



**SUOMI-FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69849**  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT**

**C (45) Patentti myönnetty**  
**Patent meddelat 26.8.86**

**(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 F 9/65 // C 07 F 9/24**

**(21) Patentihakemus — Patentansökning** 821021  
**(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag** 23.03.82  
**(23) Alkupaivä — Giltighetsdag** 23.03.82  
**(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig** 25.09.82  
**(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. —**  
**Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad** 31.12.85  
**(86) Kv. hakemus — Int. ansökan**  
**(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet** 24.03.81

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken  
Tyskland(DE) P 3111428.8 Toteennäytetty-  
Styrkt

- (71) Asta-Werke Aktiengesellschaft Chemische Fabrik, Artur-Ladebeck-Str. 128-152, 4800 Bielefeld 14, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Gerhard Scheffler, Bielefeld, Ulf Niemeyer, Bielefeld, Norbert Brock, Bielefeld, Jörg Pohl, Halle, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Menetelmä uusien oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfonihappojen ja niiden neutraalien suolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya oxazafosforin-4-tio-alkansulfonsyror och deras neutrala salter

**(57) Tiivistelmä**

Kyseessä oleva keksintö koskee menetelmää uusien, terapeutisesti käytettävien oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfonihappojen ja niiden neutraalien suolojen valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on I, jossa

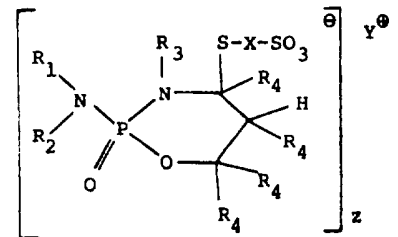
$R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$ , jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä, etyyliä, 2-kloorietyyliä tai 2-metaanisulfonyylioksietyyliä, ja ainakin kaksi näistä jännöksistä on 2-kloorietyyli ja/tai 2-metaanisulfonyylioksietyyli,

$R_4$  on vety tai metyyli,

X on suoraketjuinen tai haarautunut  $C_{2-6}$ -alkyleeni, jossa voi olla merkatoryhmä alkyleeniketjun 1-, 2-, 3-, 4- tai 5-asennossa olevassa hiiliatomissa, ja

$Y^{\oplus}$  on vetykationi, alkali- tai maa-alkalikationi, guanidinium-, morfolinium- tai sykloheksyyliammonium-kationi tai kationi, joka on peräisin amiinista, jonka kaava on  $NR_5R_6R_7$ , jossa jännöksät  $R_5-R_7$  voivat olla samat tai erilaiset ja merkitsevät vetyä,  $C_1-C_2$ -alkyyliiryhmiä tai oksietyyliiryhmiä, tai

$Y^{\oplus}$  on etyleenidiammoniumkationi  $H_3N^{\oplus}-CH_2CH_2-NH_3^{\oplus}$  tai piperatsooniumkationi, ja z on 1, kun  $Y^{\oplus}$  on yksiemäksinen kationi, tai 2, kun  $Y^{\oplus}$  on kaksiemäksinen kationi tai kationi yhdisteessä, joka sisältää kaksi yksiemäksistä kationia.



I

(57) Sammandrag

Föreliggande uppfinning avser ett förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara oxazafosforin-4-tioalkansulfonsyror och deras neutrala salter med den allmänna formeln I, vari

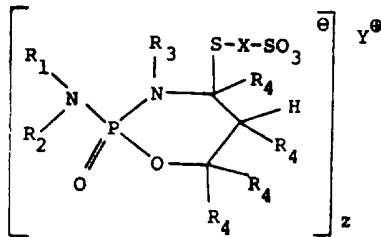
$R_1$ ,  $R_2$  och  $R_3$ , som kan vara lika eller olika, betecknar väte, metyl, etyl, 2-kloretyl eller 2-metansulfonyloxietyl, varvid åtminstone två av dessa rester är 2-kloretyl och/eller 2-metansulfonyloxietyl,

$R_4$  är väte eller metyl,

X är en rak eller förgrenad  $C_{2-6}$ -alkylen, som kan ha en merkaptogrupp vid kolatomen i 1-, 2-, 3-, 4- eller 5-ställningen i alkylkedjan, och

$Y^{\oplus}$  är en vätekatjon, alkali- eller jordalkalikatjon, guanidinium-, morfolinium- eller cyklohexylammoniumkatjon eller en katjon, som är härledd från en amin med formeln  $NR_5R_6R_7$ , vari resterna  $R_5-R_7$  kan vara lika eller olika och betecknar väte,  $C_1-C_2$ -alkylgrupper eller oxietylgrupper,

