ja kuivatettiin, jolloin saatiin 2 g N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispiropiperatsiniumdikloridia valkeana kiteisenä aineena, jolla ei ole selvää sulamispistettä, ja joka liukenee hyvin veteen ja on olennaisesti liukenematon orgaanisiin liuottimiin.

Saatu, %: C 37,8 H 5,78 N 9,85 Cl⁻ 12,21



Laskettu, %: C 38,10 H 5,65 N 9,89 Cl⁻ 12,53.

Esimerkki 2

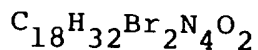
N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdibromidin valmistus

Menetelmä 1:

Suspensioon, joka sisälsi 15 g N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdibromidia 40 ml:ssa vettä, lisättiin voimakkaasti sekoittaen natriumbikarbonaatin (7,5 g) liuos 40 ml:ssa vettä ja sitten 8 ml β -bromipropionihappokloridia. Reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja alkoholilla ja kuivatettiin.

Saatiin 20 g N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdibromidia. Yhdisteellä ei ole selvää sulamispistettä, se on kohtalaisesti veteen liukeneva, olennaisesti liukenematon alkoholeihin ja muihin orgaanisiin liuottimiin.

Saatu, %: C 33,21 H 4,94 N 8,81 Br 48,78



Laskettu. %: C 32,95 H 4,92 N 8,54 Br 48,71.

Menetelmä 2:

Liuokseen, joka sisälsi 0,6 g esimerkissä 1 valmistettua N,N^3 -di(β -bromipropionyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdikloridia 3 ml:ssa vettä, lisättiin 0,25 g natriumbromidia 5 ml:ssa vettä. Saatu sakka suodatettiin, pestiin kylmällä vedellä ja metanolilla ja kuivattiin.

Saatiin 0,45 g N,N^3 -di(β -bromipropionyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdibromidia, joka oli täysin identtinen edellä menetelmässä 1 valmistetun yhdisteen kanssa.

10 Esimerkki 3

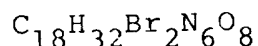
N,N^3 -di(β -bromipropionyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdinitraatin valmistus

Menetelmä 1:

Liuokseen, jossa oli 3,5 g N^2,N^2 -dispirotripiperatsiniumdinitraattia 15 ml:ssa vettä lisättiin 0-5°C:ssa samanaikaisesti 2,0 ml β -bromipropionihappokloridia ja 0,48 g litiumhydroksidia 6 ml:ssa vettä; reaktioseoksen jatkokäsittely suoritettiin samoin kuin esimerkissä 1. Saatu sakka suodatettiin, pestiin kylmällä vedellä ja metanolilla ja 20 kuivattiin.

Saatiin 3,9 g N,N^3 -di(β -bromipropionyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdinitraattia. Tuotteelle ei ole selvää sulamispistettä, se on jossain määrin veteen liukeneva ja olennaisesti liukenematon orgaanisiin liuottimiin.

25 Saatu, %: Br 25,91



Laskettu, %: Br 25,77.

Menetelmä 2:

Liuokseen, jossa oli 0,6 g esimerkissä 1 valmistettua N,N^3 -di(β -bromipropionyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdikloridia 6 ml:ssa vettä, lisättiin 0,34 g hopeanitraattia liuotettuna 4 ml:aan vettä. Hopeakloridisakka suodatettiin nopeasti pois, ja suodokseen lisättiin samansuuruinen määrä metanolia. Dinitraattisakka suodatettiin, 35 pestiin kylmällä vedellä ja metanolilla ja kuivattiin.

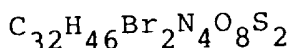
Saatiin 0,41 g N,N^3 -di(β -bromipropionyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdinitraattia, joka oli identtinen menetelmässä 1 valmistetun tuotteen kanssa.

