


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation³ : C07F 9/22, 9/24; A61K 31/66	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 84/ 00368 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Februar 1984 (02.02.84)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE83/00122 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Juli 1983 (06.07.83) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 32 25 227.7 (32) Prioritätsdatum: 6. Juli 1982 (06.07.82) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstrasse 10, D-3400 Göttingen, (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : EIBL, Hansjörg [DE/DE]; Steinweg 51, D-3406 Bovenden (DE). (74) Anwalt: WEICKMANN, FINCKE, WEICKMANN, HUBER, LISKA, PRECHTEL; Möhlstrasse 22, D-8000 München 86, (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: DERIVATIVES OF N,N-BIS(2-CHLOROETHYL)-PHOSPHORIC ACID AMIDE (54) Bezeichnung: DERIVATE DES N.N-BIS(2-CHLOR-ÄTHYL)-PHOSPHORSÄUREAMIDS (57) Abstract <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1 - \text{X} - \text{P} - \text{N} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl} \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl} \end{cases} \quad (\text{I}) \\ \\ \text{Y} \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$ </div> <p>Derivatives of N,N-bis-(2-chloroethyl)-phosphoric acid amide having the general formula (I), wherein the symbols X and Y, being identical or different, represent oxygen or a NR³ group, and wherein the symbols R¹ and R² have a different or identical meaning, the symbol R¹ representing CH₂(OR⁴)-CH₂-CH₂-, CH₂(OR⁴)-CH(CH₃)-CH₂- or CH₂(OR⁴)-CH(OR⁵)-CH₂-rest, the symbol R¹ representing also hydrogen when the symbol X represents a group NR³ and the symbol R² of the formula designates one of the meanings of the symbol R¹ or one of the rests ethyl, propyl, allyl, propenyl, chloroethyl, methyl or benzyl, the preceding symbol R³ representing hydrogen, methyl, ethyl, propyl or allyl and the preceding symbols R⁴ and R⁵, having an identical or different meaning, designate and alkyl rest R or an acyl rest -COR, wherein R represents a saturated or unsaturated straight or branched chain alkyl group with 1 to 25 atoms of carbon or an aralkyl group with 1 to 25 atoms of carbon in the alkyl portion, and one of the rests representing as well a hydrogen atom. The invention also relates to methods for the preparation of such compounds. The compounds of the invention have a particularly efficient antitumoral activity comparable to the known activity of cyclophosphamide compounds.</p> (57) Zusammenfassung <p>Derivate des N.N-Bis-(2-chlor-äthyl)-phosphorsäureamids der allgemeinen Formel I, worin X und Y gleich oder verschieden sind und Sauerstoff oder NR³ bedeuten, R¹ und R² gleich oder verschieden sind und R¹ den Rest CH₂(OR⁴)-CH₂-CH₂-, CH₂(OR⁴)-CH(CH₃)-CH₂- oder CH₂(OR⁴)-CH(OR⁵)-CH₂- bedeutet, und wenn X eine NR³-Gruppe ist, auch Wasserstoff sein kann, R² eine der Bedeutungen von R¹ besitzt oder Äthyl, Propyl, Allyl, Propenyl, Chloräthyl, Methyl oder Benzyl ist, R³ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl oder Allyl, und worin die Reste R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und einen Alkylrest R oder einen Acylrest -COR darstellen, wobei R eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Aralkylrest mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette, und einer der Reste auch ein Wasserstoffatom sein kann, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen eine ausgeprägte, mit der Wirkung von Cyclophosphamid vergleichbare Antitumor-Wirkung.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

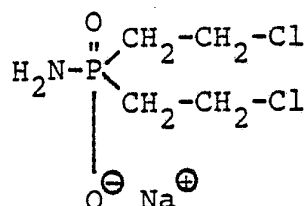
AT	Österreich	LI	Liechtenstein
AU	Australien	LK	Sri Lanka
BE	Belgien	LU	Luxemburg
BR	Brasilien	MC	Monaco
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MG	Madagaskar
CG	Kongo	MR	Mauritanien
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SE	Schweden
FR	Frankreich	SN	Senegal
GA	Gabun	SU	Soviet Union
GB	Vereinigtes Königreich	TD	Tschad
HU	Ungarn	TG	Togo
JP	Japan	US	Vereinigte Staaten von Amerika
KP	Demokratische Volksrepublik Korea		

- 1 -

Derivate des N.N-Bis(2-chlor-äthyl)-phosphorsäureamids

Die Erfindung betrifft neue Derivate des N.N-Bis-(2-chlor-äthyl)-phosphorsäureamids, die insbesondere eine ausgeprägte Antitumor-Wirkung besitzen.