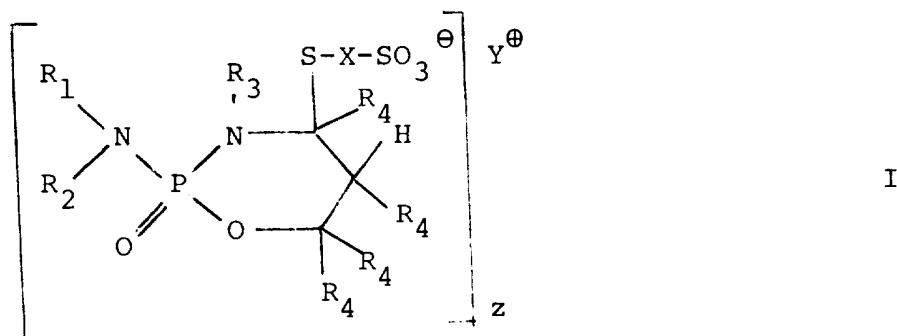
$Y^{\oplus}$  är en etylendiammoniumkatjon  $H_2N^{\oplus}-CH_2CH_2-NH_3^{\oplus}$  eller en piperazoniumkatjon och z är 1, då  $Y^{\oplus}$  är en enbasisk katjon, eller 2, då  $Y^{\oplus}$  är en tvåbasisk katjon eller en katjon av en förening med två enbasiska katjoner.



I

Menetelmä uusien oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfoni-  
happojen ja niiden neutraalien suolojen valmistamiseksi

Kyseessä oleva keksintö koskee uusia oksatsafosforiini-4-  
tio-alkaanisulfonihappoja ja niiden neutraaleja suoloja,  
joiden yleinen kaava on I



jossa

$R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$ , jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä, etyyliä, 2-kloorietyyliä tai 2-metaanisulfonyylioksietyyliä, ja ainakin kaksi näistä jäännöksistä on 2-kloorietyyli ja/tai 2-metaanisulfonyylioksietyyli,

$R_4$  on vety tai metyyli,

X on suoraketjuinen tai haarautunut  $C_{2-6}$ -alkyleeni, jossa voi olla merkaptoryhmä alkyleeniketjun 1-, 2-, 3-, 4- tai 5- asennossa olevassa hiiliatomissa, ja

$Y^{\oplus}$  on vetykationi, alkali- tai maa-alkalikationi, guanidinium-, morfolinium- tai sykloheksyyliammoniumkationi tai kationi,

joka on peräisin amiinista, jonka kaava on  $NR_5R_6R_7$ , jossa jäännökset  $R_5-R_7$  voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä,  $C_1-C_2$ -alkyyliiryhmiä tai oksietyyliiryhmiä, tai

$Y^{\oplus}$  on etyleenidiammoniumkationi  $H_3N^{\oplus}-CH_2CH_2-NH_3^{\oplus}$  tai piperatsoniumkationi ja z on 1, kun  $Y^{\oplus}$  on yksiemäksinen kationi, tai 2 kun  $Y^{\oplus}$  on kaksiemäksinen kationi tai kationi yhdisteessä, joka sisältää kaksi yksiemäksistä kationia.

Helposti saatavina ja ominaisuuksiltaan edullisina ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet parhaina pidettyjä, joissa  $Y^{\oplus}$  merkitsee guanidinium-, morfolinium- tai sykloheksyyliammoniumkationia tai kationia, joka on peräisin amiinista, jonka


kaava on  $\text{NR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ , jossa ketju  $\text{R}_5\text{-R}_7$  on sama tai erilainen ja merkitsee vetyä,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alkyyliiryhmiä tai oksietyyliiryhmiä, tai jossa  $\text{Y}^\oplus$  on etyleenidiammoniumkationi  $\text{H}_3\overset{\oplus}{\text{N}}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3$  tai piperatsoniumkationi ja  $z$  on 1, kun  $\text{Y}^\oplus$  on yksiemäksinen kationi tai 2, kun  $\text{Y}^\oplus$  on kaksiemäksinen kationi tai sellaisen yhdisteen kationi, jossa on kaksi yksiemäksistä kationia.

Kaavan I mukaisten happojen kalium- ja maa-alkalisuoloilla on myös edullisia ominaisuuksia ja ne ovat sen vuoksi parhaina pidettyjä.