Esimerkki 4

N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdi(p-tolueenisulfonaatin) valmistus

- Suspensioon, joka sisälsi 5,68 g N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdi(p-tolueenisulfonaattia) 10 ml:ssa vettä, lisättiin voimakkaasti sekoittaen 5-10°C:ssa samanaikaisesti annoksittain (sellaisella nopeudella, ettei lämpötila kohonnut yli edellä mainitun tason) litiumhydroksidin (1 g) liuos 5 ml:ssa vettä ja 4,3 g β -bromipropionihappokloridia.
- Reaktiososta sekoitettiin 15-18°C:ssa 2,5 tuntia. Sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja alkoholilla ja kuivattiin.
- Saatiin 4,2 g N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdi(p-tolueenisulfonaattia) valkeana kiteisenä aineena, jolla ei ole selvää sulamispistettä, ja joka on niukkaliukoinen veteen ja olennaisesti liukenematon orgaanisiin liuottimiin.

Saatu, %: Br 19,19 19,05



Laskettu, %: Br 19,10.

- Samankaltaisella menetelmällä kuin esimerkissä 4, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniundijodidista ja β -bromipropionihappokloridista 3,7 g N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdijodidia valkeina kiteinä, joilla ei ollut selvää sulamispistettä, jotka liukenivat jossain määrin veteen ja olivat olennaisesti liukenemattomia orgaanisiin liuottimiin;

- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdibentseenisulfonaatista ja β -bromipropionihappokloridista 4,5 g N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdibentseenisulfonaattia valkeina kiteinä, joilla ei ollut selvää sulamispistettä, jotka olivat niukkaliukoisia veteen ja olennaisesti liukenemattomia orgaanisiin liuottimiin;

- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdimetyylisulfonaatista ja β -bromipropionihappokloridista 3,9 g N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -dispirotripiperatsiniumdimetyylisulfonaattia valkeina kiteinä, joilla ei ollut selvää sulamispis-

69630

tettä, jotka olivat jossain määrin liukenevia veteen ja olennaisesti liukenemattomia orgaanisiin liuottimiin;

N^1, N^2 -dispirotripiperatsiniumdibentsoaatista ja β -bromipropionihappokloridista 4,5 g N, N^3 -di(β -bromipropio-
5 nyyli)- N^1, N^2 -dispirotripiperatsiniumdibentsoaattia valkeina kiteinä, jotka olivat olennaisesti liukenemattomia veteen ja orgaanisiin liuottimiin.

Taulukko 1

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus rottien

10 siirrekasvaimien kasvuun

Kasvain Yhdiste 1

		Annos, mg/kg (intraperi- toneaalises- ti)	Injek- tioiden lukum.	I_t , %	Eläimen kehonpai- non muutos, g	
					Koe	Kontrolli
15	1	2	3	4	5	6
	Jensen'in	160 ^x	7	+98	-12	+25
	sarkooma	125	7	+89	+4	-16
		90	7	+86	+6	-16
		40	5	+85	+20	+17
20		20	7	+98	+30	+25
		10	7	+93	+4	+25
		6	6	+80	+10	+5
		4	6	+81	0	+5
		2	6	+69	-1	+5
25		1	7	0	-2	
	Sarkooma	125 ^x	5	+99	-3	+3
	45	80	5	+99	-9	-12
		50	7	+61	-8	-12
		20	7	0	-12	-12
30	Sarkooma	140 ^x	6	+78	-32	+13
	536	70	6	+55	-22	+13
		50	7	+45	-15	-14
	Sarkooma	111 ^x	5	+99	+4	+14
	M-1	90	5	+96	+7	+8

35 ^x Maksimi siedettävä annos (MTD)

^{xx} Suoritettu yksi koe

I_t , % - kasvaimen kasvun estymiskerroin

Yhdiste 2					
	Annos mg/kg (intraperito- neaalisesti)	Injektoiden lukumäärä	I _t , %	Eläimen kehonpainon muutos, g	
				Koe	Kontrolli
5	7	8	9	10	11
	149 ^x	5	+100	-30	+3
	86	4	+99	+1	+3
	88	5	+99	+1	-2
10	39	5	+99	+14	+3
	21	44	+90	+34	+3
	8	7	+43	+21	-12
	4,2	7	+35	+6	-12
	2,1	7	+46	+5	-12
15					
	95 ^x	6	+100	-6	-19
	83	7	+96	+6	-4
	44	7	+96	+4	-4
	20	7	+66	-12	-4
20	133 ^x	5	+74	-14	-4
	81	6	+52	-15	-4
	95 ^x	6	+97	+8	+21

