

12 15 / 92



4 a Antitumor hatású difoszfonsavak, ezek előállításá eljárás, és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények ↓

BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN S.p.A., Miláno, Olaszország

A nemzetközi bejelentés napja: 1990. 10. 11.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP/90/01710

Elsőbbsége: 1989. 10. 12. (22004A/89)

Olaszország

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/05791

61027

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

- Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - a képletben R_1 és R_2 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- (A) jelentése hidrogénatom, halogénatom hidroxilcsoport, alkilcsoport,
- (B) jelentése kovalens kötés, alkilcsoport, vagy a szomszédos nitrogénatommal (a) általános képletű csoportot jelent, vagy jelentése (b) általános képletű alkilcsoport, vagy (c) általános képletű, legalább egy heteroatomot tartalmazó alkilénlánc, m értéke 5 vagy 6; n és n_1 értéke 1 - 5; p értéke 0 vagy 1 és X jelentése oxigénatom, kénatom, $N-CH_3$ képletű csoport, vagy $-NH-CO-NH-$ képletű ureido-csoport, R_3
- jelentése hidrogén atom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, benzilcsoport, fenilcsoport vagy p-metoxi-benzil-csoport -,
- (C) jelentése alkilén-csoport, fenilcsoport vagy (d) általános képletű aralkilén-csoport,
- R_4 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, vagy (e) általános

képletű csoport -a képletben R₇ és R₈ jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, p-metoxi-benzil-csoport, vagy R₇ és R₈ közül az egyik jelentése a megadott, a másik jelentése pedig (f) általános képletű csoport - a képletben R₉ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, p-metoxi--fenil-csoport, alkoxics csoport, halogén-alkoxi-csoport -

R₅ és R₆ jelentése halogén-etil-csoport, vagy

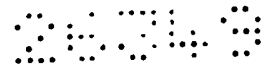
R₅ és R₆ a közbezárt nitrogénatommal együtt (g) képletű

1-aziridinil-csoportot alkot -,

izomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására.

A találmány szerinti vegyületek antitumor hatásúak.

1215/92



A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

NS205

CO7F 9/38
CO7F 9/564
H61K 31/66

61027

↓

Antitumor hatású difoszfonsavak, ~~ezek~~ előállítás^{ának} eljárás^{ának}

és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN S.p.A., Miláno, Olaszország

Feltalálók:

TOGNELLA, Sergio, Miláno,
LIVI, Valeria, Miláno,
MENTA, Ernesto, Miláno,
SPINELLI, Silvano, Miláno,
Olaszország

A nemzetközi bejelentés napja: 1990. 10. 11.

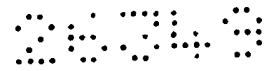
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP/90/01710

Elsőbbsége: 1989. 10. 12. (22004A/89)

Olaszország

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/05791

74790-4023-SZŐ/KmO



A találmány tárgyát antitumor hatású difoszfonsavak, ezek előállítási eljárása, és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A geminális difoszfonsavak és sóik ismertek és alkalmasak a csontritkulás és a csontreszorpció kezelésére (96 931, 252 504 számú európai szabadalmi leírás, 896 453, 903 519 számú belga szabadalmi leírás, 3 016 289, 3 540 150, 2 534 391 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás). A difoszfonsav-észterek emellett peszticid hatásúak (3 906 062 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Olyan vegyületeket azonban nem írtak le az említett szabadalmi leírásokban, amelyek antitumor hatásúak.

A 3 425 812 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás olyan 1,1-difoszfonsav-származékokat ismertet, amelyek bisz[(halogén-alkil)-amino]-fenil-csoportot tartalmaznak, és alkalmasak a csont tumorok kezelésére. A difoszfonsavak amellet, hogy csont tropizmust fejtenek ki, abban az esetben, ha a molekulák dialkilező csoportot tartalmaznak, citotoxikus hatásúak is.

Azt tapasztaltuk, hogy azok a difoszfonsav-származékok, amelyek fiziológiai úton hidrolizálható kötést tartalmaznak, így a difoszfonsav-származék dialkilező csoporttal kapcsolódik, előnyös antitumor és antimetasztatikus hatásúak, és ez a hatás a kémiai szerkezetük és a különböző komponensekké való feltételezett biokonverziójuk (difoszfonsav-származék és alkilező származék) alapján nem volt előre várható.

Találmányunk tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű



vegyületek, a képletben

R_1 és R_2 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy C_1 - C_4 alkilcsoport;

- (A) jelentése hidrogénatom, halogénatom (klór-, bróm- vagy jódatom), hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú C_1 - C_{12} alkilcsoport,
- (B) jelentése kovalens kötés, egyenes vagy elágazó szénláncú, C_1 - C_8 alkilén-csoport, vagy a szomszédos nitrogénatommal
- (a) általános képletű csoportot jelent - a képletben az $-N(R_3)$ és $(CH_2)_m$ általános képletű csoportok a gyűrűben 1,1; 1,2; 1,3; vagy 1,4-helyzetben vannak, vagy jelentése
- (b) általános képletű orto-, meta- vagy para-helyettesített alkilén-csoport, vagy (c) általános képletű, legalább egy heteroatomot tartalmazó alkilénlánc, m értéke 5 vagy 6; n és n_1 értéke 1 - 5; p értéke 0 vagy 1 és X jelentése oxigénatom, kénatom, $N-CH_3$ képletű csoport, vagy
- |
- $-NH-CO-NH-$ képletű ureido-csoport, R_3 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, C_1 - C_9 alkilcsoport, C_3 - C_6 cikloalkilcsoport, benzilcsoport, fenilcsoport vagy *p*-metoxi-benzil-csoport -,
- (C) jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, C_1 - C_5 alkilén-csoport, fenilén-csoport vagy (d) általános képletű aralkilén-csoport - a képletben n értéke a megadott -,
- R_4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú C_1 - C_4 alkilcsoport, vagy (e) általános képletű csoport - a képletben R_7 és R_8 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú,



C₁-C₆ alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, p-metoxi-benzil-csoport, vagy R₇ és R₈ közül az egyik jelentése a megadott, a másik jelentése pedig (f) általános képletű csoport - a képletben R₉ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, C₁-C₄ alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, p-metoxi-fenil-csoport, egyenes vagy elágazó szénláncú, C₁-C₄ alkoxics csoport, halogén-C₁-C₄-alkoxi-csoport - R₅ és R₆ jelentése halogén-etil-csoport (2-klór-etil-, 2-bróm-etil-, 2-jód-etil-csoport) vagy R₅ és R₆ a közbezárt nitrogénatommal együtt (g) képletű 1-aziridinil-csoportot alkot.

Találmányunk magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek racém és diasztereoizomer elegyeit, valamint az egyes enantiomereket és diasztereoizomereket is.