Kaavan I mukaisista hapoista, jotka on neutraloitu typpiemäksien avulla, ovat erikoisen suosittuja ammoniumsuolat, joissa  $\text{Y}^\oplus$  on  $\text{NH}_4^\oplus$ -kationi, sykloheksyyliammoniumsuolat, joissa  $\text{Y}^\oplus$  on  $\text{C}_6\text{H}_{11}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3$ -kationi, tai guanidiniumsuolat, joissa  $\text{Y}^\oplus$  on  $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_2=\text{C}(\text{NH}_2)$ -kationi.

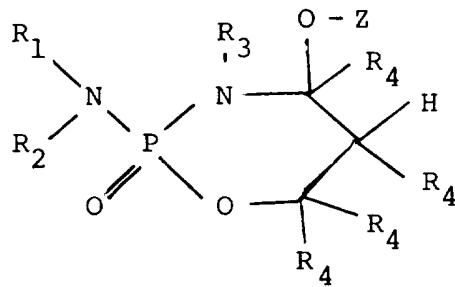
Keksinnön mukaisista suoloista ovat erikoisen helposti saatavia ja sen vuoksi parhaina pidettyjä cis-natrium-2- $\overline{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli $\overline{7}$ -tioetaanisulfonaatti ja vastaava ammonium-, sykloheksyyliammonium- ja kaliumsuola.

Alkyleeniryhmän X merkptoryhmän paikan numeroiminen alkaa sulfoniryhmän sisältävästä C-atomista.

Erikoisen tärkeitä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa  $\text{R}_1$  ja  $\text{R}_2$  esittävät 2-kloorietyyliiryhmää,  $\text{R}_3$  ja  $\text{R}_4$  merkitsevät vetyä, X on etyleeniryhmä ja  $z = 1$  ja  $\text{Y}^\oplus = \text{NH}_4^\oplus$ ,  $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3$ - tai  $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_2 = \text{C}(\text{NH}_2)_2$  tai  $\text{X} = (\text{CH}_2)_3$ ,  $z = 1$ , ja  $\text{Y} = \overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_2 = \text{C}(\text{NH}_2)_2$ .

Keksinnön mukaisia oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfonihappoja ja niiden neutraaleja suoloja, joiden yleinen kaava on I, saadaan keksinnön mukaisesti siten, että annetaan 4-hydroksi- tai 4- $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi-oksatsafosforiinin, jonka yleinen kaava on II

69849



II

jossa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I, ja  $Z$  on vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli, reagoida yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa  $X$  ja  $Y^{\oplus}$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I, ja jos  $Y^{\oplus}$  on vety, neutraloidaan saatu oksatsafosforiini-4-tioalkaanisulfonihappo jollakin emäksellä, joka vastaa  $Y^{\oplus}$ :n toista merkitystä.

Sopivina liuottimina tulevat kyseeseen vesi, alkoholit, varsinkin alkanolit, joissa on 1-6 C-atomia kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isobutanoli, alkyyliketoneit, joissa on 1-4 C-atomia kuten erikoisesti asetoni, metyylietyyliketoni, dimetyyliformamidi (DMF), heksametyylifosforihappotriamidi, halogenoidut hiilivedyt, joissa on 1-3 hiiliatomia kuten kloroformi, etyleenidikloridi, tetrahydrofuraani, dietyylieetterit tai muut senkaltaiset liuottimet tai sellaisten liuotinten seokset. Reaktio suoritetaan lämpötilavälillä  $-60 - +80^{\circ}\text{C}$ , etupäässä  $-30 - +60^{\circ}\text{C}$ , varsinkin välillä  $-30 - +40^{\circ}\text{C}$ , so. jäädyttäen, huoneen lämmössä tai kuumentaen. Reaktio voi tapahtua siten, että mukana on hapanta katalysaattoria kuten jotakin epäorgaanista tai orgaanista happoa, kuten erikoisesti trikloorietikkahappoa tai Lewis-happoa kuten  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{Z}_n\text{Cl}_2$  tai  $\text{TiCl}_4$ .

Kaavan I mukaisen sulfonaatin kationi  $Y^{\oplus}$  voidaan vaihtaa toiseen kationiin, esimerkiksi vastaavan ioninvaihtajahartsin avulla. Tämä vaihto on suositeltavaa sellaisissa tapauksissa, joissa on vaikeata valmistaa keksinnön mukaisen menetelmän avulla suolaa, jossa on jokin määrätty kationi  $Y^{\oplus}$ .