69630

Yhdiste 3					
	Annos, mg/kg (suun kautta)	Annosten lukumäärä	I_t , %	Eläimen kehonpainon muutos, g	
				Koe	Kontrolli
5	12	13	14	15	16
	83 ^x	7	+50	-7	+3
10				ei tutkittu	
15				ei tutkittu	
20				ei tutkittu	
	85 ^x	6	+49	+1	-3

Taulukko 2

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus hiirien
siirrekasvaimien kasvuun

Kasvain	Yhdiste 1		Injek- tioiden lukum.	I_t , %	Eläimen kehonpai- non muutos, g	
	Annos, mg/kg (intraperi- toneaalises- ti)				Koe	Kontrolli
.	2	3	4	5	6	
10	Sarkooma	262 ^x	6	+66	-6	-2
	180	75	6	+74	-4	-5
		25	6	+42		
	Sarkooma	277 ^x	6	+88	-4	-3
15	37	150	5	+53		
		75	7	+74	-2	-2
	Sarkooma	250 ^x	6	+87	-3	-3
	AK	200	5	+64		
		125	6	+62	-1	-3
20		75	8	+81	-3	-3
	Karsinooma	250 ^x	6	+86	-4	-2
	HK	125	6	+42	-3	-2

^x maksimi siedettävä annos (MTD)

25 ^{xx}suoritettu yksi koe

I_t , % - kasvaimen kasvun estymiskerroin

Taulukko 3

Hiirien elinaika niihin siirretyn leukemia L1210:n, La:n ja P-388:n ja yhdisteillä 1 ja 2 suoritettun käsittelyn jälkeen MTD-annoksina, kun vertailuna on käytetty prospidiiniä

Valmiste	L1210		La		P-388	
	vrk	I _t , %	vrk	I _t , %	vrk	I _t , %
Yhdiste 1	10,6 ± 2	38	21,2 ± 0,1	218	19,7 ± 0,2	103
Yhdiste 2	ei tutkittu		11,2 ± 0,4	69	ei tutkittu	
Prospidiini	8,1 ± 0,1	0	6,6 ± 0	0	14,8 ± 0,3	50
Kontrolli	7,7 ± 0		6,7 ± 0		9,7 ± 0	

20

Taulukko 4

Yhdisteiden 1, 2 ja 3 ja prospidiinin myrkyllisyyksien vertailut (intraperitoneaalinen injektio hiirille)

Yhdiste	Kerta-annos		Useampi annos		I _k ^x
	DL ₉₅	DL ₅₀ mg/kg	DL ₉₅	DL ₅₀ mg/kg	
Yhdiste 1	2 272	1 924	577	444	82
Yhdiste 2	1 250	1 150	340	150	125
Yhdiste 3	-	-	-	-	83 ^{xx}
Prospidiini	1 200	1 000	250	-	58

^xI_k - kumuloituva myrkyllisyysindeksi ^{xx} annostus suun kautta

69630

Taulukko 5

Yhdisteiden 1 ja 2 kasvaintenvastainen vaikutus prospidiinin vaikutukseen verrattuna

Yhdiste	Rotta				Hiiri				Ch/T ^{xx}
	Jensen'in sarkooma	Sarkoo- ma 45	Sarkoo- ma M-1	Sarkoo- ma 536	Sarkoo- ma 180	Leuke- mia LA	Leuke- mia L1210	Leuke- mia P-388	
Yhdiste 1	++++	++++	++++	++	++	218 ^x	38 ^x	103 ^{-x}	60
Yhdiste 2	++++	++++	++++	++	+	69 ^x	-	-	50
Prospidiini	++++	+++	++++	++	++	0 ^x	0 ^x	50 ^x	27

Huom.: +++ kasvaimen kasvun estyminen 95-100 %

+++

80-95 %

++

60-80 %

+

30-60 %

0 ei vaikutusta

^xKasvaimen kasvunestymiskerroin ^{xx}Ch/T - kemoterapeuttinen kerroin (maksimi siedettävän annoksen (MTD) ja minimi tehokkaan annoksen (ED) suhde)