Találmányunk magában foglalja továbbá az (I') általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit, például szervetlen bázisokkal képzett sóit, így az alkálifémsókat (nátrium- vagy káliumsókat), alkáliföldfémsókat (kalcium- vagy magnéziumsókat), ammóniumsókat, továbbá a szerves bázisokkal, így metil-aminnal, etil-aminnal, propil-aminnal, izopropil-aminnal, butil-aminnal, terc-butil-aminnal, dimetil-aminnal, dietil-aminnal, dietanol-aminnal, trimetil-aminnal, trietil-aminnal, piperidinnel, piridinnel, pikolinnal, diciklohexil-aminnal képzett sókat; a szerves savakkal képzett addíciós sókat, így a formiátokat, acetátokat, trifluor-acetátokat, maleátokat, fumarátokat, tartarátokat, metánszulfonátokat,



DANUBIA

- 5 -

Patent & Trademark Attorneys

A private company with limited liability

benzilszulfonátokat, toluolszulfonátokat, valamint a szervetlen HUNGARY H-1368 BUDAPEST, Box 109

Patents, Trademarks, Designs, Search, Documentation

szulfátokat, hidrogén-szulfátokat, foszfátokat, és az aminosavakkal képzett sókat, így az aszpartátokat, glutámá- tokat, vagy például lizinnel és argininnel képzett sókat.

M. Lantos
M. Sc. Electr. Eng.*
Managing Director
A. Weichinger
M. Sc. Mech. Eng.*
Deputy Managing Director
I. Mojánár
M. Sc. Chem.*
Director of Chem. and pharm. division
É. Szigeti (Ms.)
LL. M.
Director of Trademark division

A C₁-C₄ alkilcsoport lehet metil-, etil-, n-propil-, izo-

propil-, n-butil-, terc-butil- vagy izobutil-csoport; különösen előnyös a metil- és etilcsoport. A C₁-C₁₂ alkilcsoport a C₁-C₄

Senior Members

P. Erdély
M. Sc. Mech. Eng.*
H. Kalmár (Ms.)
M. Sc. Mech. Eng.*
J. Kerényi (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
K. Kovács (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*
J. Markó
Ph. D. Mech. Eng.*
E. Nagy
M. Sc. Phys.*
T. Palágyi
Ph. D. Chem. Eng.*
R. Sikos
M. Sc. Mech. Eng.*
Á. Szemző (Ms.)
M. Sc. Chem.*
E. Szuhai
M. Sc. Electr. Eng.*
L. Veroszta
M. Sc. Mech. Eng.*
M. Sc. Ec.
L. Vékony
Ph. D. Ec.
M. Sc. Metall. Eng.

alkilcsoportnál említetten kívül lehet n-pentil-, n-hexil-, n-decil-csoport, különösen előnyös a metil- és az etilcsoport. A

(B) alkilénlánc előnyösen -(CH₂)_q- általános képletű csoport,

ahol q jelentése 2 és 5 közötti szám, vagy (h) általános képletű csoport, ahol r értéke 2 és 5 közötti szám, vagy (i) vagy (j)

általános képletű csoport, ahol s értéke 1 és 4 közötti egész

szám.

R₃ jelentése előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport, míg

(C) jelentése előnyösen benzilcsoport vagy (d₁) képletű csoport.

Ha (C) jelentése benzilcsoport, R₄ jelentése előnyösen (e)

általános képletű csoport, ahol R₇ és R₈ jelentése előnyösen

hidrogénatom vagy egyikük jelentése R₉-CO- általános képletű

csoport, ahol R₉ jelentése hidrogénatom, metil-, terc-butoxi-,

triklór-metoxi-, (2,2,2)-triklór-etoxi-, benzil-oxi- vagy etoxi-

csoport.

Ha (C) jelentése (d₁) képletű csoport, R₄ jelentése előnyö-

sen hidrogénatom.

R₅ és R₆ jelentése előnyösen 2-klór-etil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő,

Members

A. Antalffy
B. Sc. Electr. Eng.
É. Baranyi (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
I. Gárdonyi (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
A. Kis Kovács (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*
I. Kiss (Ms.)
Ph. D. Chem.*
G. Kovács
M. Sc. Electr. Eng.*
N. Laczó
B. Sc. Mech. Eng.
E. Olchváry (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
L. Schläfer
M. Sc. Chem. Eng.*
J. Sipos
M. Sc. Mech. Eng.*
M. Sívári
M. Sc. Electr. Eng.*
A. Topor (Ms.)
B. Sc. Chem. Eng.*
E. Valyon (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
Á. Válás (Ms.)
Ph. D. Chem. Eng.*
J. Vincze (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*

Consultants

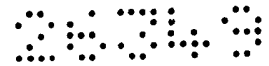
É. Gál (Ms.)
Economist
F. Tórók
M. Sc. Chem.*
A. Vida
LL. M. Prof. of law
L. Vitális
Ph. D. Chem. Eng.

* Registered Patent Attorney

BUDAPEST
V., BAJCSY-ZSILINSZKY ÚT 16.
TAX IDENTIFICATION CODE:
10308859-2-01

TELEPHONE: (36-1) 118-1111
TELEFAX: (36-1) 138-2304
TELEX: 22 58 72 licda h
TELEGR.: DANUBIA Budapest

BANK ACCOUNT
MAGYAR HITELBANK RT.
202-12557



DANUBIA

- 6 -

Patent & Trademark Attorneys

A private company with limited liability

hogy a (II) általános képletű vegyületet - a képletben R₅, R₆ és H-1368 BUDAPEST 39. BOX 98

HUNGARY

Patents, Trademarks, Designs
Search, Documentation

(A) jelentése a megadott és R₄' jelentése azonos R₄ jelentésével, vagy bármely jelenlévő védőcsoport eltávolításával R₄ szubsztituenssé alakítható csoport, T jelentése hidroxilcsoport

M. Lantos
M. Sc. Electr. Eng.*
Managing Director
A. Weichinger
M. Sc. Mech. Eng.*
Deputy Managing Director
I. Molnár
M. Sc. Chem.*
Director of
Chem. and pharm. division
É. Szigeti (Ms.)
LL. M.
Director of
Trademark division

vagy a karboxilcsoportot aktiváló csoport - a (III) általános képletű vegyülettel - a képletben R₁, R₂, R₃, (A) és (B) jelentése a megadott - reagáltatjuk, és a kapott (Ia) általános képletű vegyületet - a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, (C), (B) és (A) jelentése a megadott - a védőcsoportok szelektív eliminálására ismert reakcióban vagy az aminocsoportnak az alkilezésével vagy acilezésével vagy más módon az (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Senior Members

P. Erdély
M. Sc. Mech. Eng.*
H. Kalmár (Ms.)
M. Sc. Mech. Eng.*
J. Kerény (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
K. Kovács (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*
J. Markó
Ph. D. Mech. Eng.*
E. Nagy
M. Sc. Phys.*
T. Palágyi
Ph. D. Chem. Eng.*
R. Sikos
M. Sc. Mech. Eng.*
Á. Szemző (Ms.)
M. Sc. Chem.*
E. Szuhai
M. Sc. Electr. Eng.*
L. Veroszta
M. Sc. Mech. Eng.*
M. Sc. Ec.
L. Vékony
Ph. D. Ec.
M. Sc. Metall. Eng.

Ha a (III) általános képletű vegyületeknek a (II) általános képletű vegyületekkel végbemenő reakciójában ez utóbbi vegyületet karbonsavként (T=OH) alkalmazzuk, a reakciót általában kondenzálószer, így N,N'-diciklohexil-karbodiimid, N-ciklohexil-

Members

A. Antalffy
B. Sc. Electr. Eng.
É. Baranyi (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
I. Gárdonyi (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
A. Kis Kovács (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*
I. Kiss (Ms.)
Ph. D. Chem.*
G. Kovács
M. Sc. Electr. Eng.*
N. Laczó
B. Sc. Mech. Eng.
E. Olchváry (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
L. Schläfer
M. Sc. Chem. Eng.*
J. Sipos
M. Sc. Mech. Eng.*
M. Sovári
M. Sc. Electr. Eng.*
A. Topor (Ms.)
B. Sc. Chem. Eng.*
E. Valyon (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
Á. Válás (Ms.)
Ph. D. Chem. Eng.*
J. Vincze (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*

-N'-morfolino-etil-karbodiimid, N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid; N,N'-karbonil-bisz(imidazol); foszfor-oxi-klorid, foszfor-triklorid, tionil-klorid, oxalil-klorid, etil-klór-formiát; izobutil-klór-formiát; morfolino-etil-izonitril jelenlétében folytatjuk le. A (III) általános képletű karbonsavak aktivált formái lehetnek a savhalogenidek, a szimmetrikus vagy vegyes anhidridek (például metánszulfonsavval, ecetsavval, izovajsavval, pivalinsavval, triklór-ecetsavval); az aktivált amidok (például imidazzollal vagy triazollal); az acil-azidok; az

Consultants

É. Gál (Ms.)
Economist
F. Török
M. Sc. Chem.*
A. Vida
LL. M. Prof. of law
L. Vitéz
Ph. D. Chem. Eng.

aktivált észterek (például p-nitro-fenil-észter, metoxi-metil-észter, 2,4-dinitro-fenil-észter, pentaklór-fenil-észter,

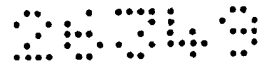
* Registered Patent Attorney

BUDAPEST
V., BAJCSY-ZSILINSZKY ÚT 16.
TAX IDENTIFICATION CODE:
10308859-2-01

TELEPHONE: (36-1) 118-1111
TELEFAX: (36-1) 138-2304
TELEX: 22 58 72 licda h
TELEGR.: DANUBIA Budapest

BANK ACCOUNT
MAGYAR HITELBANK RT.
202-12557

(Lm 5)



DANUBIA

- 7 -

Patent & Trademark Attorneys

A private company with limited liability

HUNGARY
H-1368 BUDAPEST 51, P.O. BOX 198
1-hidroxi-szukcinimido-észter, 1-hidroxi-2-(1H)-piridon-észter, 1-hidroxi-benzotriazol-észter). A reakciót lefolytathatjuk

Patents, Trademark Design, Search, Documentation
bázis, így alkálifém-karbonát vagy -hidrogén-karbonát, alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid vagy szerves

M. Lantos
M. Sc. Electr. Eng.* Managing Director
A. Weichinger
M. Sc. Mech. Eng.* Deputy Managing Director
I. Molnár
M. Sc. Chem.*
Director of Chem. and pharm. division
É. Szigeti (Ms.)
LL. M.
Director of Trademark division

Senior Members

P. Erdély
M. Sc. Mech. Eng.*
H. Kalmár (Ms.)
M. Sc. Mech. Eng.*
J. Kerény (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
K. Kovács (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*
J. Markó
Ph. D. Mech. Eng.*
E. Nagy
M. Sc. Phys.*
T. Palágyi
Ph. D. Chem. Eng.*
R. Sikos
M. Sc. Mech. Eng.*
Á. Szemző (Ms.)
M. Sc. Chem.*
E. Szuhai
M. Sc. Electr. Eng.*
L. Veroszta
M. Sc. Mech. Eng.*
M. Sc. Ec.
L. Vékony
Ph. D. Ec.
M. Sc. Metall. Eng.

Members

A. Antalffy
B. Sc. Electr. Eng.*
É. Baranyi (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
I. Gárdonyi (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
A. Kis Kovács (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*
I. Kiss (Ms.)
Ph. D. Chem.*
G. Kovács
M. Sc. Electr. Eng.*
N. Laczó
B. Sc. Mech. Eng.*
E. Olchváry (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
L. Schláfer
M. Sc. Chem. Eng.*
J. Sipos
M. Sc. Mech. Eng.*
M. Sóvári
M. Sc. Electr. Eng.*
A. Topor (Ms.)
B. Sc. Chem. Eng.*
E. Valyon (Ms.)
M. Sc. Chem. Eng.*
Á. Válás (Ms.)
Ph. D. Chem. Eng.*
J. Vincze (Ms.)
M. Sc. Electr. Eng.*

Consultants

É. Gál (Ms.)
Economist
F. Török
M. Sc. Chem.*
A. Vida
LL. M. Prof. of law
L. Vitéz
Ph. D. Chem. Eng.

* Registered Patent Attorney

BUDAPEST
V., BAJCSY-ZSILINSZKY ÚT 16.
TAX IDENTIFICATION CODE:
10308859-2-01

TELEPHONE: (36-1) 118-1111
TELEFAX: (36-1) 138-2304
TELEX: 22 58 72 licda h
TELEGR.: DANUBIA Budapest

BANK ACCOUNT
MAGYAR HITELBANK RT.
202-12557

Chem. 24, 1304, (1981); CA 51: 8066d, (1957); BE 905 974; CA 104: 141897 (1986); J. Med. Chem. 7, 468, (1964); J. Med. Chem. 6, 85, (1963); Cancer Chem. Rep. 50, 685, (1966); J. Med. Chem. 21, 16 (1977); J. Org. Chem. 26, 1554, (1961); J. Org. Chem. 26, 1674, (1961); CA 64: 10267g, (1966); J. Chem. Soc., 2994, (1960); Biochem. Pharmacol. 11, 847, (1962); Biochem. Pharmacol. 12, 833 (1963); CA 73, 131293c, (1970); Biochem. Pharmacol. 5, 192, (1960).

A (III) általános képletű vegyületek szintén ismertek, és/vagy ismert módon állíthatók elő, például a következő irodalmi helyen leírtak szerint: 96 931, 252 504 számú európai szabadalmi leírás, 903 519 számú belga szabadalmi leírás, 3 016 289 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás, 224 751 számú európai szabadalmi leírás, 2 534 391 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás, 197 478 számú európai szabadalmi leírás.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében R_1 és R_2 jelentése hidrogénatomtól eltérő, kivánt esetben a megfelelő geminális difoszfonsav-származékokká alakíthatók moláris feleslegben alkalmazott trialkil-szilil-kloriddal, -jodiddal vagy -bromiddal, halogénezett oldószerben, így diklór-metánban, 1,2-diklór-etánban, 1,1,2-triklór-etánban. Előnyösen trimetil-szilil-jodidot alkalmazunk.

A reakcióidő néhány perctől 72 óráig terjed, a reakcióhőmérséklet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti, előnyös reakciókörülményeket ismertet a J. Org. Chem.: 28, 2975-78, (1963) irodalmi hely.

Az (I) általános képletű vegyületekben adott esetben jelenlévő szekunder vagy primer-amino-védőcsoportokat ismert módon, különösen a peptidszintézisnél ismertetett módon távolíthatjuk el.

A találmány szerinti vegyületek erős citotoxikus hatásúak daganatos sejtekkel szemben, mint azt az in vivo kísérletek mutatják, például M.P. Hacker, Cancer Res. 45, 4748 (1985) irodalmi helyen leírt vizsgálat alapján. A találmány szerinti vegyületek ID₅₀ értéke (azaz a vegyületeknek az a mennyisége, amely 50 %-ban gátolja az in vitro tenyésztett patkány vagy emberi tumor sejtek növekedését mind szilárd, mind hematikus tumorok esetén), 0,1 és 5 µg/ml tenyésztési közeg közötti. Az említett körülmények között vizsgálva a találmány szerinti N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil-(L)-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-monohidrogén-klorid és N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil-butirol}-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav ID₅₀ értéke 0,1 µg/ml illetve 0,5 µg/ml patkány L1210 leukémia esetén.

In vitro vizsgálatokat végeztünk a találmány szerinti N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil-(L)-alanil}-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsavval különböző humán tumor sejtvoalakokat (például fibrosarcoma HT 1080, oszteosarcoma H₂-OS stb.) alkalmazva, és az ID₅₀ érték 13,6 és 16,5 µg/ml közötti volt. Az említett vegyület kevésbé toxikus, mint a rokon 4-amino-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav, amelynek ID₅₀ értéke 2,7 és 8,2 µg/ml közötti.

Ugyanezt a vegyületet vizsgáltuk in vivo i.v. adagolással

(a tumor beültetését követően 2, 6, 9 és 13 nappal) patkányokon, amelyek Walker B emlőrákban szenvedtek (a 0. napon intramuszkulárisan 10^6 sejtet implantáltunk) és a vegyület teljes mértékben visszaszorította a daganatok növekedését, és ezzel egyidejűleg normális értékre állította be a daganat által kiváltott hiperkalcémiát. Ugyanilyen körülmények között a kiindulási difosfonát (4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav) annak ellenére, hogy nagyobb az in vitro citotoxicitása, meglepő módon hatástalan a daganat növekedésének a visszaszorításában a maximálisan elviselhető adagolási mennyiségben is.

A találmány szerinti vegyületeknek alacsony az akut toxicitása, és az állatok számára jó az elviselhetőségük.

A találmány szerinti vegyületeknek magas a terápiás indexe, alacsony toxicitásuk és hatásos antitumor aktivitásuk figyelembevételével. A találmányunk szerinti vegyületek jó vízoldhatósága révén könnyen állíthatók elő parenterálisan és orálisan alkalmazható gyógyászati készítmények.

Ha az (I) általános képletű vegyületeket olyan embereknek vagy állatoknak adagoljuk, akik alkilezőszerrel kezelhető tumorokkal fertőzöttek, 1 mg és 1,2 g/cm² testfelület közötti mennyiségben, az említett daganatok visszafejlődését okozzák.

A találmány szerinti vegyületek hatásos adagolási mennyiséget ismert módon klinikai kísérletekben határozhatjuk meg. A különböző állatoknál illetve embereknél alkalmazható adagolási mennyiség (mg/m² testfelület) meghatározható a Freireich, E.J. és munkatársai, Quantitative Comparison of Toxicity of Anticancer Agents in Mouse, Rat, Hamster, Dog, Monkey and Man,

Cancer Chemother. Rep., 50, n. 4, 219-244, May 1966 irodalmi helyen leírtak szerint.

A betegnek általában 1 és 1200 mg/kg testtömeg közötti mennyiségben adagoljuk a találmány szerinti vegyületeket, az adagolás időköze függ több tényezőtől, ezek a szakember számára ismertek.

Néhány találmány szerinti vegyület nagy toxicitású lehet, vagy rendelkezhet olyan kedvezőtlen terápiás indexszel, hogy alkalmatlan a betegek antitumor kezelésére. Ezeket a lehetőségeket a szokásos toxikológiai vizsgálatokban könnyen kiszűrhetjük, így például az akut vagy szubakut DL₅₀ értéknek egerekben való meghatározása útján. Természetesen a toxikus hatású vegyületek alkalmazását kerülni kell.

A találmányunk szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk az alkilezőszerekkel kezelhető tumorok kezelésére.

Különösen előnyösen kezelhető a Kahler-betegség, az oszteosarcoma, a csont-metastasis, a mell-, petefészek- és here-daganat.

A találmány szerinti vegyületeket a gyógyászatban alkalmazhatjuk a szilárd és hematikus daganatképződések, így a nyirokszövet daganatok és a leukémia kezelésére is embereknél és állatoknál, mint azt a kísérleti jegyzőkönyvek igazolják.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen intravénásan vagy intraartériásan adagoljuk, de más adagolási formák is alkalmazhatók meghatározott esetekben.

Parenterális adagolásra alkalmasak a steril vizes oldatok, és steril porok, amelyeket a felhasználás helyén alakítunk



oldatokká, valamint az intramuszkuláris vagy intraperitoneális adagolásra alkalmas olajos készítmények.

Más gyógyászati készítmények, így szirupok vagy egyéb folyékony formák, valamint szilárd készítmények, így tabletták vagy kapszulák is alkalmazhatók.

A következő példákkal találmányunkat szemléltetjük.

1. példa

a) Bisz(terc-butoxi)-karbonátnak (450 mg) tetrahidrofuranban (THF; 4 ml) készített oldatát gyorsan hozzáadjuk 4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alaninnak (300 mg) THF-ben (10 ml) és 1 n NaOH-oldatban (1 ml) készített oldatához.

A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 2 órán át, pH-értékét 1 n NaOH-oldatnak ismételt adagolásával mintegy 9-re állítjuk be. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot megosztjuk víz (3 ml) és etil-éter (5 ml) között.

A szerves fázist elöntjük, és a vizes fázist sósav-oldattal megsavanyítjuk, és ismételten extraháljuk etil-éterrel. Az egyesített szerves extraktumokat Na_2SO_4 felett szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk, így habszerű visszamaradó anyagként kapjuk az N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanint (290 mg).

NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1,4$ (s, 9H); 3,1 (m, 2H); 3,65 (m, 8H); 4,55 (m, 1H); 4,99 (d, 1H); 6,62 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 8,1 (s, 1H).

b) N-hidroxi-szukcinimidet (173 mg) és morfolino-etil-izonitrilt (0,133 ml) hozzáadunk az a) lépésben kapott vegyületnek



az oldatához (290 mg). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 1 órán át, majd vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot felvesszük 2 n sósav-oldatban (5 ml), és egymás után többször etil-éterrel (3 x 5 ml) mossuk. A szerves fázist összegyűjtjük, 5 %-os vizes NaHCO₃-oldattal, vízzel (5 ml) mossuk, és Na₂SO₄ felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így olajos anyag marad vissza, amely etil-éter és izopropil-éter elegyéből kristályosodik. Így 260 mg N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanin-hidroxi-szukcinimido-észtert kapunk. Op.: 140-143 °C.

NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,45 (s, 9H); 2,85 (s, 4H); 3,15 (m, 2H); 3,69 (m, 8H); 4,9 (m, 1H); 6,61 (d, 2H); 7,15 (d, 2H).

c) Az előzőek szerint kapott aktivált észternek (50 mg) dimetil-formamidban (DMF, 2,5 ml) készített oldatát lassan hozzácsepegtetjük 5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsavnak (21,8 mg) víznek (2,5 ml), 1 n NaOH-oldatnak (0,331 ml) és DMF-nek (2 ml) az elegyében készített oldatához. A reakcióelegyhez az észter-oldatnak az adagolásával egyidejűleg dimetil-formamidot is adunk, amíg a feloldódás teljessé válik (2,5 ml).

A kapott enyhén opalizáló oldatot centrifugáljuk, a felülúszó folyadékot összegyűjtjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot DMF-fel (5 ml) hígítjuk, így a csapadékot elválasztjuk, amelyet centrifugálással összegyűjtünk és etil-acetáttal mosunk. Így 35 mg N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-trinátrium-sót kapunk. Op.: >260 °C.



NMR (TMS, D₂O): $\delta = 1,3$ (s, 9H); 1,4-1,7 (m, 4H); 1,8-2,05 (m, 2H); 2,62-3,1 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H).

2. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, és reagáltatunk N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanin-hidroxi-szukcinimido-észtert a megfelelő amino-alkil-1-hidroxi-1,1-difoszfonsavval, és így állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (TMS, D₂O): $\delta = 1,3$ (s, 9H); 1,6 (m, 2H), 1,92 (m, 2H); 2,62 - 3,1 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (TMS, D₂O): $\delta = 1,32$ (s, 9H); 2,1 (m, 2H); 2,65-3,1 (m, 2H); 3,21 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-6-amino-1-hidroxi-hexán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (D₂O, TMS): $\delta = 1,3$ (s, 9H); 1,5 (m, 2H); 1,6 (m, 4H); 1,9 (m, 2H); 2,65-3,1 (m, 2H); 3,20 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,32 (s, 9H); 1,4 (d, 3H); 1,7 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,6-3,05 (m, 2H); 3,15 (d, 1H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-3-(2-amino-ciklopent-1-il)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,3 (s, 9H); 1,42-1,75 (m, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,62 - 3,1 (m, 2H); 3,3 (m, 1H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-4,4-pentametilén-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,3 (s, 9H); 1,55 (m, 10H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,62 - 3,1 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-metil-N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só);

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,3 (s, 9H); 1,55 (m, 4H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (s, 3H); 2,62 - 3,1 (m, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-4,4-tetrametilén-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só);



NMR (D₂O, TMS): δ = 1,3 (s, 9H); 1,5 (m, 8H); 1,6 (m, 2H);
1,9 (m, 2H); 2,62 - 3,1 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,85
(d, 2H); 7,15 (d, 2H).

3. példa

Az 1b) példában leírtak szerint járunk el, és reagáltatunk
4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-vajsvat (300 mg) N-
-hidroxi-szukcinimiddel (245 mg) és N-morfolino-etil-izonitril-
lel (0,18 ml), így állítjuk elő a 4-{4-[bisz(2-klór-etil)-
-amino]-fenil}-vajsv-N-hidroxi-szukcinimido-észtert (360 mg),
op.: 80 - 82 °C.

Az 1 c) példában leírtak szerint reagáltatjuk az előzőek
szerint kapott hidroxi-szukcinimido-észtert (112 mg) 5-amino-1-
-hidroxi-pentán-difoszfonsavval (61,2 mg), és így kapjuk az N-
-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirol>-5-amino-1-
-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-trinátrium-sót (80 mg),
op.: >260 °C.

NMR (TMS, D₂O): δ = 1,4-1,7 (m, 4H); 1,8 - 2,05 (m, 4H); 2,15
(t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,18 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 6,8 (d, 2H);
7,15 (d, 2H).

HPLC: Partisfere^R C₁₈, 150 x 4,6 mm; 0,025 m nátrium-heptán-
-szulfonát vizes oldata/acetonitril/dioxán 70:20:10 arányú
elegyében, pH \approx 2,5 H₃PO₄-gyel; áramlási sebesség: 1,3 ml/perc;
 λ = 255 nm. Retenciós idő: 6,86'.

4. példa

A 3. példában leírtak szerint járunk el, és reagáltatunk N-
-4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-vajsv-hidroxi-szukcin-
imido-észtert a megfelelő amino-alkil-1-hidroxi-1,1-difoszfon-



savval, és állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirolil>-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (TMS, D₂O): δ = 1,7 - 2,05 (m, 6H); 2,25 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,18 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 6,85 (d, 2H); 7,2 (d, 2H);

HPLC: Partisfere^R C₁₈, 150 x 4,6 mm; 0,025 m nátrium-heptán-szulfonát vizes oldata/acetonitril/dioxán 70:20:10 arányú elegyében, pH \approx 2,5 H₃PO₄-gyel; áramlási sebesség: 1,3 ml/perc; = 255 nm. Retenciós idő: 5,96'.

N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirolil>-3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (TMS, D₂O): δ = 1,8 - 2,05 (m, 4H); 2,25 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,18 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirolil>-6-amino-1-hidroxi-hexán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (TMS, D₂O): δ = 1,4 (m, 2H); 1,6 (m, 4H); 1,9 (m, 4H); 2,25 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,18 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirolil>-4-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),

NMR (TMS, D₂O): δ = 1,4 (d, 3H); 1,7 (m, 2H); 1,9 (m, 4H); 2,25 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,18 (d, 1H); 3,75 (s, 8H); 6,85 (d, 2H); 7,2 (d, 2H);

N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirolil>-3-(2-amino-ciklopent-1-il)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só)

NMR (TMS, D₂O): δ = 1,42 - 1,75 (m, 9H); 1,9 (m, 4H); 2,25 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,2 (m, 1H); 3,75 (s, 8H); 6,8 (d, 2H);



7,15 (d, 2H);

N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butiroil>-4-amino-4,4-pentametilén-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),
NMR (TMS, D₂O): δ = 1,55 (m, 10H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 4H);
2,15 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-metil-N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butiroil>-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só),
NMR (TMS, D₂O): δ = 1,55 (m, 4H); 1,9 (m, 4H); 2,1 (s, 3H);
2,15 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,18 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H);

N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butiroil>-4-amino-4,4-tetrametilén-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav (trinátrium-só).
NMR (TMS, D₂O): δ = 1,5 (m, 8H); 1,7 - 2,05 (m, 6H); 2,15 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,75 (s, 8H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H).

5. példa

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-trinátrium-sónak (35 mg) metanolban készített oldatát sósavval (2 ml) telítjük, és 40-50 °C hőmérsékleten melegítjük 4 órán át, majd az oldatot kisebb térfogatra pároljuk be, és a kiváló nátrium-kloridot kiszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, és a visszamaradó anyagot acetonnal trituráljuk és szűrjük.

Etanol/etil-éter elegyéből való átkristályosítás után kapjuk az N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-mono-hidrokloridot (25 mg).

Op.: >260 °C.



$[\alpha]_D = +7,9$ ($c = 2$, metanol).

NMR (TMS, D_2O): $\delta = 1,25 - 1,40$ (m, 2H), $1,42 - 1,72$ (m, 2H);
 $1,8 - 2,06$ (m, 2H); $2,9 - 3,2$ (m, 4H); $3,65$ (t, 4H); $4,0$ (t,
4H); $4,1$ (t, 1H); $7,35$ (s, 4H).