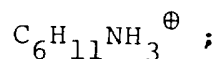
Haluttua suolaa voidaan siten saada runsas saalis jostakin toisesta, helposti valmistettavasta suolasta.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet eristetään tavanmukaisilla, tällaisten aineiden puhdistusmenetelmillä kuten kiteyttämällä, saostamalla tai kromatografisen puhdistuksen avulla kuten erikoisesti Sephadexin avulla. Rakenteen varmistus tapahtuu sulamispisteen, ohutlevykromatografian, elementaari-analyysin tai IR- ja NMR-spektraalianalyysin avulla.

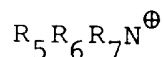
Keksinnön mukaisessa menetelmässä lähtöaineina käytetyt yhdisteet ovat tunnettuja, ne voidaan lisätä kiteisinä tai raakatuotteina ja niitä voidaan syntetisoida tunnetulla tavalla:

4-hydroksi-oksatsafosforiineja saadaan pelkistämällä 4-hydroksiperoksi-johdannaisia (esimerkiksi A. Takamizava ym., J.Amer.Chem.Soc. 95, 589 (1973) ja DE-OS 2 317 178). 4-alkoksi-oksatsafosforiineja muodostuu happamassa katalyysissä hydroksijohdannaisista vastaavassa alkoholissa. Tioleja saadaan antamalla vastaavan natriumbromialkaanisulfonaatin reagoida tiovirtsa-aineen kanssa tiuroniumsuolaksi ja hajottamalla se ammoniakilla ja muuttamalla merkaptoalkaanisulfonaatti halutuksi suolaksi.

Jos  $Y^{\oplus}$  on alkalikationi, on kyseessä erikoisesti natrium- tai kaliumsuola; jos  $Y^{\oplus}$  on maa-alkalikationi, on kyseessä erikoisesti neutraali kalsium- tai magnesiumsuola; jos  $Y^{\oplus}$  on sykloheksyyliammoniumkationi, on kyseessä seuraava kationi:



jos  $Y^{\oplus}$  on kationi



on se johdettu erikoisesti seuraavista amiineista: metyyliamiini, etyyliamiini, dimetyyliamiini, dietyyliamiini, trimetyyliamiini, trietyyliamiini, metyylietyyliamiini, dimetyylietyyliamiini, dietyylimetyyliamiini, 2-hydroksi-etyyliamiini,

bis-(2-hydroksi-etyyli)-amiini, tris-(2-hydroksi-etyyli)-amiini, (2-hydroksi-etyyli)-metyyliamiini, (2-hydroksi-etyyli)-dimetyyliamiini, bis-(2-hydroksi-etyyli)-metyyliamiini, (2-hydroksi-etyyli)-etyyliamiini, (2-hydroksi-etyyli)-dietyyliamiini, bis-(2-hydroksi-etyyli)-etyyliamiini, (2-hydroksi-etyyli)-metyylietyyliamiini.

Keksinnön mukaisina oksatsafosforiini-johdannaisina, joiden kaava on I, pidetään kaikkia neljää mahdollista stereoisomeeriä, so. molempia raseemisia cis-isomeerejä (2rs, 4rs) ja molempia raseemisia trans-isomeerejä (2rs, 4rs) ja neljää erillistä optisesti aktiivista cis-isomeeriä (2r, 4s ja 2s, 4r) ja trans-isomeerejä (2r, 4r ja 2s, 4s) ja niiden seoksia. Cis/trans-seokset voidaan erottaa tunnetulla tavalla, etupäässä fraktioivan kiteyttämisen avulla. Optisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan saada tavanmukaisten rasemaattien erottamismenetelmien avulla, esimerkiksi fraktioivasti kiteyttämällä kaavan I mukaisen raseemisen sulfonihapon diastereomeerisiä suoloja optisesti aktiivisten emästen kanssa tai mahdollisesti käyttämällä optisesti aktiivisia lähtötuotteita, joiden kaava on II, synteetissä.