Taulukko 6

Yhdisteen 1 vaikutus ihonalaisesti ja lihaksensisäisesti annettuna siirrettyyn Jensen'in sarkooman kasvuun

Antamistapa	Yhdisteen 1 annos, mg/kg	Injektioiden lukumäärä	I _t , %	Eläinten kehonpainon muutos, g
				Koe Kontrolli
Ihonalaisesti	68,6	5	+86	-6 -14
Lihaksensisäisesti	55,5	6	+78	-11 -2

Taulukko 7

Vertailukokeiden tulokset yhdisteen 1 ja prospidiinin vaikutuksesta Jensen'in sarkooman kasvuun rotilla, kun yhdisteitä annettiin suun kautta

Valmista	Valmisteen annos, mg/kg	Injektioiden lukumäärä	I _t , %	Eläinten kehonpainon muutos, g
				Koe Kontrolli
Yhdiste 1	142	7	+55	-15 -4
Prospidiini	145	7	+30	-9 -4

69630

Taulukko 8

Yhdisteen 1-C¹⁴^x jakautuminen rotan (jolla sarkooma M-1) elimiin ja kudoksiin suonensisäisen injektion jälkeen

		15 min	30 min	60 min	24 tuntia
5	Elin				
	Kurkunpää	4,15 ^{xx}	3,43 ^{xx}	2,0 ^{xx}	0,58 ^{xx}
	Munuaiset	10,4	5,4	2,6	0,53
	Keuhkoputket	3,4	2,83	1,7	0,24
	Henkitorvi	7,29	4,62	4,64	0,6
10	Aivolisäke	6,3	6,67	5,13	4,12
	Kilpirauhanen	3,5	2,73	1,43	0,48
	Luuydin	3,84	6,67	3,78	0,76
	Kateenkorva	1,67	0,71	0,54	0,2
	Kasvain	1,76	0,91	0,57	0,26
15	Veri	1,43	0,91	0,47	0,05
	Maksa	0,94	0,69	0,76	0,32
	Perna	0,66	0,33	0,32	0,11
	Keuhkot	0,95	0,71	0,86	0,26
	Imusolmukkeet	0,69	0,11	0,69	0,2

20

^x Yhdisteessä 1 merkkiatomi on molekyylin dispirotripiper-atsiniumosassa

^{xx} Kokonaiskertymistä osoittava kerroin

Taulukko 9

Prospidiini- C^{14} :n jakautuminen rotan (jolla on sar-
kooma M-1) elimiin ja kudoksiin suonensisäisen injektion
jälkeen

		15 min	30 min	60 min	24 tuntia
5	Elin				
	Kurkunpää	0,42 ^{xx}	0,32 ^{xx}	0,14 ^{xx}	0,05 ^{xx}
	Munuaiset	3,43	0,67	0,56	0,15
	Keuhkoputket	2,16	0,82	0,5	0,25
	Henkitorvi	0,38	0,21	0,1	0,07
10	Aivolisäke	2,4	1,65	1,47	0,55
	Kilpirauhanen	1,2	1,06	0,75	0,22
	Luuydin	0,8	0,6	0,52	0,18
	Kateenkorva	0,16	0,06	0,05	0,02
	Kasvain	0,65	0,37	0,3	0,07
15	Veri	0,4	0,1	0,07	0,01
	Maksa	1,43	0,75	0,67	0,13
	Perna	0,43	0,21	0,11	0,06
	Keuhkot	1,54	0,45	0,2	0,06
	Imusolmukkeet	0,57	0,48	0,14	0,04

20

^x Prospidiinissa on merkkiatomi molekyylä dispirotripiper-
atsiniumosassa

^{xx}Erilaista kertymistä osoittavat kertoimet

25

Taulukko 10

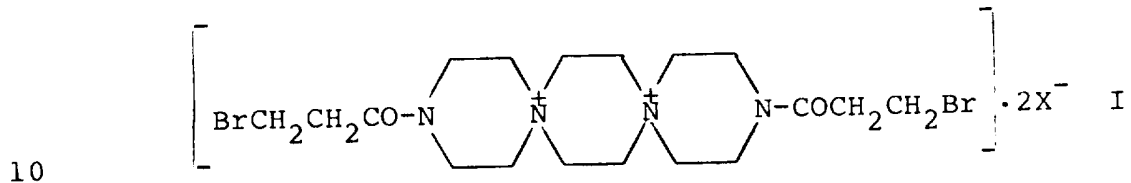
Radioaktiivisuuden poistuminen rotan elimistä 24
tuntia suonensisäisen yhdisteen $l-C^{14}$ ja Prospidiini- C^{14} :n
antamisen jälkeen