HPLC: Partisfere^R C₁₈, 150 x 4,6 mm; 0,025 m nátrium-heptán-
-szulfonát vizes oldata/acetonitril/dioxán 70:20:10 arányú
elegyében, pH $\approx 2,5$ H₃PO₄-gyel; áramlási sebesség: 1,3 ml/perc;
 $\lambda = 255$ nm. Retenciós idő: 4,61'.

6. példa

Az 5. példában leírtak szerint járunk el, és reagáltatjuk a
2. példa szerinti savak trinátrium-sóját, és állítjuk így elő a
következő sav-monohidroklorid-sókat:

N-{4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-1-
-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav:

NMR (D_2O , TMS): $\delta = 1,6$ (m, 2H); $1,92$ (m, 2H); $3,15$ (m, 4H);
 $3,65$ (t, 4H); $4,0$ (t, 4H); $4,1$ (m, 1H); $7,35$ (s, 4H);

N-{4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-3-amino-1-
-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav:

NMR (D_2O , TMS): $\delta = 2,1$ (m, 2H); $3,15$ (m, 4H); $3,65$ (t, 4H);
 $4,0$ (t, 4H); $4,1$ (m, 1H); $7,35$ (s, 4H);

N-{4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-6-amino-1-
-hidroxi-hexán-1,1-difoszfonsav:

NMR (D_2O , TMS): $\delta = 1,5$ (m, 2H); $1,6$ (m, 4H); $1,9$ (m, 2H);
 $3,15$ (m, 4H); $3,65$ (t, 4H); $4,0$ (t, 4H); $4,1$ (m, 1H); $7,35$ (s,
4H).

N-{4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-1-
-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav:



NMR (D₂O, TMS): δ = 1,4 (d, 3H); 1,7 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 3,15 (m, 3H); 3,65 (t, 4H); 4,0 (t, 4H); 4,1 (m, 1H); 7,35 (s, 4H).

N-{4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-3-(2-amino-ciklopent-1-il)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav:

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,5 (m, 8H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,65 (t, 4H); 4,0 (t, 4H); 4,1 (m, 1H); 7,35 (s, 4H);

N-{4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-4,4-pentametilén-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav:

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,45 (m, 10H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,65 (t, 4H); 4,0 (t, 4H); 4,1 (m, 1H); 7,35 (s, 4H);

N-metil-N-{4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav:

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,55 (m, 4H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,65 (t, 4H); 4,0 (t, 4H); 4,1 (m, 1H); 7,35 (s, 4H);

N-{4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-4,4-tetrametilén-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav:

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,5 (m, 8H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,65 (t, 4H); 4,0 (t, 4H); 4,1 (m, 1H); 7,35 (s, 4H).

7. példa

4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alaninnak (150 mg) hangyasavban (1,82 ml) és ecetsavanhidridben (0,64 ml) készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük 3 órán át. A reakcióelegyet

kisebb térfogatra pároljuk be csökkentett nyomáson, és megosztjuk víz (3 ml) és etil-acetát (2 x 50 ml) között. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban lepároljuk. Így kapjuk sárga habként az N-formil-4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanint (160 mg).

$[\alpha]_D = +67^\circ$ (c = 2, etanol).

NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 2,9 - 3,1$ (m, 2H); 3,6 (m, 8H); 4,68 - 4,79 (m, 1H); 6,5 (m, 2H+1H); 6,69 (d, 2H); 8,1 (s, 1H).

Az 1b) és 1c) példában leírtak szerint a kapott vegyületet a hidroxiszukcinimido-észterré (50 mg) alakítjuk, majd ezt 4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsavval (24,1 mg) reagáltatjuk, és így állítjuk elő az N-{N'-formil-4-[bisz-(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil]-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav-trinátrium-sót (32 mg).

$[\alpha]_D = +7,5^\circ$ (c = 2, víz).

NMR (D₂O, TMS): $\delta = 1,7 - 2,0$ (m, 4H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,55 (t, 1H) 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H).

HPLC: Partisfere^R C₁₈, 150 x 4,6 mm; 0,025 m nátrium-heptán-szulfonát vizes oldata/acetonitril/dioxán 70:20:10 arányú elegyében, pH \approx 2,5 H₃PO₄-gyel; áramlási sebesség: 1,3 ml/perc; $\lambda = 255$ nm. Retenciós idő: 2,9'.

8. példa

Az 1c) példában leírtak szerint reagáltatjuk az N-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanin-hidroxiszukcinimido-észtert a megfelelő amino-alkil-1-hidroxi-1,1-difoszfonsavval, és állítjuk elő így a következő vegyületeket:

- N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-trinátrium-só;

NMR (D₂O, TMS): $\delta = 1,4 - 1,6$ (m, 4H); 1,92 (m, 2H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,55 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H);

- N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav-trinátrium-só;

NMR (D₂O, TMS): $\delta = 2,1$ (m, 2H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,55 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H);

- N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-6-amino-1-hidroxi-hexán-1,1-difoszfonsav-trinátrium-só;

NMR (D₂O, TMS): $\delta = 1,5$ (m, 2H); 1,6 (m, 4H); 1,9 (m, 2H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,2 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H);

- N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-trinátrium-só;

NMR (D₂O, TMS): $\delta = 1,4$ (d, 3H); 1,7 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,55 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H);

- N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-3-(2-amino-ciklopent-1-il)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav-trinátrium-só;

NMR (D₂O, TMS): $\delta = 1,42 - 1,75$ (m, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,3 (m, 1H); 3,75 (s, 8H); 4,55 (t, 1H), 6,85 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H);

- N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-

amino-4,4-tetrametilén-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav-
-trinátrium-só;

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,5 (m, 8H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H);
2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,55 (t, 1H), 6,85 (d, 2H);
7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H);

- N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-
amino-4,4-pentametilén-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav-
-trinátrium-só;

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,45 (m, 10H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H);
2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,55 (t, 1H), 6,85 (d, 2H);
7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H);

- N-metil-N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-
-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-
-trinátrium-só;

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,55 (m, 4H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (s, 3H);
2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,75 (s, 8H); 4,55 (t, 1H), 6,85
(d, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,05 (s, 1H);

9. példa

N-{N'-formil-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-
-alanil}}-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav-trinátrium-
-sónak (32 mg) sósavval telített metanolban (1 ml) készített
oldatát 40 - 50 °C hőmérsékleten melegítjük 4 órán át, majd az
oldatot kisebb térfogatra pároljuk be, és a kiváló nátrium-klo-
ridot kiszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, és a visszamara-
dó anyagot acetonnal trituráljuk és szűrjük. Etanol/etil-éter
elegyből való átkristályosítás után az N-{4-[bisz(2-klór-etil)-
-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difosz-



fonsav-monohidrokloridot (25 mg) kapjuk.

Op.: >260 °C

$[\alpha]_D = +7,8^\circ$ (c = 2, metanol)

NMR (D₂O, TMS): $\delta = 1,6$ (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 3,15 (m, 4H); 3,65 (t, 4H); 4,0 (t, 4H); 4,1 (m, 1H); 7,35 (s, 4H).

HPLC: Partisfere^R C₁₈, 150 x 4,6 mm; 0,025 m nátrium-heptán-szulfonát vizes oldata/acetonitril/dioxán 70:20:10 arányú elegyében, pH \approx 2,5 H₃PO₄-gyel; áramlási sebesség: 1,3 ml/perc; $\lambda = 255$ nm. Retenciós idő: 4,24'.

10. példa

4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-vajsv-N-hidroxi-szukcinimido-észternek (73 mg) dimetil-formamidban (1 ml) készített oldatát szobahőmérsékleten keverés közben becspegetjük 4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észternek (52 mg) DMF/víz 5:1 arányú elegyében (0,6 ml) készített oldatába.

3 óra elteltével a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és megosztjuk 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldat (5 ml) és etil-acetát (5 ml) között. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal (2 x 5 ml) extraháljuk és elöntjük. Az egyesített szerves extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Így kapjuk tiszta olajként az N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirol>-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észtert (90 mg).

NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 1,35$ (t, 12H); 1,90 (t, 2H); 2,2 (t, 2H); 2,0 - 2,5 (m, 5H); 2,55 (t, 2H); 3,45 (q, 2H); 3,65 (m, 8H); 4,20 (m, 8H); 6,51 (t, 1H); 6,61 (d, 2H); 7,1 (d, 2H).



11. példa

Jód-trimetil-szilánnak (92 μ l) vízmentes diklór-metánban (1 ml) készített oldatát nitrogén légkörben 0 °C hőmérsékleten becsepegtetjük N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirol>-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észternek (72 mg) vízmentes diklór-metánban (1 ml) készített oldatába. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és metanollal (1 ml) kezeljük. 15 perc elteltével az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a visszamaradó anyagot feloldjuk vízben (2 ml), 1 n NaOH-oldattal (0,228 ml) kezeljük és etil-acetáttal (2x2 ml) extraháljuk. A szerves extraktumokat előntjük, a vizes fázist DMF-fel hígítjuk, így fehér szilárd anyagot kapunk centrifugálás után, ez az N-<4-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirol>-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-dinátrium-só (45 mg).

NMR (D_2O , TMS): δ = 1,9 (m, 6H); 2,25 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,38 (m, 2H); 3,72 (s, 8H); 6,85 (d, 2H); 7,2 (d, 2H).

12. példa

A 10. példában leírtak szerint N-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanin-N-hidroxi-szukcinimido-észtert (87,5 mg) 4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észterrel (50 mg) reagáltatunk, és így kapjuk az N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észtert (87 mg) tiszta olajként.

NMR ($CDCl_3$, TMS): δ = 1,38 (m, 21H); 2,2 (m, 5H); 3,45 (m, 4H); 3,65 (m, 8H); 4,18 (m, 8H); 5,05 (m, 1H); 6,51 (t, 1H);

6,61 (d, 2H); 7,1 (d, 2H).

13. példa

N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észternek (59 mg) 10 %-os sósav-oldatban (1 ml) készített oldatát 1 órán át 45 °C hőmérsékleten melegítjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot etil-éterben (2 ml) szuszpendáljuk és centrifugálással kinyerjük. Így kapjuk az N-<{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-dihidrokloridot (45 mg).
NMR (TMS, D₂O): δ = 1,22 (t, 12H); 1,95 (m, 4H); 3,2 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 3,7 (t, 4H); 3,95 (m, 12H); 4,1 (t, 1H); 7,38 (s, 4H).

14. példa

Jód-trimetil-szilánnak (134 μ l) vízmentes diklór-metánban (1 ml) készített oldatát keverés közben nitrogén légkörben becsepegtetjük N-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észternek (93 mg) vízmentes diklór-metánban (1 ml) készített 0 °C hőmérsékletre hűtött oldatába.

A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és metanollal (1 ml) kezeljük. 15 perc elteltével az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk vízben, 1 n NaOH-oldattal (0,254 ml) kezeljük és etil-acetáttal (2 x 3 ml) extraháljuk. A szerves extraktumokat előntjük. A vizes fázist DMF-fel hígítjuk, így szilárd anyag válik ki, amelyet centrifugálással elválasztunk és



etil-acetáttal mosunk.

Így 45 mg N-{4-[(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-dinátrium-sót kapunk.

NMR (D₂O, TMS): δ = 1,95 (m, 4H); 2,9 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 3,65 (m, 1H); 3,75 (s, 8H); 6,88 (d, 2H); 7,18 (d, 2H).

15. példa

A 12. és 13. példában leírtak szerint dolgozunk N-(terc-butoxi-karbonil)-4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanin-hidroxi-szukcinimido-észtert és a megfelelő amino-alkil-1,1-difoszfonsav-tetraalkil-észtereket használva, és így a következő vegyületeket állítjuk elő:

- N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-3-amino-propán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-dihidroklorid;
- N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-5-amino-pentán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-dihidroklorid;
- N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-6-amino-hexán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-dihidroklorid;
- N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-pentán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-dihidroklorid;
- N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-3-(2-amino-ciklopent-1-il)-propán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-dihidroklorid;

- N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-4,4-tetrametilén-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-dihidroklorid;
- N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-4-amino-4,4-

-pentametilén-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-
-dihidroklorid;

- N-metil-N-{4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanil}-5-
-amino-pentán-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észter-dihidroklorid.

16. példa

Az 1a) és 1b) példában leírtak szerint járunk el, és a 3-
-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-fenil-alanint [J. Med. Chem. 6,
85, (1963)] N'-(terc-butoxi-karbonil)-3-[bisz(2-klór-etil)-
-amino]-(L)-fenil-alanin-hidroxi-szukcinimido-észterre alakít-
juk, amelyet 5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsavval rea-
gáltatunk az 1c) példában leírtak szerint, és így kapjuk az N-
-{N'-(terc-butoxi-karbonil)-3-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-
-fenil-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-tri-
nátrium-sót.

A vegyületet ezután N-{3-[bisz(2-klór-etil)-amino]-(L)-
-fenil-alanil}-5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-difoszfonsav-
-dihidrokloriddá alakítjuk az 5. példában leírtak szerint.

17. példa

Az 1a) és 1b) példában leírtak szerint N⁶,N⁶-bisz(2-klór-
-etil)-(DL)-lizint [J. Med. Chem. 7, 468 (1964)] N²-(terc-
-butoxi-karbonil)-N⁶,N⁶-bisz(2-klór-etil)-(DL)-lizin-hidroxi-
-szukcinimido-észterre alakítunk, amelyet 4-amino-1-hidroxi-
-bután-1,1-difoszfonsavval reagáltatunk az 1c) példában leírtak
szerint, és így kapjuk az N-[N²-(terc-butoxi-karbonil)-N⁶,N⁶-
-bisz(2-klór-etil)-(DL)-lizinil]-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-di-
foszfonsav-trinátrium-sót, amelyet ezután N-[N⁶,N⁶-bisz(2-klór-
-etil)-(DL)-lizinil]-4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav-

-dihidrokloriddá alakítunk az 5. példában leírtak szerint.

18. példa

Az 1b) példában leírtak szerint 4-{2-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-vajsvat [J. Org. Chem. 26, 1554 (1961)] N-hidroxi-szukcinimiddel és N-morfolino-etil-izonitrillel reagáltatunk, és így állítjuk elő a 4-{2-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-vajsv-N-hidroxi-szukcinimido-észtert. Ezt az N-hidroxi-szukcinimido-észtert 4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észterrel reagáltatjuk a 10. példában leírtak szerint, és így az N-<4-{2-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirol>-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-tetraetil-észtert állítjuk elő, amelyet ezután jód-trimetil-szilánnal reagáltatunk a 11. példában leírtak szerint, és így állítjuk elő az N-<4-{2-[bisz(2-klór-etil)-amino]-fenil}-butirol>-4-amino-bután-1,1-difoszfonsav-dinátrium-sót.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek - a képletben R_1 és R_2 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy C_1 - C_4 alkilcsoport;
- (A) jelentése hidrogénatom, halogénatom (klór-, bróm- vagy jódatom), hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú C_1 - C_{12} alkilcsoport,
- (B) jelentése kovalens kötés, egyenes vagy elágazó szénláncú, C_1 - C_8 alkilén-csoport, vagy a szomszédos nitrogénatommal
- (a) általános képletű csoportot jelent - a képletben az $-N(R_3)$ és $(CH_2)_m$ általános képletű csoportok a gyűrűben 1,1; 1,2; 1,3; vagy 1,4-helyzetben vannak, vagy jelentése
- (b) általános képletű orto-, meta- vagy para-helyettesített alkilén-csoport, vagy (c) általános képletű, legalább egy heteroatomot tartalmazó alkilénlánc, m értéke 5 vagy 6; n és n_1 értéke 1 - 5; p értéke 0 vagy 1 és X jelentése oxigénatom, kénatom, $N-CH_3$ képletű csoport, vagy
- $$\begin{array}{c} | \\ -NH-CO-NH- \end{array}$$
- képletű ureido-csoport, R_3 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, C_1 - C_9 alkilcsoport, C_3 - C_6 cikloalkilcsoport, benzilcsoport, fenilcsoport vagy p-metoxi-benzil-csoport -,
- (C) jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, C_1 - C_5 alkilén-csoport, fenilén-csoport vagy (d) általános képletű aralkilén-csoport - a képletben n értéke a megadott -,
- R_4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú C_1 - C_4 alkilcsoport, vagy (e) általános képletű csoport -

a képletben R₇ és R₈ jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, C₁-C₆ alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, p-metoxi-benzil-csoport, vagy R₇ és R₈ közül az egyik jelentése a megadott, a másik jelentése pedig (f) általános képletű csoport - a képletben R₉ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, C₁-C₄ alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, p-metoxi-fenil-csoport, egyenes vagy elágazó szénláncú, C₁-C₄ alkoxics csoport, halogén-C₁-C₄-alkoxi-csoport - R₅ és R₆ jelentése halogén-etil-csoport (2-klór-etil-, 2-bróm-etil-, 2-jód-etil-csoport) vagy R₅ és R₆ a közbezárt nitrogénatommal együtt (g) képletű 1-aziridinil-csoportot alkot -, izomerjeik, diasztereoizomerjeik és gyógyászatilag elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol A jelentése hidroxilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol A jelentése hidrogénatom.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R₁ és R₂ jelentése C₁-C₄ alkilcsoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol (B) jelentése C₂-C₅ alkilén-csoport és R₃ jelentése hidrogénatom.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol

(B) jelentése (i) vagy (j) általános képletű csoport, ahol s értéke 1 és 4 közötti szám.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol (C) jelentése fenilén- vagy benzilcsoport, és R₅ és R₆ jelentése 2-klór-etil-csoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, ahol (C) jelentése benzilcsoport és R₄ jelentése amino-, terc-butoxi-karbonil-amino-, formil-amino-, acetil-amino-, benzil-oxi-karbonil-amino- vagy etoxi-karbonil-amino-csoport.

10. A 8. igénypont szerinti vegyületek, ahol (C) jelentése fenetilén-csoport és R₄ jelentése hidrogénatom.

11. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyületet - a képletben R₅, R₆ és (C) jelentése a megadott és R₄' jelentése azonos R₄ jelentésével, vagy bármely jelenlévő védőcsoport eltávolításával R₄ szubsztituenssé alakítható csoport, T jelentése hidroxilcsoport vagy a karboxilcsoportot aktiváló csoport - a (III) általános képletű vegyülettel - a képletben R₁, R₂, R₃, (A) és (B) jelentése a megadott - reagáltatjuk, és a kapott (Ia) általános képletű vegyületet - a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, (C), (B) és (A) jelentése a megadott - a védőcsoportok szelektív eliminálására ismert reakcióban vagy az aminocsoportnak az alkilezésével vagy acilezésével vagy más módon az (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

12. Antitumor hatású gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak nemtoxikus hordozóanyaggal együtt.

13. Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása
antitumor hatású gyógyszerek előállítására.

A meghatalmazott:

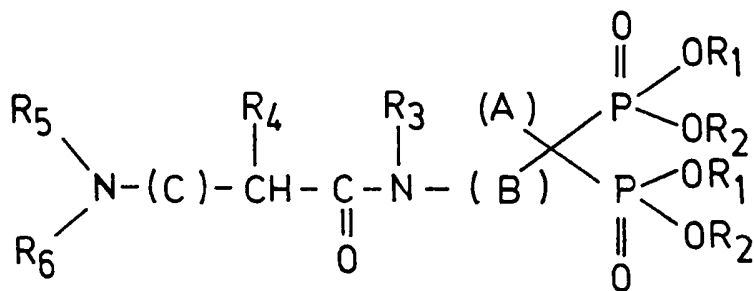
+ 2 legvit
Hj

1215/92

61027

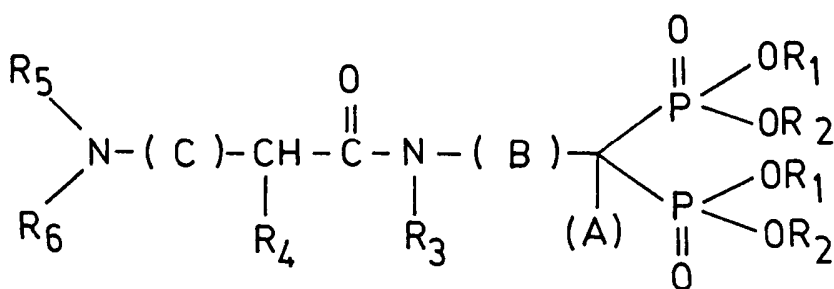
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2/1

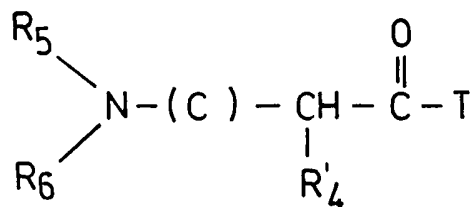


61027

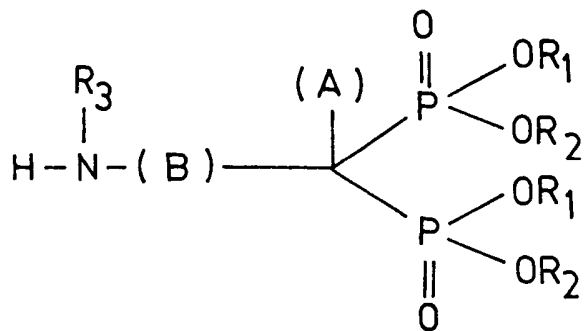
(I) ✓



(Ia)



(II)



(III)

12 15 (92)



61027

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2/2