Tavallisesti muodostuu synteessissä cis/trans-seoksia. Tästä saadaan hyvin kiteytyvillä yhdisteillä cis- tai transmuoto, varsinkin cis-muoto, kiteytettyä. Mutta jos reaktio suoritetaan vedettömissä liuottimissa tai sellaisissa liuottimissa, joissa on vain hyvin vähän vettä, saadaan yksinomaan tai aivan pääasiallisesti yhtä ainoata muotoa, varsinkin cis-muotoa. Siten voidaan valmistaa sellaisen, kaavan I mukaisen yhdisteen, joka ei kiteydy tai kiteytyy huonosti, puhdasta cis-muotoa esimerkiksi siten, että lisätään kaavan II mukaisen yhdisteen asetoniliuos kaavan III mukaisen yhdisteen vesiliuokseen lämpötilavälillä  $-30 - +20^{\circ}\text{C}$ , ja reaktion tapahduttua saostetaan uudelleen useita kertoja.

Kaavan II mukaisia lähtöaineyhdisteitä voidaan käyttää raseemisina cis- ja trans-isomeereinä (kts. valmistusta edellä), optisesti aktiivisena cis- ja trans-muotona ja niiden seoksina. Kaavan II mukaisia optisesti aktiivisia yhdisteitä saadaan esimerkiksi optisesti aktiivisten sulfonihappojen suoloista (kts. valmistusta edellä), siten että ne hydrolysoidaan vastaaviksi kaavan II mukaisiksi optisesti aktiiviseksi 4-hydroksi-oksatsafosforiineiksi (vedessä esimerkiksi välillä 0-50°C, erikoisesti 5-30°C) ja hapetetaan vapaaksi tuleva kaavan III mukainen tioli disulfideiksi (esimerkiksi jodin tai vetyperoksidin avulla vedessä). Eräässä toisessa menetelmässä lähdetään esimerkiksi erillisestä optisesti aktiivisesta syklofosfamidi-johdannaisesta, esimerkki n:o 16 tai 33 patenttihakemuksessa FI-812798, ja hydrolysoidaan tämä yhdiste optisesti aktiiviseksi 4-hydroksi-syklofosfamidiksi. Vielä eräässä menetelmässä muutetaan esimerkiksi optisesti aktiivinen syklofosfamidi (DE-OS 29 44 106) [Peter et al, Cancer Treatment Reports 60, 429 (1976)] selostetussa menetelmässä optisesti aktiiviseksi 4-hydroksi-syklofosfamidiksi.

Rasemaattien hajottamisessa tulevat kyseeseen esimerkiksi optisesti aktiivisina emäksinä l-fenylylietyyliamiini, brusiini, kinidiini, strykniini ja kinkoniini, ja muut emäkset ja menetelmät, jotka on selostettu "Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds", osa 2, Paul Newman, 1981, kustantaja Optical Resolution Information Center, Riverdale, USA. Näitä optisesti aktiivisia emäksiä voidaan käyttää myös synteessissä, joka tapahtuu kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan III mukaisen yhdisteen välisen reaktion mukaan, jo ilmoitetun Y:n merkitysten asemesta. Tässä tapauksessa on tämän jälkeen vaihdettava tämä optisesti aktiivinen emäs tavallisella tavalla vetyyn tai muuhun emäkseen Y, joka vastaa jo ilmoitettua Y:n määritelmää.

Eräs toinen menetelmä oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfonihappojen ja niiden neutraalien suolojen valmistamiseksi on tunnettu siitä, että annetaan kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja



Z on vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli, reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jossa  $Y^{\oplus}$  johtuu optisesti aktiivisesta emäksestä, joka ei vastaa jo ilmoitettua Y:n määritelmää, ja reaktion jälkeen vaihdetaan tämä toinen optisesti aktiivinen emäs vetyyn tai emäkseen, joka on ilmoitetun Y:n määritelmän mukainen.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää syövän torjumiseen ja immuunisupressioon. Niillä on voimakas antituumori-vaikutus. Niille on ominaista suuri tehokkuus parenteraalisesti ja oraalisesti annettaessa sekä vain vähäinen yleinen toksisuus. Niillä on in vivo hyvä karsinotoksinen selektiivisyys ja in vitro suuri sytotoksinen spesifisyys.

Karsinotoksinen vaikutuksen toteamiseksi tutkittiin yhdisteitä eläinkokeissa useihin tuumoreihin, joilla oli erilainen kemoresistenssi. Niiden arvostelemista varten määrättiin probit-analyysin avulla suhteesta annosten logaritmien ja parantuneiden ja eloonjääneiden koe-eläinten lukumäärien välillä keskimääräiset kuratiivisesti vaikuttavat annokset ( $DC\ 50$   $\sqrt{\text{mg/kg}}$ ). Vertailuaineena, joka on kemiallisen rakenteensa puolesta lähellä keksinnön mukaisia tuotteita, käytettiin kaupasta saatavaa yhdistettä syklofosfamidi.

Rotan (heimo: BD IX) lymfaleukemian L 5222 tapauksessa oli tämä keskimääräisesti kuratiivinen annos - annettuna yhden ainoan kerran intravenööttisesti 5. päivänä leukemian ymppäämisestä - keksinnön mukaisilla aineilla samoin kuin syklofosfamidilla 1,5 mg/kg.

Kemosensitiivisen Yoshida-Aszites-karsinosarkooman suhteen (linja AH 13) rotalla (heimo: Sprague-Dawley) oli tämä DC 50 keksinnön mukaisilla yhdisteillä samoin kuin vertailuaineella syklofosfamidilla 1 mg/kg.

Analogisella tavalla tutkittiin toksista vaikutusta ja määrättiin annosten logaritmien ja kuolleisuuslukujen suhteesta keskimääräinen letaaliannos ( $DL\ 50$   $\sqrt{\text{mg/kg}}$ ).

Keksinnön mukaisilla aineilla on tämä DL 50 annettaessa yhden kerran intravenööttisesti noin 300 mg/kg. Vertailemalla määrätty keskimääräinen letaaliannos syklofosfamidia annettaessa yhden kerran intravenööttisesti on 244 mg/kg. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on niin muodoin noin 20 % vähäisempi akuutti toksisuus eli samalla kuratiivisella vaikutuksella vastaavasti korkeampi terapeutinen laajuus.

Sytotoksisen spesifisyyden in vitro tutkimista varten inkuboitiin kulloinkin noin  $3 \cdot 10^7$  steriilisti otettua solua kemoresistentistä Yoshida-Aszites-karsinosarkoomasta (linja AH 13, heimo ASTA) nousevien konsentraatioiden kanssa keksinnön mukaisia aineita 2 h ajan  $37^{\circ}\text{C}$ :ssa ja istutettiin usean pesukerran jälkeen käsittelemättömien isäntäeläinten vatsaonteloon. Suhteesta konsentraatioiden logaritmien ja kehittyneiden tuumoreiden lukumäärän välillä määrättiin probit-analyysin avulla keskimääräisesti sytotoksiset annokset ( $\text{CE } 50 \text{ } \overline{\mu\text{g/ml}}$ ). Näissä koeolosuhteissa on CE 50 keksinnön mukaisilla yhdisteillä välillä 3-5  $\mu\text{g/ml}$ .

Koska syklofosfamidilla ei ole lähinnä inaktiivisena siirtomuotoyhdisteenä mitään sytotoksista vaikutusta, käytettiin näissä kokeissa vertailuaineena aktiivista primääri-metaboliittia 4-hydroksi-syklofosfamidia, joka muodostuu elimistössä entsyymaattisen aktivoinnin kautta etupäässä maksassa. Tällä vertailuaineella on keskimääräinen sytotoksinen konsentraatio samaten noin 5  $\mu\text{g/ml}$ .

Seuraavilla esimerkeillä on tarkoituksena valaista kyseessä olevaa keksintöä lisää ilman sen rajoittamista.

#### Esimerkki 1

2- $\overline{\mu}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\overline{\nu}$ -etaanisulfonihapon sykloheksyyliammoniumsuola

5,6 g (20 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia  $\overline{\nu}$ eli 2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-4-hydroksi-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsa-

fosforiini-2-oksidiä ja 4,8 g (20 mmoolia) sykloheksyyliammonium-2-merkptoetaanisulfonaattia liuotettiin 100 ml:aan tislattua vettä, lisättiin hieman trikloorietikkahappoa ja annettiin seisoa 3 vrk 0°C:ssa jääkaapissa. Sen jälkeen poistettiin liuotin korkeavakuudessa, jäännös otettiin asetoniin, haihdutettiin uudelleen, kiteytettiin asetonista ja uudelleenkiteytettiin isopropanolista.

Tuotos: 7,2 g (72 % teor.) sp. 149-151°C (cis-muoto).

### Esimerkki 2

2-(2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio)-etaanisulfonihapon sykloheksyyliammoniumsuola

2,9 g (10 mmoolia) 2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-4-metoksi-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini-2-oksidiä ja 2,4 g (10 mmoolia) sykloheksyyliammonium-2-merkptoetaanisulfonaattia liuotettiin pienen määrän kanssa trikloorietikkahappoa 10 ml:aan dimetyyliformamidia ja säilytettiin 20 h -25°C:ssa. Annettiin seisoa vielä 3 h 0°C:ssa ja lisättiin eetteriä alkavaan samennukseen saakka, hierrettiin, annettiin seisoa 20 h ja imusuodatettiin 0°C:ssa kiteet, pestiin ja kuivattiin ne.

Tuotos: 4,7 g (94 % teor.), sp. 145°C (hajosi).

Uudelleenkiteytys alkoholi/eetteristä, sp. 149-151°C (cis-muoto).

### Esimerkki 3

2-(2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio)-etaanisulfonihapon sykloheksyyliammoniumsuola

1,4 g (5 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 1,2 g (5 mmoolia) sykloheksyyliammonium-2-merkptoetaanisulfonaattia liuotettiin yhdessä hyvin vähäisen määrän kanssa trikloorietikkahappoa 25 ml:aan metanolia ja annettiin seisoa yli yön -25°C:ssa pakastimessa. Tämän jälkeen haihdutettiin reaktioliuos noin 5 ml:an tilavuuteen, lisättiin eetteriä alkavaan samentumiseen saakka ja hierrettiin. Kiteiden annettiin seisoa 20 h 0°C:ssa, imusuodatettiin, pestiin ja kuivattiin ne.

Tuotos: 2,1 g (84 % teor.), sp. 143-145°C (cis-muoto).

69849

Esimerkki 4

2- $\overline{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\overline{7}$ -etaanisulfonihapon natriumsuola  
 2,5 g (5 mmoolia) sykloheksyyliammonium-2- $\overline{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli $\overline{7}$ -tio-etaanisulfonaattia liuotettiin 25 ml:aan vettä, jossa ei ollut happea ja pantiin Firma Merck'in kationinvaihtopylvääseen, jonka ioninvaihtohartsin oli Na-suolan muodossa. Eluaatti otettiin talteen typpi-atmosfäärissä, pakastekuivattiin ja kiinteä jäännös kuivattiin fosforipentaoksidin avulla vakuuissa.

Tuotos: 1,9 g (91 % teor.), sp. 78-83°C (hajosi),  
 Rf-arvo: 0,61 /eluoaintiaine: etikkaesteri/isopropanoli/1 N etikkahappo (5:3:2) $\overline{7}$ .

Esimerkki 5

2- $\overline{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\overline{7}$ -etaanisulfonihapon ammoniumsuola  
 2,8 g (10 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 1,6 g (10 mmoolia) ammonium-2-merkaptetaanisulfonaattia liuotettiin yhdessä katalyyttisen määrän kanssa trikloorietikkahappoa 50 ml:aan vettä ja annettiin seisoa 3 vrk 0°C:ssa jääkaapissa. Sen jälkeen tislattiin vesi pois korkeavakuuissa, jäännös otettiin kaksi kertaa asetoniin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Uudelleenkiteytys asetoni/eetteristä.

Tuotos: 3,9 g (93 % teor.), sp. 131-133°C (cis-muoto).

Esimerkki 6

2- $\overline{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H,1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\overline{7}$ -etaanisulfonihapon ammoniumsuola  
 2,8 g (10 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 1,6 g (10 mmoolia) ammonium-2-merkaptetaanisulfonaattia liuotettiin katalyyttisen määrän kanssa trikloorietikkahappoa 10 ml:aan dimetyyli-formamidia ja annettiin seisoa 20 h pakastimessa -25°C:ssa. Annettiin vielä olla 5 h 0°C:ssa ja lisättiin sitten eetteriä alkavaan samennukseen saakka ja hierrettiin. Kiteet imusodatettiin 1 vrk jälkeen 0°C:ssa, pestiin, kuivattiin ja uudelleenkiteytettiin n-propanolista.

Tuotos: 3,2 g (77 % teor.) cis-muotoa, sp. 132°C.

Esimerkki 7

3- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-  
oksatsafosforin-4-yyli-tio $\bar{7}$ -propaanisulfonihapon natriumsuola

5,4 g (20 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 5,2 g (20 mmoolia) sykloheksyyliammonium-3-merkaptopropaanisulfonaattia liuotettiin 100 ml:aan vettä, lisättiin vähän trikloorietikkahappoa ja annettiin seisoa 1 vrk 0°C:ssa. Sen jälkeen haihdutettiin reaktioseosta vakuumissa, pantiin konsentroidu jäännös kationinvaihtopylvääseen, jonka ioninvaihtohartsiksi oli Na-suolan muodossa, haihdutettiin eluaatti vakuumissa, liuotettiin jäännös kuivaan etanoliin, suodatettiin ja saostettiin eetterillä.