	Valmiste	Virta	Uloste	Yhteensä
30	Yhdiste 1	98,3 % ^x	1,6 % ^x	99,9 %
	Prospidiini	68,0	7,0	75,0

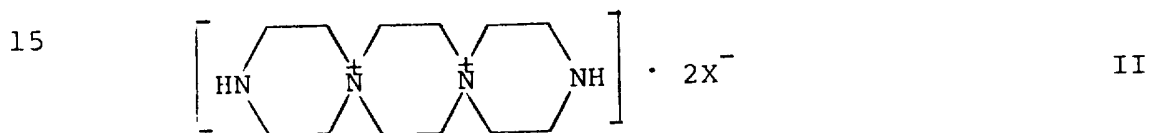
^x80,7 % on poistunut kolmessa tunnissa.

Patenttivaatimus

Menetelmä N,N^3 -di(β -bromipropionyyli)- N^1,N^2 -di-spirotripiperatsiniumin kvaternääristen suolojen valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia aineita leukoosia ja kasvaimia vastaan ja joiden kaava on I



jossa X on hapon anioni, t u n n e t t u siitä, että di-spirotripiperatsiniumin kvaternäärinen suola, jonka kaava on II



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoidaan β -bromipropionihappohalogenidin kanssa, jonka kaava on III



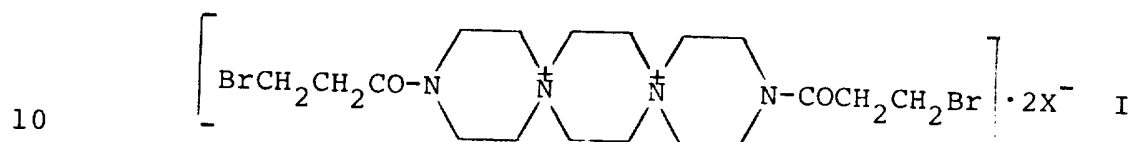
liuottimessa halogeenivedyn akseptorin läsnäollessa, ja että näin saatua tuotetta haluttaessa käsitellään yhdisteellä, jonka kaava on IV



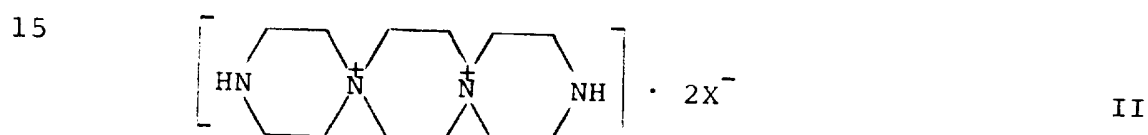
30 jossa Me on alkuaineiden jaksollisen järjestelmän ryhmään I tai II kuuluva metalli ja X tarkoittaa samaa kuin edellä.

Patentkrav

Förfarande för framställning av kvaternära salter
 av N,N³-di(β -brompropionyl)-N¹,N²-dispirotripiperazinium,
 5 vilka är användbara medel mot leukos och tumörer och vil-
 ka har formeln I



vari X är en anjon av en syra, k ä n n e t e c k n a t
 därav, att ett kvaternärt salt av dispirotripiperazinium
 med formeln II



vari X har ovan angiven betydelse, omsätts med en β -brom-
 20 propionsyrahalogenid med formeln III



i ett lösningsmedel i närvaro av en acceptor för halogen-
 25 väte, och att, om så önskas, den sålunda erhållna produkten
 behandlas med en förening med formeln IV



30 vari Me är en metall tillhörande gruppen I eller II i
 grundämnenas periodiska system och X har ovan angiven
 betydelse.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer