



(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

86189

C (45) Patenttihallitus
Patent i Finland 27 07 1992

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07H 19/23

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	875091
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.11.87
(24) Alkuperä - Löpdag	18.11.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.05.88
(44) Nähtävöksiäpanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.04.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.11.86 US 933428 P	

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, N.Y.10154, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kaneko, Takushi, 398 Northwood Drive, Guilford, Conn. 06437, USA, (US)
2. Wong, Henry S., 38 Black Walnut Drive, Durham, Conn. 06422, USA, (US)
3. Utzig, Jacob J., 51 Ullman Street, Buffalo, N.Y. 14207, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

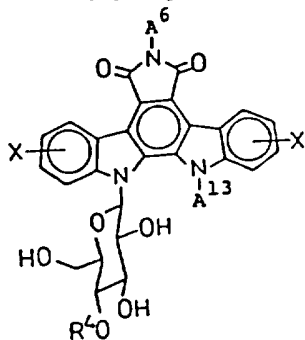
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten rebekkamysiinianalogien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara rebeccamycinanaloger

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee rebekkamysiinianalogeja, joilla on kaava



jossa

A⁶ ja A¹³ on vety tai -(CH₂)_nNR¹R²,

n on kokonaisluku 1-6,

R¹ ja R² ovat vety, alkyyl, aralkyyli tai aryyli, tai R¹ ja R² muodostavat yhdessä -(CH₂)₄- tai -(CH₂)₂-R³-(CH₂)₂-ketjun, jossa R³ on CH₂, NH, O tai S,

X on H, F, Cl, Br, alkyyl, hydroksi, karboksyyli, alkoksikarbonyyli, alkoksi, bentsyylioksi, amino tai mono- tai dialkyylamino, ja

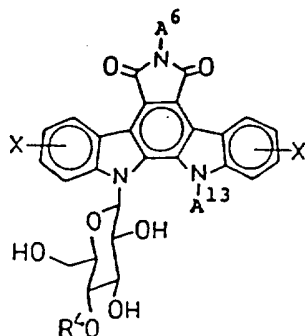
R⁴ on vety tai metyyli;

sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Yhdisteillä on kasvainten muodostumista ehkäisevä vaikutus.

86189

Uppfinningen avser rebeccamycinanaloger med formeln



vari

A^6 och A^{13} är väte eller $-(CH_2)_nNR^1R^2$,

n är ett heltal 1-6,

R^1 och R^2 är väte, alkyl, aralkyl eller aryl, eller R^1 och R^2 bildar tillsammans en $-(CH_2)_4-$ eller $-(CH_2)_2-R^3-(CH_2)_2-$ kedja, där R^3 är CH_2 , NH , O eller S ,

X är H , F , Cl , Br , alkyl, hydroxi, karboxyl, alkokikarbonyl, alkoxi, benyloxi, amino eller mono- eller dialkylamino, och

R^4 är väte eller metyl;

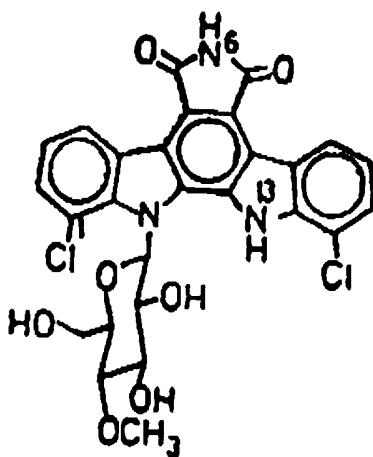
jämte farmaceutiskt godtagbara salter av dessa föreningar.

Föreningarna har antineoplastiska egenskaper.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten rebekkamysiini-analogien valmistamiseksi

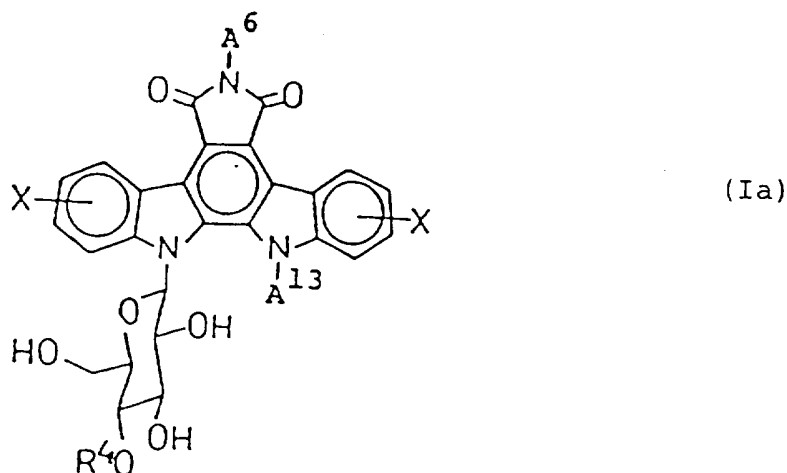
5 Keksintö koskee uusien, kasvainten muodostumista ehkäisevien yhdisteiden valmistusta.

US-patenteissa 4 487 925 ja 4 552 842 kuvataan rebekkamysiiniksi nimitetty kasvaintenvastainen aine, sen 5'-N-metyyli- ja 5',2",3",6"-tetra-asetaattijohdannaisia ja menetelmä kyseisen yhdisteen valmistamiseksi viljelemällä rebekkamysiiniä tuottavaa *Nocardia aerocolonigenes*-kantaa, edullisesti *Nocardia aerocolonigenes*-kantaa ATCC 39243 tai sen rebekkamysiiniä tuottavaa mutanttia, vesipohjaisessa, assimiloituvan hiilen ja typen lähteitä sisältävässä ravintokasvualustassa aerobisena submerssiviljelmänä, kunnes rebekkamysiiniä c,n muodostunut huomattava määrä



kaava I

30 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (Ia) mukaisen, terapeuttisesti käyttökelpoisten rebekkamysiinianalogien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio- ja emässuolojen valmistamiseksi



jossa kaavassa:

n on kokonaisluku väliltä 1-6,

A^6 ja A^{13} on H tai ryhmä $-(CH_2)_nNR^1R^2$

15 ja vähintään joko A^6 tai A^{13} on $-(CH_2)_n-NR^1R^2$,

R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta valitaan ryhmästä vety, substituoimaton ja substituoitu C_1 - C_6 -alkyyli, aralkyyli, jonka alkyyliosassa on 1-3 hiiliatomia, ja jonka aryyliosaa käsittää substituoimattoman fenyylin tai 1-3:lla alkyyli-, alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni-, karboksyyli-, alkoksikarbonyyli- tai amino- tai mono- tai di(alempi alkyyli)aminoryhmällä substituoitua fenyylin, ja aryyli, joka on valittu substituoimattomasta fenyylistä ja 1-3:lla alkyyli-, alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni-, amino-, mono- ja dialkyyliamino-, nitro-, karboksyyli-, alkoksikarbonyyli- tai syanoryhmällä substituoitua fenyylistä, sillä ehdolla, että sekä R^1 ja R^2 eivät ole aryyylejä, ja R^1 ja R^2 voivat yhdessä merkitä $-(CH_2)_4$ - tai $(CH_2)_2-R^3-(CH_2)_2$ -ryhmää muodostaen 5- tai 6-jäsenisen renkaan yhdessä N-atomin kanssa, jolloin R^3 on CH_2 , NH, O tai S,

20

25

30

X on H, F, Cl, Br, C_1 - C_3 -alkyyli, OH, karboksyyli, alkoksikarbonyyli tai alkoksi, joissa alkyyliosuuden muodostaa C_1 - C_3 -alkyyli, bentsyylioksi, amino tai mono- tai dialkyyliamino, ja

35

R^4 on H tai CH_3 .

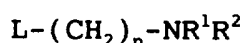
Kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että

a) rebekkamysiini tai sen johdannainen valmistetaan lähtöaineeksi,

5 b) vaiheen a) lähtöaine, liuotettuna sopivaan inerttiin liuottimeen inertissä ilmakehässä, saatetaan reagoimaan riittävän määrän kanssa voimakasta emästä, jolloin muodostuu reaktiivinen välituote, joka on i) rebekkamysiini-anioni, jonka negatiivinen varaus on asemassa 6, tai ii) rebekkamysiini-anioni, jonka negatiivinen varaus on asemassa 13, tai iii) rebekkamysiini-dianioni, jolla on negatiivinen varaus sekä asemassa 6 että asemassa 13,

10 c) vaiheen b) reaktiivinen välituote saatetaan reagoimaan kaavan

15



mukaisen aminoalkyyliyhdisteen kanssa, jossa kaavassa L on kemiallinen poistuva ryhmä ja n, R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja

20

d) näin saatu rebekkamysiinin aminoalkyloitu johdannainen otetaan talteen vaiheen c) seoksesta, ja

e) haluttaessa rebekkamysiinin aminoalkyloitu johdannainen muutetaan happoadditio- tai emässuolakseen tavanomaisilla menetelmillä.