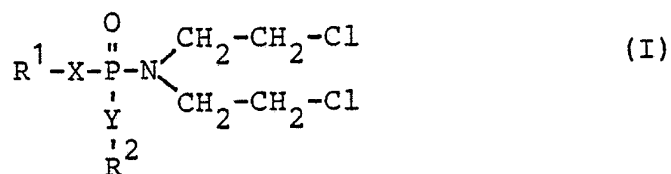
Das Cyclophosphamid ist ein bewährtes Cytostatikum, welches unter verschiedenen Bezeichnungen im Handel erhältlich ist. Die cancerotoxische Selektivität der N-2-Chlor-äthylamido-oxaza-phosphorine, wie Cyclophosphamid (H. Arnold und F. Bourseaux, Angew. Chemie 70 (1958), 539) ist eng an die spezielle Ringstruktur des Oxaza-phosphorin-Ringes mit einer Propanolamin-phosphorsäureester-Gruppierung gebunden. Es liegt hier das Prinzip einer Transport-Wirkform vor. Die Transportform der Cyclophosphamide ist inaktiv, ihre Aktivierung muß in der Leber erfolgen. Als Wirkform der Cyclophosphamide wird das Phosphorsäurediamid der Formel



angenommen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, die Aktivierung in der Leber zu umgehen und allgemeine Aktivierungsprinzipien auszunutzen, wie beispielsweise geringe pH-Differenzen zwischen Normal- und Tumorzellen. Diese Aufgabe wird mit der vorliegenden Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung sind Derivate des N.N-Bis-(2-chlor-äthyl)-phosphorsäureamids der allgemeinen Formel I



- 2 -

worin X und Y gleich oder verschieden sind und O oder NR^3 bedeuten, R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und R^1 den Rest $\text{CH}_2(\text{OR}^4)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_2(\text{OR}^4)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$ und insbesondere den Rest $\text{CH}_2(\text{OR}^4)\text{-CH}(\text{OR}^5)\text{-CH}_2\text{-}$ bedeutet, und, wenn X eine NR^3 -Gruppe ist, auch Wasserstoff sein kann, R^2 eine der Bedeutungen von R^1 besitzt und vorzugsweise Äthyl, Propyl, Allyl, Propenyl, Chloräthyl und insbesondere Benzyl und in erster Linie Methyl ist, R^3 Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl oder Allyl ist, und worin die Reste R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und einen Alkylrest R oder einen Acylrest -COR darstellen, wobei R eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Aralkylrest mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette bedeutet, und einer der Reste auch ein Wasserstoffatom sein kann.

Ein Alkylrest R kann verzweigt oder vorzugsweise unverzweigt sein. Als Alkylrest kann R auch substituiert sein und besitzt in einem der Reste R^4 oder R^5 vorzugsweise 1 bis 7, insbesondere 1 bis 3 Kohlenstoffatome, und im anderen Rest R^4 oder R^5 16 bis 20 Kohlenstoffatome. Ein substituiertes Alkylrest R ist vorzugsweise nur in einem der Reste R^4 oder R^5 enthalten. Substituenten im Alkylrest R sind zum Beispiel Hydroxy, Halogen, Mesyloxy, Alkoxy, Alkenyloxy oder Alkinyloxy mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Dihydroxypropyloxy.

Eine Acylgruppe -COR leitet sich insbesondere von einer natürlichen Fettsäure, wie zum Beispiel Behen-, Laurin-, Stearin-, Palmitin-, Myristin-, Caprin- oder Arachinsäure ab.

In einer Aralkylgruppe R ist der Arylrest vorzugsweise ein gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 7, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenylrest und die Alkylgruppe besitzt vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome. Sie ist zum Beispiel Phenäthyl und insbesondere Benzyl.



- 3 -

Die untereinander verschiedenen Reste R^4 und R^5 können sich auch nur in ihrer sterischen Konfiguration oder nur durch den Gehalt unterschiedlicher Isotopen, wie zum Beispiel Deuterium, Tritium, C_{14} unterscheiden; vorzugsweise leiten sich die Glyceridreste, insbesondere der Rest $-CH_2(OR^4)-CH(OR^5)-CH_2-$, von den reinen stereoisomeren D- oder L-Formen ab, insbesondere von den biologisch aktiven stereoisomeren Formen.

Ein Glyceridrest R^1 oder R^2 leitet sich zum Beispiel ab von den Glycerinderivaten der Formel I der deutschen Patentanmeldung P 31 30 867, und insbesondere von den Äther-lecithinen der Formel I der DE-OS 26 19 686, von den Glycerinderivaten der Formeln II, III oder IV der deutschen Patentanmeldung der gleichen Anmelderin "Neue D-Mannitderivate als Ausgangsprodukte zur Synthese von Phospholipiden" vom gleichen Anmeldetag, wobei die Reste R^1 und R^2 in diesen Anmeldungen den Resten R^4 und R^5 im Glyceridrest entsprechen.

Besonders bevorzugt ist die Verbindung der Formel I, in der R^1 3-Octadecyloxy-2-methoxy-propyl bedeutet, R^2 Methyl, X die NH-Gruppe und Y Sauerstoff.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine sehr gute Antitumor-Wirksamkeit besitzen, die mit der von Cyclophosphamiden vergleichbar ist und diese, insbesondere aufgrund der geringeren Toxizität, zum Teil übertrifft. Aufgrund ihrer Struktur besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere eine hohe Selektivität gegenüber Tumorzellen, mit einer deutlich verringerten schädigenden Wirkung auf gesunde Zellen.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I liegt die



- 4 -

Wirkform in einer neutralen, durch Kopplung an ein Lipidmolekül membranähnlichen Transportform vor. Aufgrund ihrer hydrophoben Gruppen werden sie leicht in die Zellmembran eingebaut. Im schwach sauren Bereich, wie er in Tumorzellen vorliegt, tritt dann eine Spaltung unter Freisetzung der cytostatisch wirksamen polaren Wirkform ein. Dadurch werden die Zellmembranen von Tumorzellen bevorzugt angegriffen, während die Membranen normaler Zellen relativ unversehrt bleiben.

Aufgrund ihrer Struktur ist es möglich, die Lipophilie oder Hydrophilie der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zu steuern und den besonderen Problemen anzupassen. Durch eine einfache Variation der Struktur (insbesondere in der Bedeutung der Reste R^1 und/oder R^2) kann außerdem auch der Übergang von der Transportform in die Wirkform nach Wunsch beschleunigt oder verlangsamt werden.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- 1) N.N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amidophosphorsäuredichlorid
 - a) mit einer Verbindung R^1 -XH umsetzt und das erhaltene Reaktionsprodukt dann mit einer Verbindung der Formel R^2 -YH, oder
 - b) mit einer Verbindung der Formel R^2 -YH umsetzt und das erhaltene Reaktionsprodukt dann mit einer Verbindung der Formel R^1 -XH, wobei R^1 , R^2 , X und Y die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder
- 2) Phosphoroxychlorid mit R^1 -XH umsetzt, das erhaltene R^1 X-POCl₂ mit Bis-(2-chlor-äthyl)-amin umsetzt, und die erhaltene Verbindung dann mit R^2 -YH umsetzt, wobei R^1 , R^2 , X und Y die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Die einzelnen Reaktionsstufen der Verfahrensvariante 1) und 2) können unter den für solche Umsetzungen bekannten Bedin-

- 5 -

gungen erfolgen. Die Umsetzung von $R^1X-POCl_2$ mit Bis-(2-chlor-äthyl)-amin erfolgt in Gegenwart einer Base, wie vorzugsweise von Triäthylamin, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel in Dioxan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methylenchlorid oder vorzugsweise in Tetrahydrofuran. Beispielsweise wird die Verbindung R^1-XH (0,1 Mol) in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei $0^\circ C$ zu $POCl_3$ (0,15 Mol), das Triäthylamin (0,12 Mol) enthält, zugetropft. Man erwärmt langsam auf $20^\circ C$, filtriert vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid ab und versetzt bei $20^\circ C$ tropfenweise mit Bis-(2-chlor-äthyl)-amin (0,1 Mol) in 100 ml Tetrahydrofuran, das Triäthylamin (0,15 bis 0,2 Mol) enthält. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird dann mit R^2-YH umgesetzt, zum Beispiel mit a) (für $Y = O$) Methanol, Äthanol oder Allylalkohol, oder b) (für $Y = NR^3$) mit Ammoniak, Methylamin oder Dimethylamin.

Die Ausgangsverbindungen für die erfindungsgemäßen Verfahren sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Bevorzugte Synthesemöglichkeiten für die Verbindungen R^1-XH oder R^2-YH , in denen R^1 und R^2 einen Glyceridrest bedeutet, werden zum Beispiel in der deutschen Patentanmeldung P 31 30 867 der gleichen Anmelderin vom 4. August 1981 oder in der deutschen Patentanmeldung der gleichen Anmelderin und mit dem gleichen Anmeldedatum "Neue D-Mannitderivate als Ausgangsprodukte zur Synthese von Phospholipiden" beschrieben, oder in der DE-OS 26 19 686 angegeben.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel, die eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten. Neben den üblichen pharmazeutischen Konfektionierungs- und/oder



- 6 -

Verdünnungsmitteln können diese Arzneimittel neben den Verbindungen der Formel I zur Unterstützung der Therapie gegebenenfalls auch noch weitere Wirkstoffe enthalten, sofern diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zusammen keine unerwünschten Nebenwirkungen zeigen.

Die Wirksamkeit von Verbindungen der allgemeinen Formel I auf das Wachstum von Tumoren wird zweckmäßig an Tumoren in Versuchstieren bewiesen. Hierfür kommen verschiedene experimentelle Tumoren zur Verwendung, beispielsweise der Ehrlich-Ascites-Tumor, ein Methylcholanthren-induzierter Tumor und ein Myelom-Tumor in Mäusen, ferner ein chemisch induzierter Rattentumor. Die Antitumor-Substanzen werden parenteral in die tumortragenden Versuchstiere verabreicht. Bevorzugt wird die intravenöse und die intra- bzw. subkutane Applikation. Auch die orale Applizierbarkeit ist bei entsprechend höherer Dosierung des Antitumor-Mittels bei einer physiologisch verträglichen Zubereitung, zum Beispiel in Kapseln, nicht ausgeschlossen.

Als Dosierung hat sich bei der parenteralen Applikation zweckmäßig erwiesen, etwa 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht einzusetzen. Um die Antitumor-Mittel über längere Zeit im Kreislauf persistieren zu lassen, ist es häufig sinnvoll, die Mittel täglich oder in zwei- bis dreitägigen Abständen zu applizieren.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter, ohne sie darauf zu beschränken.



- 7 -

Beispiele:Darstellung von Aminen, die den Rest R₁ enthalten

Nachfolgend wird die Darstellung neuer Amine beschrieben, die einen GlycerinGrundkörper oder einen Alkandiol-(ω, ω')-Grundkörper besitzen ($R^1 = \text{CH}_2(\text{OR}^4)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2(\text{OR}^4)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
 $-\text{CH}_2-$ oder $\text{CH}_2(\text{OR}^4)-\text{CH}(\text{OR}^5)-\text{CH}_2-$). Ausgangsprodukte sind die entsprechenden Diäther oder Monoäther, beispielsweise 1-Octadecyl-2-methyl-sn-glycerin. Die Alkoholgruppe der Diäther wird zunächst mesyliert und dann mit überschüssigem Ammoniak umgesetzt.

Mesylierung

Der Alkohol (0,1 Mol) wird in 300 ml THF gelöst und mit Triäthylamin (0,2 Mol) versetzt. Bei 10°C wird Mesylchlorid (0,1 Mol) unter Rühren eingetropft, bis das Ausgangsprodukt nicht mehr nachzuweisen ist. Nach Zusatz von 300 ml Diisopropyläther wird mit 300 ml Wasser gewaschen, die Ätherphase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird direkt weiter umgesetzt.

Aminierung

Der ölige Rückstand aus der Mesylierung (0,1 Mol) wird in 100 ml Chloroform, 300 ml DMF, 200 ml Methanol und 200 ml 25 % Ammoniak (in Wasser; 3 Mol) auf 50°C erhitzt, bis das Ausgangsprodukt vollständig umgesetzt ist. Man extrahiert mit Chloroform, entfernt das Lösungsmittel und reinigt kleinere Mengen durch Chromatographie. Die Hauptmenge wird direkt für die weiteren Umsetzungen verwendet. Die Ausbeuten liegen bei 90 %, bezogen auf den Ausgangsalcohol.



- 8 -

Auf diese Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1-Octadecyl-2-Methyl-3-Desoxy-3-Amino-sn-Glycerin

(C₂₂H₄₇N O₂; 357,626)

ber: C 73,89 H 13,25

gef: C 74,01 H 13,34

1-Octadecyl-2-Pentyl-3-Desoxy-3-Amino-sn-Glycerin

(C₂₆H₅₅N O₂; 413,73)

ber: C 75,48 H 13,40

gef: C 75,61 H 13,63

1-Octadecyl-2-Dodecyl-3-Desoxy-3-Amino-sn-Glycerin

(C₃₃H₆₉N O₂; 511,92)

ber: C 77,43 H 13,59

gef: C 77,71 H 13,67

1) Darstellung der Phosphorsäurediamid-Monochloride

A) N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-phosphorsäuredichlorid:

Phosphoroxychlorid (0,15 Mol) in 100 ml THF werden bei 10°C tropfenweise mit Bischloräthylamin (0,1 Mol) in 100 ml THF und Triäthylamin (0,15 Mol) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und das Filtrat nach Zusatz von 50 ml Toluol einrotiert. Der ölige Rückstand wird sofort weiter umgesetzt.



B) N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-N'-alkyl-amido-phosphorsäure-Monochlorid

Der ölige Rückstand (0,1 Mol) aus A) wird in 100 ml THF aufgenommen und bei 10°C tropfenweise mit Alkyl-amin (0,1 Mol) in 100 ml THF und Triäthylamin (0,2 Mol) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird vom Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und das Filtrat direkt weiter umgesetzt (siehe 1, A und B).

2) Alkoholyse oder Amidolyse der Phosphorsäurediamid-Monochloride

A) Alkoholyse: N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-N'-alkyl-amido-phosphorsäurealkylester (Transportform)

Die Lösung in THF (B; 0,1 Mol) wird mit einem primären Alkohol (1 Mol) umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit 200 ml Chloroform versetzt und zweimal mit 200 ml Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die Ausbeuten liegen bei 90 %.

Auf diese Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-N'-octadecylamido-phosphorsäuremethylester

$C_{23}H_{49}Cl_2N_2O_2P$; 487,55)

ber: C 56,55 H 10,13 N 5,75 P 6,35

gef: C 56,91 H 10,24 N 5,86 P 6,31

- 10 -

N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-N'-(1-octadecyl-2-methyl-3-desoxy-sn-glycerin)-3-amido-phosphorsäuremethylester
(C₂₇H₅₇Cl₂N₂O₄P; 575,66)

ber: C 56,34 H 9,98 N 4,87 P 5,38

gef: C 56,01 H 10,07 N 4,98 P 5,53

N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-N'-(1-octadecyl-2-dodecyl-3-desoxy-sn-glycerin)-3-amido-phosphorsäuremethylester

(C₃₈H₇₉Cl₂N₂O₄; 729,96)

ber: C 62,53 H 10,91 N 3,84 P 4,24

gef: C 62,68 H 11,06 N 4,03 P 4,32

B) Amidolyse: N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-N'-alkyl-N''-alkyl-phosphotriamid (Transportform)

Die Lösung in THF (B; 0,1 Mol) wird mit überschüssigem Amin (1 Mol) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit 200 ml Chloroform versetzt und zweimal mit 200 ml Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die Ausbeuten liegen bei 90 %.

Auf diese Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-N'-(1-octadecyl-2-methyl-3-desoxy-sn-glycerin)-phosphorsäuretriamid

(C₂₆H₅₆Cl₂N₃O₃P; 560,65)

ber: C 55,70 H 10,07 N 7,50 P 5,53

gef: C 55,81 H 10,14 N 7,39 P 5,24



- 11 -

N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-N'-(1-octadecyl-2-methyl-3-desoxy-sn-glycerin)-N"-methyl-phosphorsäuretriamid
(C₂₇H₅₈Cl₂N₃O₃P; 574,674)

ber: C 56,43 H 10,17 N 7,31 P 5,39
gef: C 56,65 H 10,26 N 7,24 P 5,20

N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-N'-(1-octadecyl-2-methyl-3-desoxy-sn-glycerin)-N"-dimethyl-phosphorsäuretriamid
(C₂₈H₆₀Cl₂N₃O₃P; 588,70)

ber: C 57,13 H 10,27 N 7,14 P 5,26
gef: C 57,24 H 10,35 N 6,91 P 5,01

N,N-Bis-(2-chlor-äthyl)-N'-(1-octadecyl-2-methyl-3-desoxy-sn-glycerin)-N"-diäthyl-phosphorsäuretriamid
(C₂₈H₆₀Cl₂N₃O₃P; 588,70)

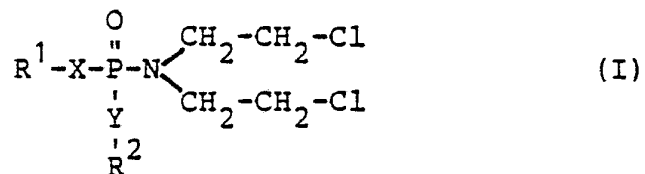
ber: C 57,13 H 10,27 N 7,14 P 5,26
gef: C 57,09 H 10,41 N 7,22 P 5,14

- 12 -

P a t e n t a n s p r ü c h e

=====

1. Derivate des N.N-Bis-(2-chlor-äthyl)-phosphorsäureamids der allgemeinen Formel I



worin X und Y gleich oder verschieden sind und O oder NR^3 bedeuten, R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und R^1 den Rest $\text{CH}_2(\text{OR}^4) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$, $\text{CH}_2(\text{OR}^4) - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 -$ oder $\text{CH}_2(\text{OR}^4) - \text{CH}(\text{OR}^5) -$ $-\text{CH}_2 -$ bedeutet und, wenn X eine NR^3 -Gruppe ist, auch Wasserstoff sein kann, R^2 eine der Bedeutungen von R^1 besitzt oder Äthyl, Propyl, Allyl, Propenyl, Chloräthyl, Benzyl oder Methyl ist, R^3 Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl oder Allyl ist und worin die Reste R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und einen Alkylrest R oder einen Acylrest $-\text{COR}$ darstellen, wo-



- 13 -

bei R eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Aralkylrest mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette bedeutet, und einer der Reste auch ein Wasserstoffatom sein kann.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und/oder R^2 den Rest $\text{CH}_2(\text{OR}^4)-\text{CH}(\text{OR}^5)-\text{CH}_2-$ bedeuten, worin R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 Benzyl oder insbesondere Methyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 3-Octadecyloxy-2-methoxy-propyl, R^2 Methyl, X die NH-Gruppe und Y Sauerstoff bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man

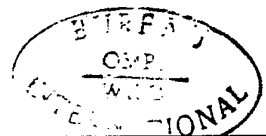
1) N.N-Bis-(2-chlor-äthyl)-amidophosphorsäuredichlorid

a) mit einer Verbindung R^1 -XH umsetzt und das erhaltene Reaktionsprodukt danach mit einer Verbindung der Formel R^2 -YH, oder

b) mit einer Verbindung der Formel R^2 -YH umsetzt und das erhaltene Reaktionsprodukt mit einer Verbindung der Formel R^1 -XH umsetzt, wobei R^1 , R^2 , X und Y die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung besitzen, oder

2) Phosphoroxychlorid mit R^1 -XH umsetzt, das erhaltene $R^1\text{X-POCl}_2$ mit Bis-(2-chlor-äthyl)-amin umsetzt und die erhaltene Verbindung dann mit R^2 -YH, wobei R^1 , R^2 , X und Y die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung besitzen.

6. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 83/00122

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ³ : C 07 F 9/22; C 07 F 9/24; A 61 K 31/66		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ³	C 07 F 9/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category [*]	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
Y	Angewandte Chemie, vol. 70, no.17/18, 23 September 1958 (DE) H. Arnold and F. Bouseaux: "Synthese und Abbau cytotatisch wirksamer cyclischer N-Phosphamidester des Bis-(β -chloräthyl)-amins", pages 539-544, see the whole article (Cited in the application).	1,6
Y	CH, A, 372051 (ASTA-WERK AG CHEMISCHE FABRIK) 15 November 1963, see the whole document	1,6
Y	GB, A, 2020663 (A. NATTERMANN & CIE.) 24 November 1979, see the whole document	1,6
P	EP, A, 0072531 (BEHRINGWERKE AG) 23 February 1983, see the whole document	1,6
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²		Date of Mailing of this International Search Report ²
27 September 1983 (27.09.83)		03 November 1983 (03.11.83)
International Searching Authority ¹		Signature of Authorized Officer ²⁰
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/DE 83/00122 (SA 5458)

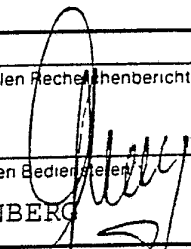
This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/10/83

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH-A- 372051		None	
GB-A- 2020663	21/11/79	FR-A, B 2425442 DE-A- 2820893 US-A- 4221732 JP-A- 54148727 CA-A- 1117965	07/12/79 22/11/79 09/09/80 21/11/79 09/02/82
EP-A- 0072531	23/02/83	AU-A- 8717082 JP-A- 58041892 DE-A- 3132221	17/02/83 11/03/83 19/05/83

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE 83/00122**

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ²		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. ³ : C 07 F 9/22; C 07 F 9/24; A 61 K 31/66		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. ³	C 07 F 9/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁴		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ⁷	Betr. Anspruch Nr. ¹⁸
Y	Angewandte Chemie, Band 70, Nr. 17/18, 23. September 1958 (DE) H. Arnold u. F. Bourseaux: "Synthese und Abbau cytotostatisch wirksamer cyclischer N-Phosphamidester des Bis-(β-chloräthyl)-amins"; Seiten 539-544, siehe den ganzen Artikel (In der Anmeldung erwähnt)	1,6
Y	CH, A, 372051 (ASTA-WERK AG CHEMISCHE FABRIK) 15. November 1963, siehe das ganze Dokument	1,6
Y	GB, A, 2020663 (A. NATTERMANN & CIE.) 24. November 1979, siehe das ganze Dokument	1,6
P	EP, A, 0072531 (BEHRINGWERKE AG) 23. Februar 1983, siehe das ganze Dokument	1,6
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁵:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"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</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts ¹⁹
27. September 1983		03 NOV 1983
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		G. L. M. KRUYDENBERG 

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/DE 83/00122 (SA 5458)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 21/10/83

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CH-A- 372051		Keine	
GB-A- 2020663	21/11/79	FR-A, B 2425442 DE-A- 2820893 US-A- 4221732 JP-A- 54148727 CA-A- 1117965	07/12/79 22/11/79 09/09/80 21/11/79 09/02/82
EP-A- 0072531	23/02/83	AU-A- 8717082 JP-A- 58041892 DE-A- 3132221	17/02/83 11/03/83 19/05/83

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82