25

Rebekkamysiini saatetaan ensin reagoimaan voimakkaan emäksen kanssa reaktiivisen välituotteen muodostamiseksi ja reaktiivinen välituote saatetaan sitten reagoimaan aminoalkyylihalogenidin kanssa. Käyttämällä voimakasta emästä lievästi ylimäärin, esimerkiksi noin 10 %:n ylimäärä, rebekkamysiinimooliekvivalenttien määrään nähden ja saattamalla sitten saatu välituote reagoimaan rebekkamysiiniin nähden ainakin yhden mooliekvivalentin kanssa alkyloivana aineena toimivaa aminoalkyylihalogenidia saadaan vastaava 6-aminoalkyylirebekkamysiinianalogi. Käyttämällä

30

35

voimakasta emästä hieman yli kaksinkertainen rebekkamysiinimooliekvivalenttien määrä, esimerkiksi noin 20 % enemmän kuin kaksi kertaa rebekkamysiinimooliekvivalenttimäärä, ja saattamalla sitten saatava välituote reagoimaan noin yhden mooliekvivalentin kanssa alkyloivana aineena toimivaa aminoalkyylihalogenidia, saadaan vastaava 13-aminoalkyylirebekkamysiinianalogi.

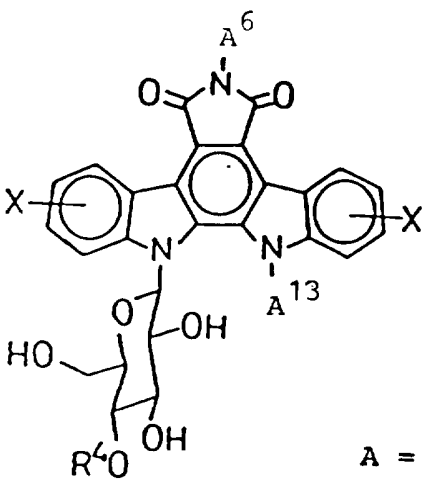
Edullisia yhdisteitä ovat ne yhdisteet, joissa n on kokonaisluku väliltä 1-6 ja R^1 ja R^2 toisistaan riippumattomina valitaan substituomattomasta ja substituoidusta C_1 - C_6 -alkyylistä ja ollessaan toisiinsa liittyneitä valitaan ryhmistä $-(CH_2)_4-$ ja $-(CH_2)_2-R_3-(CH_2)_2-$ muodostaen N-atomin kanssa 5- tai 6-atomisen renkaan, R^3 on CH_2 , NH, O tai S, R^4 on H tai CH_3 ja X on H, Cl, Br, OH, OCH_3 tai $OCH_2C_6H_5$.

Edullisempia ovat ne yhdisteet, joissa n valitaan kokonaisluvusta 1, 2 ja 3, R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta on H, C_1 - C_3 -alkyyli tai $-(CH_2)_4$ -ryhmä, R^4 on H tai CH_3 ja X on H, Cl, Br, OH, OCH_3 tai $OCH_2C_6H_5$.

Edullisimpia ovat ne yhdisteet, joissa n on 2:sta ja 3:sta valittu kokonaisluku, X on Cl sekä rengasjärjestelmän asemassa 1 että sen asemassa 11, R^1 ja R^2 ovat kumpikin C_2H_5 ja R^4 on H tai CH_3 .

Seuraavassa taulukossa 1 on esitetty X;n, n:n, R^1 :n, R^2 :n, R^3 :n ja R^4 :n määrittelyjen puitteissa olevien ryhmien edustavia yhdistelmiä, ja alan ammattimiehelle monet muut näiden ryhmien yhdistelmät lienevät ilmeisiä. Haluamme korostaa, että ryhmät n, R^1 ja R^2 käsittävä aminoalkyyli-ryhmä A voi olla substituoitu rebekkamysiinirengasjärjestelmän asemassa 6 tai 13 (merkitty A^6 :lla ja A^{13} :lla) tai kummassakin asemassa. Kun vain joko A^6 tai A^{13} on aminoalkyyli, toinen on tietysti H.

Taulukko 1
Edustavia substituenttiryhmiä

5					
10	$A = -(CH_2)_n-NR^1R^2 \text{ tai } H$				
15	<u>X</u>	n	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>
	1,11-dikloori	2	etyyli	etyyli	metyyli
	1,11-dikloori	3	etyyli	etyyli	metyyli
	3,9-diamino	3	metyyli	metyyli	H
20	2,10-diamino	4	propyyli	propyyli	H
	3,9-dibentsyylioksi	5	i-propyyli	H	metyyli
	4,8-dikloori	6	etyyli	H	metyyli
	3,9-dikloori	2	fenetyyli	H	metyyli
	4,8-dihydroksi	3	bentsyyli	H	metyyli
25	3,9-dihydroksi	2	-(CH ₂) ₄ -		H
	4,8-dimetoksi	3	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		metyyli
	3,9-dimetoksi	2	-(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -		metyyli
	4,8-dimetyyli	3	-(CH ₂) ₅ -		H
	3,9-dimetyyli	1	-(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂ -		metyyli
30	2,10-dimetyyli	2	heksyyli	H	metyyli
	3,9-dihydroksikarbonyyli	3	etyyli	etyyli	metyyli
	2,10-dibromi	2	-(CH ₂) ₄ -		metyyli
	H	3	etyyli	etyyli	H

Ilmaisulla C₁-C₆-alkyyli, tarkemmin sanottuna substituoimaton C₁-C₆-alkyyli, tarkoitetaan kaikkiaan 6 hiili-

atomia käsittäviä suoraketjuisia tai haarautuneen ketjun omaavia tai syklisiä alkyyliryhmiä. Esimerkkejä sopivista suoraketjuisista alkyyliryhmistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli- ja heksyyli-ryhmä. Esimerkkejä sopivista haarautuneen ketjun omaavista alkyyliryhmistä ovat isopropyyli-, sek-butyli-, t-butyli-, 2-metyyli-
5 butyyli-, 2-pentyyli- ja 3-pentyyli-ryhmä sekä muut samankaltaiset ryhmät. Esimerkkejä sopivista syklisistä alkyyliryhmistä ovat syklopropyyli-, syklobutyli-, syklo-
10 pentyyli- ja sykloheksyyli-ryhmä. Alkyyliryhmät voivat olla substituoituja, tavallisesti yhdellä tai kahdella halogeeni-, hydroksyyli-, alkoksi-, amino-, mono- ja dialkyyliamino-, nitro-, karboksyyli-, alkoksikarbonyyli- ja syano-ryhmästä valitulla substituentilla. Ilmaisulla aralkyyli
15 tarkoitetaan bentsyyli-, fenetyyli- (fenyylietyyli-) ja fenyyli-
propyyli-ryhmää, joissa fenyyliosuus voi olla substituoitu. Ilmaisulla aryyli tarkoitetaan fenyyliä. Aralkyyli- tai aryyli-ryhmä voi käsittää substituoidun fenyylin, jossa substituenttina voi olla 1-3 alkyli-, hydrok-
20 syyli-, alkoksi-, halogeeni-, amino-, mono- ja dialkyyliamino-, nitro-, karboksyyli-, alkoksikarbonyyli- ja syano-ryhmää.

Tässä käytettynä termiä halogeeni käytetään perinteisessä mielessä merkitsemään F:ää, Cl:ää, Br:ää tai
25 I:tä.

Käytettäessä ilmaisuja alkoksi, alkoksikarbonyyli, mono- ja dialkyyliamino tarkoitetaan tavallisesti yhdisteitä, joiden alkyliosuus käsittää 1-3 hiiliatomia.

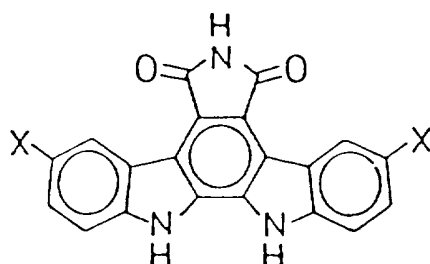
Kuten edellä mainittu, sekä R^1 että R^2 eivät ole
30 aryylejä. Samoin R^1 :tä ja R^2 :ta kumpaakin ei tavallisesti valita steerisesti suuremmista C_1 - C_6 -alkyyliryhmistä tai aralkyyliryhmistä. Sekä R^1 :n että R^2 :n ollessa alkyli ne valitaan edullisesti molemmat C_1 - C_3 -alkyyliryhmistä.

Kuten edellä on mainittu rebekkamysiini on US-pa-
35 tenteissa 4 487 525 ja 4 552 842 julkistettu, tunnettu

kasvaintenvastainen aine. Chemical Abstracts-nomenklatuurin mukainen nimitys rebekkamysiinille on seuraava: 5H-indolo-[2,3-a]-pyrrolo[3,4-c]karbatsoli-5,7(6H)dioni, 1,11-dikloori-12,13-dihydro-12-(4-O-metyyli-beeta-D-glukopyranosyyli). Kuitenkin yksinkertaisuuden vuoksi käytetään
5 kautta linjan nimitystä rebekkamysiini, vaikkakin Chemical Abstracts-numerointijärjestelmää käytetään rebekkamysiinirengasjärjestelmän eri asemien osoittamiseksi.

Itse rebekkamysiini on edullisimpien tämän keksinnön
10 mukaisten yhdisteiden lähtömateriaali. Rebekkamysiiniä, kaava I, voidaan tuottaa viljelemällä Nocardia aerocolonigenesin rebekkamysiiniä tuottavaa kantaa, edullisesti Nocardia aerocolonigenes-kannan C38,383-RK2 (ATCC39243) ominaisuudet omaavaa kantaa tai sen mutanttia, aerobisena
15 submerssiviljelmänä vesipohjaisessa ravintokasvualustassa, kuten on kuvattu US-patenteissa 4 487 925 ja 4 552 842.

Rebekkamysiinijohdannaisia, jotka sisältävät rebekkamysiinirengasjärjestelmässä eri substituenttiryhmiä
1,11-dikloorisubstituenttien paikalla, voidaan käyttää
20 rebekkamysiinin asemasta lähtöaineina keksinnön mukaisten yhdisteiden sekä sen edullisten ja edullisempien muotojen mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Esimerkiksi didekloorirebekkamysiiniä voidaan valmistaa suorittamalla rebekkamysiinin hydrogenolyysi ja alkyloimalla saatu väli-
25 tuote voimakasta emästä käyttäen, minkä jälkeen voimakkaalla emäksellä saatu välituote saatetaan reagoimaan sopivan aminoalkyylihalogenidin kanssa. Muita rebekkamysiinin kromoforeja, jotka käsittävät rebekkamysiinirengasjärjestelmässään erilaisia substituentteja, voidaan valmistaa
30 T. Kanekon et.al., Tetrahderon Letters 26 (1985) 4015, esittämien menetelmien mukaan. Käyttämällä mainittuja menetelmiä valmistettiin esimerkiksi seuraavan kaavan IV mukaisia yhdisteitä:



X = Cl

X = OCH₃

X = OCH₂(fenyyli)

10

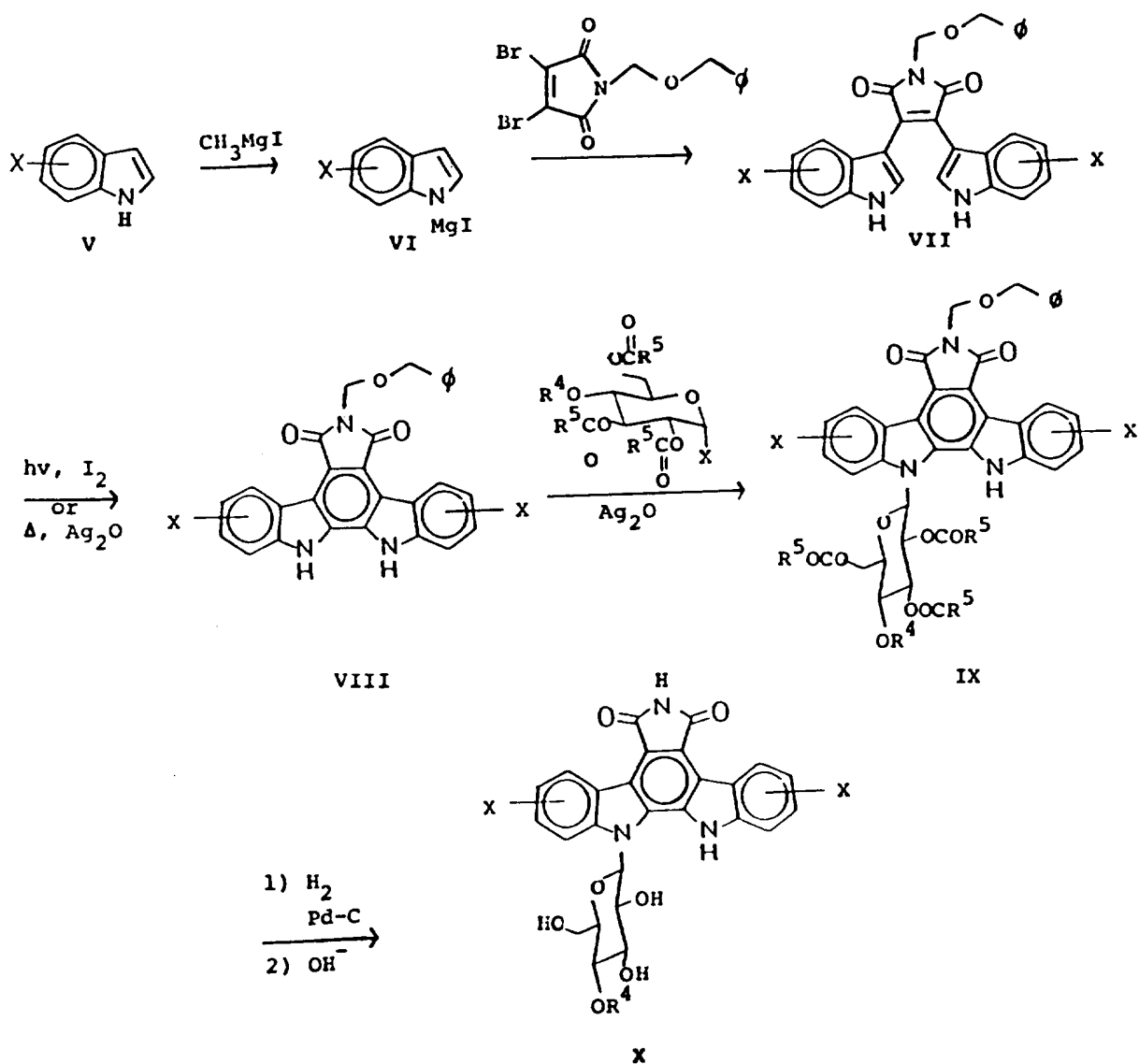
15

20

25

30

Seuraavassa kuvataan tarkemmin selllaisten rebekka-
 mysiinianalogien tai -kromoforien tyypillistä synteesiä,
 jotka sisältävät muita substituentteja Cl-ryhmien paikalla
 rengasjärjestelmässään. Käsittelemällä substituoitua indo-
 lia metyyli-magnesiumtetrahydrofuraanilla saadaan indoli-
 Grignard(VI)-liuos. Saatettaessa kaksi ekvivalenttia tätä
 liuosta ja yksi ekvivalentti N-bentsyylioksimetyyli-3,4-
 dibromimaleimidiä reagoimaan keskenään muodostuu kaavan
 VII mukainen additiotuote. Tämä saadaan muodostamaan ren-
 gas joko fotokemiallisesti säteilyttämällä 300 nm:n aal-
 lonpituudella pienen määrän I₂:ta sisältävässä bentseeni-
 liuoksessa tai lämmön avulla palautusjäähdyttämällä addi-
 tiotuohteen Ag₂O:ta sisältävää bentseeniliuosta. Täten val-
 mistettu välituote (VIII) liitetään sitten O-asyloituun
 1-halogeenisokeriin Ag₂O:n läsnäollessa, jolloin saadaan
 N-glykosidi IX. Katalyysaattoria käyttävällä hydrauksella
 N6:n suojaryhmän poistamiseksi ja sokerin O-asyyliryhmien
 emäshydrolyysillä saadaan haluttu tuote X. Tässä valmis-
 tuksessa käytettäväksi soveltuvia substituoituja indoleita
 on havainnollistaviksi esimerkeiksi koottu taulukkoon 2.



X ja R⁴ ovat edellä esitettyjen määrittelyiden mukaisia,
 R⁵ on tyypillisesti CH₃.

Taulukko 2

Lähtöaiheindoleita

	5-aminoindoli
	6-aminoindoli
5	5-bentsyylioksi-indoli
	4-kloori-indoli
	5-kloori-indoli
	4-hydroksi-indoli
	5-hydroksi-indoli
10	indoli
	4-metoksi-indoli
	5-metoksi-indoli
	4-metyyli-indoli
	5-metyyli-indoli
15	6-metyyli-indoli
	indoli-5-karboksyylihappo

Minkä tahansa kaavan IV mukaisista kolmesta kromoforista tai kaavan X mukaisen kromoforin glykosidaatio-reaktiossa sopivan glykosyylihalogenidin kanssa muodostuu rebekkamysiini johdannainen, jonka reaktiossa ensin voimakkaan emäksen ja sitten aminoalkyylihalogenidin kanssa muodostuu tämän keksinnön mukaisia rebekkamysiinianalogeja.

Lähtöaineena käytetty rebekkamysiini tai rebekkamysiini johdannainen tai -kromofori liuotetaan ensin sopivaan inerttiin liuottimeen, esimerkiksi dimetyyliformamidiin (DMF), dimetyylisulfoksidiin (DMSO), tetrahydrofuraaniin (THF) tai muuhun vedettömään, aproottiseen liuottimeen ja saatetaan sitten reagoimaan voimakkaan emäksen kanssa inertissä ilmakehässä, esimerkiksi argon- tai typpi-ilmakehässä. Vaikka mitä tahansa lähtöaineen ja liuottimen kanssa yhteensopivaa voimasta emästä voidaan käyttää, esimerkiksi KNH_2 :ta, KH :ta, NaNH_2 :ta, NaH :ta, litiumdi-isopropyyliamidia (LDA), litiumheksametyylidisalatsidia, KOtBu :ta, Grignard-reagenssia kuten MeMgBr , NaNH_2 :ta, NaH :ta tai vastaavaa emästä, on edullista käyttää NaH :ta.

On todettu, että käyttämällä voimakasta emästä, esimerkiksi NaH:ta, hienoinen mooliekvivalenttiylimäärä lähtöaineeseen nähden, esimerkiksi noin 5-15 %:n tai edullisesti noin 10 %:n (9-11 %) ylimäärä, ja sitten käsittelemällä saatua tuotetta sopivan aminoalkyyliyhdisteen verraten suurella ylimäärällä, esim. noin kaksi kertaa lähtöainemooliekvivalenttien määrä, saadaan keksinnön mukainen yhdiste, jossa on aminoalkyyli substituentti rebekkamysiinirengasjärjestelmän N-atomissa asemassa 6.

Lisäksi on todettu, että käyttämällä voimakasta emästä, esimerkiksi NaH:ta, verraten suuri ylimäärä kuten vähän yli kaksi kertaa lähtöainemooliekvivalenttien määrä, esimerkiksi noin 15-25 % yli ja edullisesti noin 20 % (18-22 %) yli, ja sitten käsittelemällä saatua tuotetta sopivan aminoalkyyliyhdisteen suunnilleen lähtöainemooliekvivalenttien määrää vastaavalla määrällä saadaan keksinnön mukainen yhdiste, jossa on aminoalkyyli substituentti rebekkamysiinirengasjärjestelmän N-atomissa asemassa 13.

Käytettäessä emästä enemmän kuin kaksi mooliekvivalenttia muodostuu asemiin N6 ja N13 dianioni. Koska N13-anioni on reaktiivisempi kuin N6-anioni, saadaan käytettäessä vain yksi aminoalkyylihalogenidiekvivalentti N13-aminoalkyyli johdannainen. Käytettäessä kaksi aminoalkyylihalogenidiekvivalenttia voi muodostua N6, N13-diaminoalkyyli johdannainen.

Lähtöaineen ja voimakkaan emäksen välisessä reaktiossa saatu reaktiivinen välituote saatetaan reagoimaan in situ sopivan reaktiivisen aminoalkyyliyhdisteen kanssa lisäämällä aminoalkyyliyhdiste lähtöaineen, voimakkaan emäksen ja niiden reaktiovälituotteen seokseen inertissä liuottimessa. Voidaan käyttää mitä tahansa lähtöaineen, välituotteen ja liuottimen kanssa yhteensopivaa aminoalkyyliyhdistettä, esimerkiksi aminoalkyylihalogenidia, -sulfonyaattia tai muuta samankaltaista yhdistettä, jotka ovat kaavan $L-(CH_2)_n-NR^1R^2$ mukaisia, kun kaavassa n, R^1 ja R^2

ovat edellä esitettyjen määrittelyiden mukaisia ja L on poistuva ryhmä kuten halogenidi, metaanisulfonaatti tai p-tolueenisulfonaatti. Yleensä edullisesti voidaan käyttää esimerkiksi sellaisia aminoalkyylihalogenideja kuten dietyyliaminoetyylikloridi tai dietyyliaminopropylikloridi.

Yleensä voimakkaan emäksen ja lähtöaineen välinen reaktio voidaan suorittaa edullisesti huoneen lämpötilassa, eli noin 18-22 °C:n lämpötilassa. Yleensä ottaen lähtöaineen ja voimakkaan emäksen seosta voidaan sekoittaa muutamasta minuutista useaan tuntiin, tavallisesti reaktio on kuitenkin valmis noin 20-30 minuutissa.

Sitten lähtöaineen, voimakkaan emäksen ja niistä muodostuneen, reaktiivisen reaktiovälituotteen sekoitettuun seokseen inertissä liuottimessa lisätään sopiva aminoalkyyliyhdiste ja saatua seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa noin 20-24 tuntia tai 4 °C:ssa lyhyempi aika, esimerkiksi 6 tuntia, kunnes reaktiivisen välituotteen ja aminoalkyyliyhdisteen välinen reaktio on tapahtunut.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditio- tai emässuoloinaan edellyttäen, että suola-anioni tai katio-ni ei sanottavasti lisää suolan myrkyllisyyttä ja että kyseiset suolat sopivat yhteen tavanomaisten perinteisten farmaseuttisten kantajien ja suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavia farmaseuttisia koostumuksia valmistettaessa yleisesti käytettyjen muiden tavanomaisten apuaineiden ja indifferenttisten lisäaineiden kanssa. Happoadditiosuolat valmis-tetaan tavanomaisilla menetelmillä, jolloin kaavan (Ia) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan mineraalihapon tai orgaanisen karboksyyli- tai sulfonihapon kanssa. Esimerkkejä sopivista mineraalihapoista ovat suolahappo, fosforihappo ja muut samankaltaiset. Esimerkkejä sopivista orgaanisista hapoista ovat etikkahappo, sitruunahappo, maleiinihappo, meripihkahappo, bentsoehappo, viinihappo, askorbiinihappo, metaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo ja muut samankaltaiset.

- Emässuolat valmistetaan tavanomaisilla menetelmillä, jolloin kaavan (Ia) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkalimetalli- (Na, K) tai maa-alkalimetalli (Ca, Zn, Ba, Mg ja Mn) emäksen kanssa, edullisemmin alkalimetalliemäksen kanssa, sekä reaktioilla amiinien kanssa. Sopivia emäksiä ovat edellä mainittujen metallien hydroksidit sekä karbonaatti- ja bikarbonaattisuolat kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidi, natrium- tai kaliumkarbonaatti, natrium- tai kaliumbikarbonaatti sekä vastaavat kalium- ja sinkkisuolat. Muita sopivia emässuoloja ovat ammoniumsuolat, joita muodostuu kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden ja trietyyliamiinin, dibentsyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, prokaiinin ja muiden vastaavien amiinien välisissä reaktioissa.
- Farmaseuttinen kantaja voi olla kiinteä tai nestemäinen kiinteän tai nestemäisen koostumuksen valmistamiseksi. Suun kautta annettavaksi soveltuvia, kiinteässä muodossa olevia koostumuksia ovat jauheet, tabletit, kapselit, kapletit, dispergoituvat rakeet ja tärkkelyskapselit. Sopivana kiinteänä kantajana käytetään ainakin yhtä kantaja-ainetta, joka voi toimia vain kantajana tai lisäksi muussa ominaisuudessa kuten laimentimena, hajusteenä tai mausteena, liukoisuutta lisäävänä aineena, voiteluaineena, suspendoimisaineena, sideaineena, tablettia hajottavana aineena, kapselointiaineena tai muussa vastavassa ominaisuudessa. Inerttejä kiinteitä kantajia ovat vain muutaman mainitaksemme magnesiumkarbonaatti ja -steaaraatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, selluloosapohjaiset aineet ja muut samankaltaiset. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa steriloituina liukoisina yhdisteinä tai koostumuksina, jotka ovat mainittujen yhdisteiden liuoksia, suspensioita tai emulsioita, joita voidaan liuottaa steriiliin veteen tai muuhun nestemäiseen väliaineeseen annettaviksi suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Esi-

merkkejä suun kautta annettaviin koostumuksiin soveltuvis-
ta nestemäisistä kantajista ovat vesi, alkoholi, polypro-
pyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli ja kahden tai useam-
man edellä mainituista seokset. Esimerkkejä ruoansulatus-
5 kanavan ulkopuolisesti annettaviin koostumuksiin soveltu-
vista nestemäisistä kantajista ovat injisointiliuosvesi,
fysiologinen suolaliuos ja muut sopivat steriilit injek-
tioväliaineet. Nestemäisen kantajan kanssa käytettäviksi
sopivia puskuroivia aineita, yleensä ottaen muodostamaan
10 sopivasti puskuroitu isotoninen liuos, ovat trinatriumor-
tofosfaatti, natriumbikarbonaatti, natriumsitraatti, N-
metyyliglukamiini, L(+)-lysiini ja L(+)-arginiini maini-
taksemme vain muutamia edustavia puskuroivia aineita.

Farmaseuttinen koostumus sisältää tietyn määrän
15 aktiivista ainesosaa, eli kaavan (Ia) mukaista yhdistettä
tai sellaisten yhdisteiden seosta, jota määrää voidaan
suuressa määrin vaihdella tai säätää riippuen kulloisesta-
kin käyttötarkoituksesta, käytetyn yhdisteen muodosta ja
tehosta ja yhdisteen toivotusta pitoisuudesta koostumuk-
20 sessa. Yleensä ottaen vaikuttavan ainesosan pitoisuus
vaihtelee noin 0,5 %:sta 90 %:iin laskettuna koostumuksen
kokonaispainosta.

Käytettäessä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä
terapeuttisesti pahanlaatuisesta kasvaimesta kärsivän ni-
25 säkäsissännän, esimerkiksi koe-eläinissännän, hoidossa nii-
tä annetaan riittävä määrä estämään kasvaimen kasvu, eli
kasvaimen kasvun estävänä annostuksena. Yleensä kasvaimen
kasvun estävä määrä on noin 0,1 - noin 15 mg eläimen pai-
nokiloa kohden päivässä. Yhdisteen edullinen annostus
30 vaihtelee suuresti hoidettavan eläinlajin, tietyn nimen-
omaisen eläinissännän, hoidettavan sairauden ja sen sijain-
nin elimistössä, käytetyn koostumuksen ja sen antotien
asettamien vaatimusten mukaan. Kyseisen keksinnön edusta-
maan alaan perehtynyt ammattilainen ottaa huomioon monia
35 kasvainvastaisen aineen vaikutusta sääteleviä tekijöitä

kuten esimerkiksi eläinissä iän, painon ja sukupuolen, sen ruokavalion, annostusajankohdan, erityksen määrän, isännän yleisen kunnon, sairauden vakavuusasteen ja muita samankaltaisia tekijöitä. Lääkkeen antaminen voidaan suorittaa kerta-annostuksena tai määrääjain toistuvasti korkeimman siedetyn annoksen asettamissa rajoissa pysyen. Alan ammattilainen voi helposti määrittää kulloisiakin olosuhteita vastaavan optimianto- (tai käyttö-) tahdin käyttämällä tavanomaisia annostusmäärittäyskokeita.

Seuraavat esimerkit esitetään valaisemaan vain muutamia tämän keksinnön edustavia muotoja eikä niitä tule tulkita keksinnön kattavuutta rajoittaviksi. Kaikki osuudet ja prosenttiarvot viittaavat painoon ja kaikki lämpötilat on ilmoitettu celsius-asteina, ellei toisin mainittu.

Tämän keksinnön mukaisten rebekkamysiinianalogien kasvainvastaisia vaikutuksia istutettuun hiirileukemia P-388:aan tutkittiin Geranin et. al. artikkelissa Cancer Chemother. Rpts. 3 (1972) 1-103 esittämien menettelyiden mukaan. Leukemiaa sairastavien hiirten eloonjääntiaikojen pidentymistä todettiin useilla annostustasoilla näiden vaihdellessa 6 mg:sta 100 mg:aan painokiloa kohden päivässä. Näiden kokeiden tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 3. Standardina, vertailupohjana, käytettiin joko olivomysiiniä tai mitomysiini C:tä. Nämä tulokset osoittavat keksinnön mukaisten rebekkamysiinianalogien omaavan hyödyllistä kasvainvastaista vaikutusta.

Esimerkki 1

6-(2-dietyyliaminoetyyli)rebekkamysiini

DMF:ää (100 ml) lisättiin argon-ilmakehässä rebekkamysiinin (990 mg, 1,74 mmol) ja NaH:n (46 mg, 1,91 mmol) seokseen. 20 minuutin sekoituksen jälkeen huoneen lämpötilassa lisättiin 2-dietyyliaminoetyylikloridia (524 mg, 3,86 mmol). Saatua seosta sekoitettiin 24 tunnin ajan ja reaktio pysäytettiin sitten lisäämällä 1-% HCl:n vesi-

liuosta. Reaktioseos tehtiin emäksiseksi lisäämällä kyl-
lästettyä NaHCO_3 -liuosta, jonka jälkeen sitä uutettiin
 EtOAc :llä.

5 Orgaaninen kerros otettiin talteen, pestiin keit-
tosuolaliuoksella ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Liuotin haih-
dutettiin, ja saadulla jäännöksellä suoritettiin kromato-
grafia-ajo silikageelissä (eluointi EtOAc :llä) ja saatiin
770 mg (66 %) otsikkoyhdistettä: sp. yli 250 °C, nmr
(DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,26 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 9,08
10 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,70
(d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,45 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 6,94
(d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,31
(lev. s, 1H), 5,03 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 3,95 (s, 2H) ,
3,82 (m, 2H), 3,70 - 3,48 (m, 7 H), 2,72 (m, 2H), 2,53
15 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, J = 7,0 Hz), IR (KBr) 3343, 1692,
1381, 1070, 760 cm^{-1} , FAB-ms 669 (M+1), 493, 217 m/e.

Esimerkki 2

6-(2-dietyyliaminoetyyli)rebeekamysiinihydroklo-
ridi

20 6-(2-dietyyliaminoetyyli)rebeekamysiinin liuokseen
(770 mg, 1,15 mmol) 30 ml:ssa THF:ää 0 °C:ssa lisättiin
yksi mooliekvivalentti 5,6 M HCl:n etanoliliuosta. 3 tun-
nin sekoituksen jälkeen 0 °C:ssa muodostunut sakka otettiin
suodattamalla talteen ja pestiin dietyylieetterillä, jol-
25 loin saatiin 728 mg (90 %) otsikkoyhdistettä: sp. yli
250 °C, nmr (DMSO- d_6) δ 10,7 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,23
(d, 1H, J = 8,1 Hz), 9,05 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,74 (d,
1H, J = 8,5), 7,72 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,46 (t, 2H, J =
8,1 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,47 (lev. s, 1H), 5,36
30 (lev. s, 1H), 5,08 (lev. d, 1H, J = 3,8 Hz), 4,11 (t, 2H,
J = 6,3 Hz), 3,97 (lev. s, 1H), 3,85
(d, 1H, J = 9,5 Hz), 3,66 - 3,57 (m, 7H), 3,49 - 3,20
(m, 7H), 1,26 (t, 6H, J = 7,0 Hz), IR (KBr) 3336, 1699,
1416, 1381, 1084, 760 cm^{-1} , FAB-ms (M+1), 635, 493 m/e.

Esimerkki 3

6-(3-dietyyliaminopropyyli)rebekkamysiini

- DMF:ää (20 ml) lisättiin argon-ilmakehässä rebek-
- kamysiinin (162 mg, 0,28 mmol) ja NaH:n (7,5 mg,
- 5 0,31 mmol) seokseen. Tähän liuokseen lisättiin 110 mg
- (0,78 mmol) 3-dietyyliaminopropyylikloridia. Saatua liuos-
- ta sekoitettiin ja sitä lämmitettiin 40 °C:ssa 6 tunnin
- ajan. Samanlaisella jatkokäsittelyllä kuin esimerkissä 1
- saatiin 55 mg (28 %) otsikkoyhdistettä: nmr (DMSO- d_6)
- 10 δ 9,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 9,10 (d, 1H, J = 8,1 Hz),
- 7,73 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,45
- (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,42
- (lev. d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,31 (lev. s, 1H), 5,03 (lev. s,
- 1H), 3,95 (lev. s, 2H), 3,82 - 3,59 (m, 9H), 2,44 (m, 6H),
- 15 1,81 (m, 2H), 0,90 (t, 6H, J = 7,0 Hz), IR (KBr), 3328,
- 1691, 1376, 1052, 755 cm^{-1} , ms 682 (M), 653, 403, 393 m/e.

Esimerkki 4

6-(3-dietyyliaminopropyyli)rebekkamysiinihydroklo-

ridi

- 20 Käsittelemällä esimerkissä 3 saatua tuotetta HCl:n
- etanoliliuoksella samalla tavalla kuin meneteltiin esimer-
- kissä 2 saatiin otsikkoyhdiste saannon ollessa 89 %: sp.
- yli 250 °C, nmr (DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,81 (lev. s,
- 1H), 9,26 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 9,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz),
- 25 7,73 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 7,43
- (t, 2H, J = 7,9 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 5,46
- (lev. s, 1H), 5,34 (lev. s, 1H), 5,06 (lev. s, 1H), 3,95
- (lev. s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 5H), 3,20
- (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,18 (t, 6H, J =
- 30 7,2 Hz), IR (KBr) 3343, 1692, 1452, 1070, 760 cm^{-1} ,
- FAB-ms 683, (M+1), 507, 406 m/e.

Esimerkki 5

13-(3-dietyyliaminopropyyli)rebekkamysiini

- DMF:ää (25 ml) lisättiin argon-ilmakehässä rebekka-
- 35 mysiinin (188 mg, 0,33 mmol) ja NaH:n (17 mg, 0,73 mmol)

seokseen. Muutaman minuutin sekoituksen jälkeen huoneen lämpötilassa lisättiin 3-dietyyliaminopropyylikloridia (54 mg, 0,36 mmol) ja saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 22 tunnin ajan. Reaktio pysäytettiin lisää-

5 mällä 10-% HCl:n vesiliuosta. Liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä kyllästettyä NaHCO_3 -liuosta ja tuotetta uutettiin sitten EtOAc :llä. Orgaaninen kerros otettiin talteen, pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin MgSO_4 :llä. Liuotin haihdutettiin, ja saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo neutraalissa alumiinioksidissa

10 (eluointi 10 % MeOH :asetonilla) ja saatiin 76 mg (34 %) otsikkoyhdistettä: sp. 203-204 °C, nmr ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 9,28 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 9,10 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 7,45 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,43 (d, 1H, 5,8 Hz), 5,32 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 5,03 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,96 (m, 2H), 3,85 - 3,79 (m, 3H), 3,91 - 3,53 (m, 5H), 2,71 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,13 (m, 6H), IR (KBr) 3343, 1696, 1388, 1085, 760 cm^{-1} , ms 683

15 (M+1), 654, 506 m/e.

20

Taulukko 3

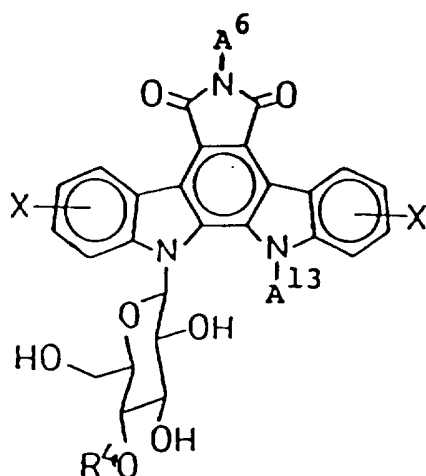
Rebekkamysiinianalogien vaikutus P-388-leukemiaan

5	Yhdiste	annos, i.p. mg/kg/ruiske	keskimää- räinen eloonjään- tiaika		keskimää- räinen pai- non muutos, g päivänä 4
			(MST), päiviä	% T/C	
10	Olivomysiini	0,8	17,0	162	-2,4
		0,4	13,5	129	-2,6
	Esimerkki 1	100	13,0	124	-2,0
		50	17,5	167	-2,2
		25	14,0	133	-0,5

15	Mitomysiini C	4,8	19,0	211	-2,0
		3,2	22,0	244	-1,5
	Esimerkki 2	8,0	12,0	133	-0,4
		6,0	12,5	139	-0,0
	Esimerkki 4	8,0	12,5	139	-0,9
		6,0	13,0	144	0,1

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (Ia) mukaisten, terapeuttisesti
 käyttökelpoisten rebekkamysiinianalogien ja niiden farma-
 seuttisesti hyväksyttävien happoadditio- ja emässuolojen
 valmistamiseksi



(Ia)

jossa kaavassa:

n on kokonaisluku väliltä 1-6,

A^6 ja A^{13} on H tai ryhmä $-(CH_2)_nNR^1R^2$

ja vähintään joko A^6 tai A^{13} on $-(CH_2)_n-NR^1R^2$,

R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta valitaan ryhmästä
 vety, substituomaton ja substituoitu C_1 - C_6 -alkyyli, aral-
 kyyli, jonka alkyyliosassa on 1-3 hiiliatomia, ja jonka
 aryyliosaa käsittää substituomattoman fenyylin tai 1-3:lla
 alkyyli-, alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni-, karboksyy-
 li-, alkoksikarbonyyli- tai amino- tai mono- tai di(alempi
 alkyyli)aminoryhmällä substituoidun fenyylin, ja aryyli,
 joka on valittu substituomattomasta fenyylistä ja 1-3:lla
 alkyyli-, alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni-, amino-, mo-

no- ja dialkyyliamino-, nitro-, karboksyyli-, alkoksikarbonyyli- tai syanoryhmällä substituoidusta fenyylistä, sillä ehdolla, että sekä R^1 ja R^2 eivät ole aryyylejä, ja R^1 ja R^2 voivat yhdessä merkitä $-(CH_2)_4-$ tai
 5 $(CH_2)_2-R^3-(CH_2)_2$ -ryhmää muodostaen 5- tai 6-jäsenisen renkaan yhdessä N-atomin kanssa, jolloin R^3 on CH_2 , NH , O tai S ,

X on H , F , Cl , Br , C_1-C_3 -alkyyli, OH , karboksyyli, alkoksikarbonyyli tai alkoksi, joissa alkyyliosuuden muodostaa C_1-C_3 -alkyyli, bentsyylioksi, amino tai mono- tai
 10 dialkyyliamino, ja

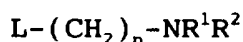
R^4 on H tai CH_3 , t u n n e t t u siitä, että

a) rebekkamysiini tai sen johdannainen valmistetaan lähtöaineeksi,

15 b) vaiheen a) lähtöaine, liuotettuna sopivaan inerttiin liuottimeen inertissä ilmakehässä, saatetaan reagoimaan riittävän määrän kanssa voimakasta emästä, jolloin muodostuu reaktiivinen välituote, joka on i) rebekkamysiini-anioni, jonka negatiivinen varaus on asemassa 6,
 20 tai ii) rebekkamysiini-anioni, jonka negatiivinen varaus on asemassa 13, tai iii) rebekkamysiini-dianioni, jolla on negatiivinen varaus sekä asemassa 6 että asemassa 13,

c) vaiheen b) reaktiivinen välituote saatetaan reagoimaan kaavan

25

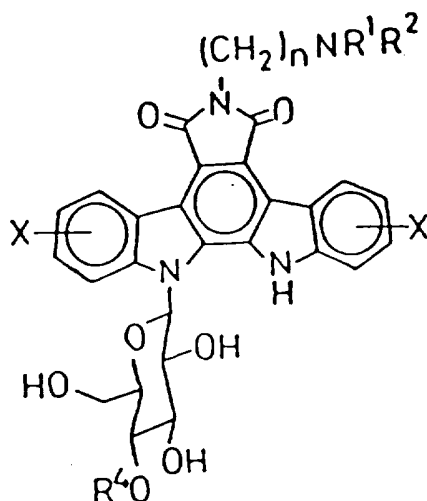


mukaisen aminoalkyyliyhdisteen kanssa, jossa kaavassa L on kemiallinen poistuva ryhmä ja n , R^1 ja R^2 merkitsevät
 30 samaa kuin edellä, ja

d) näin saatu rebekkamysiinin aminoalkyloitu johdannainen otetaan talteen vaiheen c) seoksesta, ja

e) haluttaessa rebekkamysiinin aminoalkyloitu johdannainen muutetaan happoadditio- tai emässuolakseen
 35 tavanomaisilla menetelmillä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan



mukainen yhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä hap-
poadditio- tai emässuola, jossa kaavassa:

n on kokonaisluku 1-6,

R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta valitaan ryhmästä
vety, substituoimaton ja substituoitu C_1 - C_6 -alkyyli, aral-
kyyli, jonka alkyyliosassa on 1-3 hiiliatomia, ja jonka
aryyliosa käsittää substituoimattoman fenyylin tai 1-3:lla
alkyyli-, alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni, karboksyy-
li-, alkoksikarbonyyli- tai amino- tai mono- tai di(alem-
pi alkyyli)aminoryhmällä substituoitua fenyylin, ja aryy-
li, joka on valittu substituoimattomasta fenyylistä ja
1-3:lla alkyyli-, alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni-, ami-
no-, mono- ja dialkyyliamino-, nitro-, karboksyyli-, al-
koksikarbonyyli- tai syanoryhmällä substituoitua fenyy-
listä, sillä ehdolla, että sekä R^1 ja R^2 eivät ole aryyle-
jä, R^1 ja R^2 voivat yhdessä merkitä $-(CH_2)_4$ - tai
 $(CH_2)_2-R^3-(CH_2)_2$ -ryhmä muodostaen 5- tai 6-jäsenisen ren-
kaan yhdessä N-atomin kanssa, jolloin R^3 on CH_2 , NH, O tai
S,

X on H, F, Cl, Br, C_1 - C_3 -alkyyli, OH, karboksyyli, alkoksikarbonyyli tai alkoksi, joissa alkyyliosaa käsittää C_1 - C_3 -alkyylin, bentsyylioksi, amino tai mono- tai dialkyyliamino, ja

5 R^4 on H tai CH_3 .

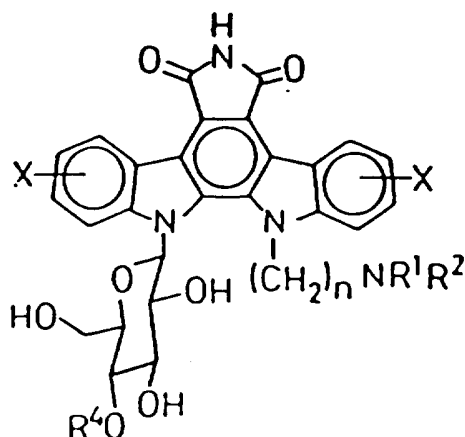
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on H, Cl, Br, OH, OCH_3 tai $OCH_2C_6H_5$.

10 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n valitaan kokonaisluvusta 1, 2 ja 3 ja R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta ovat H, C_1 - C_3 -alkyyli tai ryhmä $-(CH_2)_4-$.

15 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on Cl sekä asemassa 1 että asemassa 11.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on kokonaisluku 2 tai 3, ja R^1 ja R^2 ovat kumpikin C_2H_5 .

20 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan



35 mukainen yhdiste, jossa kaavassa:

n on kokonaisluku 1-6,

R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta valitaan ryhmästä vety, substituoimaton ja substituoitu C_1 - C_6 -alkyyli, aralkyyli, jonka alkyyliosassa on 1-3 hiiliatomia, ja jonka
 5 aryyliosaa käsittää substituoimattoman fenyylin tai 1-3:lla alkyyli-, alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni, karboksyyli-, alkoksikarbonyyli- tai amino- tai mono- tai di(alempi alkyyli)-aminoryhmällä substituoitua fenyylin, ja aryyli, joka on valittu substituoimattomasta fenyylistä ja
 10 1-3:lla alkyyli-, alkoksi-, hydroksyyli-, halogeeni-, amino-, mono- ja dialkyyliamino-, nitro-, karboksyyli-, alkoksikarbonyyli- tai syanoryhmällä substituoitua fenyylistä, sillä ehdolla, että sekä R^1 ja R^2 eivät ole aryyli-
 15 R^1 ja R^2 voivat yhdessä merkitä ryhmiä $-(CH_2)_4$ - tai $-(CH_2)_2-R^3-(CH_2)_2$ muodostaen 5- tai 6-jäsenisen renkaan yhdessä N-atomin kanssa, jolloin R^3 on CH_2 , NH, O tai S,

X on H, F, Cl, Br, C_1 - C_3 -alkyyli, OH, karboksyyli, alkoksikarbonyyli tai alkoksi, joissa alkyyliosuus käsittää C_1 - C_3 -alkyylin, bentsyylioksi, amino tai mono- tai di-
 20 alkyyliamino, ja

R^4 on H tai CH_3 .

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^4 on CH_3 ja X on Cl, Br, OH, OCH_3 tai $OCH_2C_6H_5$ rengasjärjestelmän asemassa 1 ja 11.

25 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että n on kokonaisluku 1, 2 tai 3 ja R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta on H, C_1 - C_3 -alkyyli tai ryhmä $-(CH_2)_4$ -.

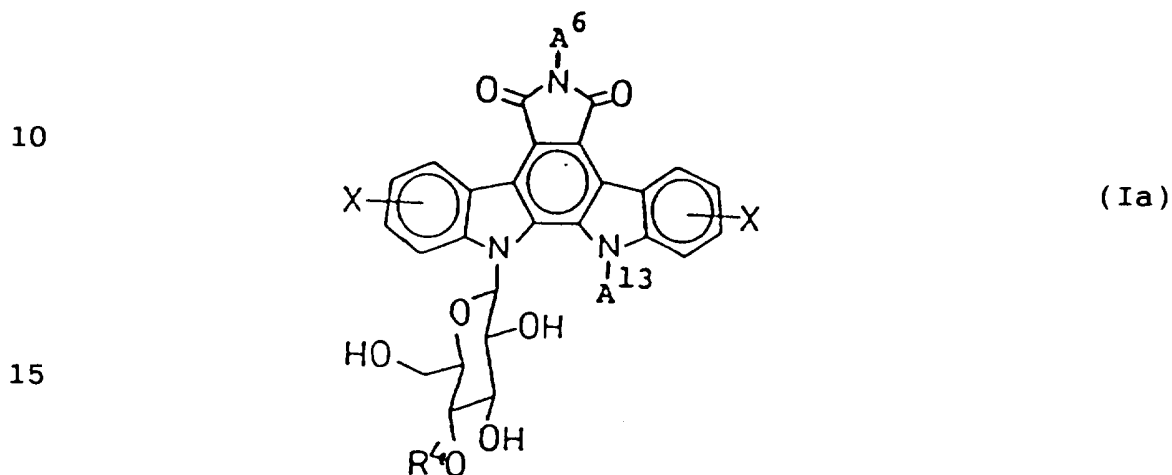
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on Cl sekä asemassa 1 että asemassa 11.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että n on kokonaisluku 2 tai 3 ja R^1 ja R^2 ovat kumpikin C_2H_5 .

35 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 6-(2-dietyyliaminoetyyli)rebeekamysiini-hydrokloridi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara rebeccamycinanaloger med formeln (Ia) och farmaceutiskt godtagbara syraadditions- och bassalter därav.



i vilken formel:

20 n är ett heltal mellan 1-6,
 A^6 och A^{13} är H eller en grupp $-(CH_2)_nNR^1R^2$
 och minst antingen A^6 eller A^{13} är $-(CH_2)_n-NR^1R^2$,

R¹ och R² oberoende av varandra väljs bland väte, en
osubstituerad eller substituerad C₁-C₆-alkyl, aralkyl, som
25 innehåller 1-3 kolatomer i alkylidenen och vars aryliden om-
fattar en osubstituerad fenyl eller en fenyl som substi-
tuerats med 1-3 alkyl-, alkoxi-, hydroxyl-, halogen-, kar-
boxyl-, alkoxikarbonyl- eller amino- eller mono- eller
di(lägrealkyl)aminogrupper, och aryl, som valts bland en
30 osubstituerad fenyl och en fenyl som substituerats med
1-3 alkyl-, alkoxi-, hydroxyl-, halogen-, amino-, mono-
eller dialkylamino-, nitro-, karboxyl-, alkoxikarbonyl-
eller cyanogrupper, förutsatt, att både R¹ och R² icke är
aryler, och R¹ och R² tillsammans kan beteckna en -(CH₂)₄-
35 eller -(CH₂)₂-R³-(CH₂)₂-grupp genom att bilda en 5- eller

6-ledad ring tillsammans med N-atomen, varvid R^3 är CH_2 , NH , O eller S ,

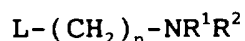
X är H , F , Cl , Br , C_1-C_3 -alkyl, OH , karboxyl, alkoxikarbonyl eller alkoxi, där alkylidenen utgörs av C_1-C_3 -alkyl, bensyloxi, amino eller mono- eller dialkylamino, och

R^4 är H eller CH_3 , k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) rebeccamycin eller et derivat därav framställs som utgångsämne,

b) utgångsämnet från steg a), löst i ett lämpligt inert lösningsmedel i en inert atmosfär, omsätts med en tillräcklig mängd av en stark bas, varvid bildas en reaktiv mellanprodukt, som är i) en rebeccamycin-anjon med en negativ laddning i ställning 6, eller ii) en rebeccamycin-anjon med en negativ laddning i ställning 13, eller iii) en rebeccamycin-dianjon med en negativ laddning både i ställning 6 och i ställning 13,

c) den reaktiva mellanprodukten från steg b) omsätts med en aminoalkylförening med formeln

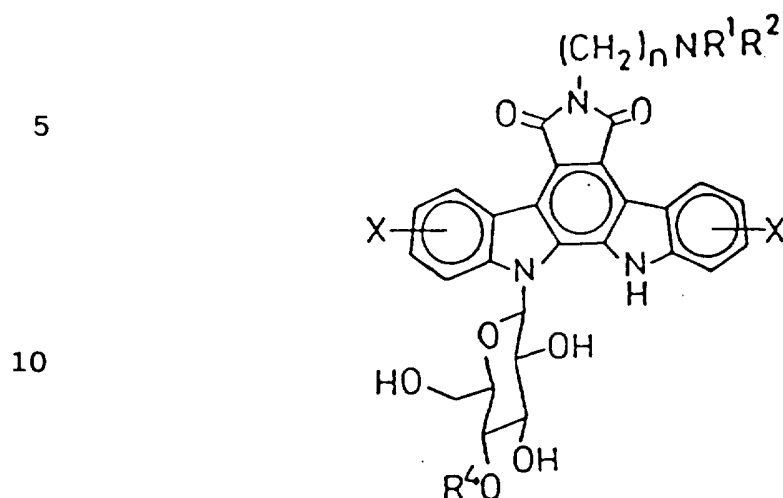


i vilken formel L är en kemisk avgående grupp och n , R^1 och R^2 betecknar samma som ovan, och

d) det så erhållna aminoalkylerade derivatet av rebeccamycin tillvaratages från blandningen av steg c), och

e) ifall önskvärt, omvandlas det aminoalkylerade rebeccamycinderivatet till ett syraadditions- eller bas-salt därav medelst sedvanliga förfaranden.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln



15 och ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions- eller bas-salt därav, i vilken formel

n är ett heltal mellan 1-6,

R^1 och R^2 oberoende av varandra väljs bland väte, en osubstituerad eller substituerad C_1 - C_6 -alkyl, aralkyl, som innehåller 1-3 kolatomer i alkylidenen och vars arylidel omfattar en osubstituerad fenyl eller en fenyl som substituerats med 1-3 alkyl-, alkoxi-, hydroxyl-, halogen-, karboxyl-, alkoxikarbonyl- eller amino- eller mono- eller di(lägrealkyl)aminogrunder, och aryl, som valts bland en osubstituerad fenyl och en fenyl som substituerats med 1-3 alkyl-, alkoxi-, hydroxyl-, halogen-, amino-, mono- eller dialkylamino-, nitro-, karboxyl-, alkoxikarbonyl- eller cyanogrunder, förutsatt, att både R^1 och R^2 icke är aryler, och R^1 och R^2 tillsammans kan beteckna en $-(\text{CH}_2)_4$ - eller $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^3-(\text{CH}_2)_2$ -grupp genom att bilda en 5- eller 6-ledad ring tillsammans med N-atomen, varvid R^3 är CH_2 , NH , O eller S ,

X är H , F , Cl , Br , C_1 - C_3 -alkyl, OH , karboxyl, alkoxikarbonyl eller alkoxi, där alkylidenen utgörs av C_1 - C_3 -alkyl, bensyloxi, amino eller mono- eller dialkylamino, och

R^4 är H eller CH_3 .

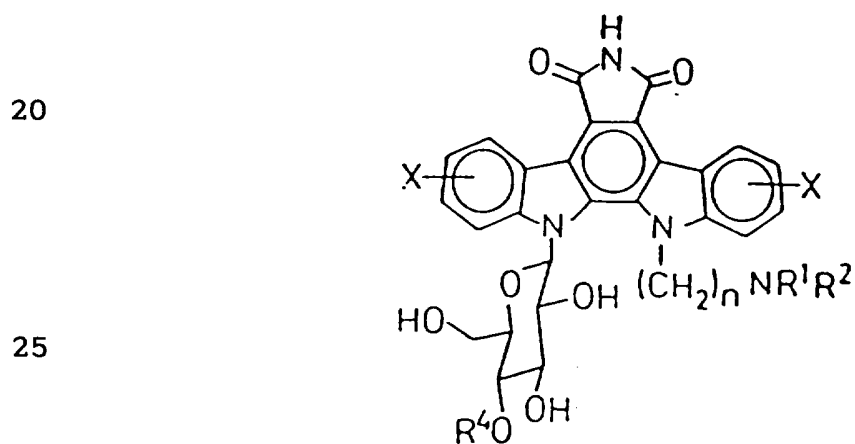
3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är H, Cl, Br, OH, OCH₃ eller
OCH₂C₆H₅.

5 t e c k n a t därav, att n väljs bland heltalen 1, 2 och
3 och R¹ och R² oberoende av varandra är H, C₁-C₃-alkyl el-
ler gruppen -(CH₂)₄-.

10 5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är Cl både i ställning 1 och i
ställning 11.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att n är ett heltal 2 eller 3, och R¹
och R² båda är C₂H₅.

15 7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
formeln



i vilken formel

30 n är ett heltal mellan 1-6,

R¹ och R² oberoende av varandra väljs bland väte, en
osubstituerad eller substituerad C₁-C₆-alkyl, aralkyl, som
innehåller 1-3 kolatomer i alkylidenen och vars aryliden
omfattar en osubstituerad fenyl eller en fenyl som sub-
stituerats med 1-3 alkyl-, alkoxi-, hydroxyl-, halogen-,
35 karboxyl-, alkoxikarbonyl- eller amino- eller mono- eller
di(lägrealkyl)aminogrupeer, och aryl, som valts bland en

osubstituerad fenyl och en fenyl som substituerats med 1-3 alkyl-, alkoxi-, hydroxyl-, halogen-, amino-, mono- eller dialkylamino-, nitro-, karboxyl-, alkoxikarbonyl- eller cyanogrupper, förutsatt, att både R^1 och R^2 icke är
5 aryler, och R^1 och R^2 tillsammans kan beteckna en $-(CH_2)_4$ - eller $-(CH_2)_2-R^3-(CH_2)_2$ -grupp genom att bilda en 5- eller 6-ledad ring tillsammans med N-atomen, varvid R^3 är CH_2 , NH , O eller S ,

X är H , F , Cl , Br , C_1 - C_3 -alkyl, OH , karboxyl, al-
10 koxikarbonyl eller alkoxi, där alkyldelen utgörs av C_1 - C_3 -alkyl, bensyloxi, amino eller mono- eller dialkylamino, och

R^4 är H eller CH_3 .

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att R^4 är CH_3 och X är Cl , Br , OH , OCH_3 eller $OCH_2C_6H_5$ i ringsystemets ställningar 1 och 11.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att n är ett heltal 1, 2 eller 3 och R^1 och R^2 oberoende av varandra är H , C_1 - C_3 -alkyl eller
20 gruppen $-(CH_2)_4$ -.

10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är Cl både i ställning 1 och i ställning 11.

11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e -
25 t e c k n a t därav, att n är ett heltal 2 eller 3 och R^1 och R^2 båda är C_2H_5 .

12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(2-dietylami-
noetyl)rebeccamycin-hydroklorid.
30