Tuotos: 5,5 g (63 % teor.), sp. 75-79°C, Rf-arvo: 0,64

Eluointiaine: etikkaesteri/isopropanoli/1 N etikkahappo  
(5:3:2) $\bar{7}$ .

Esimerkki 8

2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2-1,3,2-  
oksatsafosforin-4-yyli-tio $\bar{7}$ -etaanisulfonihapon natriumsuola

Liuokseen, jossa oli 1,6 g (5 mmoolia) 2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-4-etoksi-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini-2-oksidiä ja 0,8 g (5 mmoolia) natrium-2-merkptoetaanisulfonaattia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin hiven trikloorietikkahappoa ja annettiin seisoa yli yön -25°C:ssa. Tämän jälkeen lisättiin reaktioliuokseen 20 ml eetteriä. Jäännöksen annettiin seisoa 20 h 0°C:ssa ja imusuodatettiin sen jälkeen, pestiin ja kuivattiin.

Tuotos: 1,5 g (71 % teor.), sp. 145-150°C (hajosi),

Rf-arvo: 0,56.

Esimerkki 9

2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-  
oksatsafosforin-4-yyli-tio $\bar{7}$ -etaanisulfonihappo

Liuokseen, jossa oli 0,8 g (3 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia 3 ml:ssa vettä, lisättiin jäävesijäähdytyksessä 420 mg

(3 mmoolia) 2-merkaptotaanisulfonihappoa. 1 h kuluttua haihdutettiin korkeavakuuissa ja kiteytettiin.

Tuotos: 1,1 g (92 % teor.), sp. 75-78°C.

#### Esimerkki 10

2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ -etaanisulfonihappo

2,0 g (4 mmoolia) sykloheksyyliammonium-2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli $\sqrt{7}$ -tioetaanisulfonaattia liuotettiin pieneen määrään vettä ja pantiin jäädyttään 4°C:een kationinvaihtopylväeseen, jonka ioninvaihtohartsin oli vetyionien muodossa. Sen jälkeen eluaatti pakastekuivattiin ja uudelleenkiteytettiin kloroformi/dimetyyliformamidista.

Tuotos: 1,2 g (75 % teor.), sp. 75-78°C, Rf-arvo: 0,58

Eluointiaine: etikkaesteri/isopropanoli/1 N etikkahappo (5:3:2) $\sqrt{7}$ .

#### Esimerkki 11

2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ -etaanisulfonihapon ammoniumsuola

720 mg (1,8 mmoolia) 2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli $\sqrt{7}$ -tioetaanisulfonihappoa liuotettiin pieneen vesimäärään, neutraloitiin ammoniakilla ja lisättiin 4 ml asetonia. Reaktioseos seiso yli yön -25°C:ssa. Kiteet imusuodatettiin ja uudelleenkiteytettiin metanoli/asetonista.

Tuotos: 530 mg (71 % teor.), sp. 133-134°C (cis-muoto).

#### Esimerkki 12

2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ -etaanisulfonihapon litiumsuola

540 mg (2 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 300 mg (2 mmoolia) litium-2-merkaptotaanisulfonaattia liuotettiin yhdessä hivenen kanssa trikloorietikkahappoa 7 ml:aan vettä ja annettiin seisoa 0°C:ssa 20 h. Reaktioseos haihdutettiin vakuu-

missa, jäännös otettiin asetoniin ja suodatettiin. Tämän jälke-  
 keen liuos haihdutettiin, jäännös liuotettiin etanoliin, haih-  
 dutettiin, otettiin uudestaan etanoliin, saostettiin eetterin  
 kanssa ja sakka suodatettiin, pestiin ja kuivattiin.  
 Tuotos: 500 mg (61 % teor.), Rf-arvo: 0,56  $\overline{\text{eluo}}\text{intiaine:}$   
 etikkaesteri/isopropanoli/1 N etikkahappo (5:3:2) $\overline{\text{7}}$ .

#### Esimerkki 13

Neutraali-2- $\overline{\text{2}}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-  
2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\overline{\text{7}}$ -etaanisulfonihapon magne-  
siumsuola

1,4 g (5 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 750 mg (2,5  
 mmoolia) magnesium-di-2-merkaptotaanisulfonaattia liuotettiin  
 yhdessä pienen määrän kanssa trikloorietikkahappoa 15 ml:aan  
 vettä ja seisotettiin 3 vrk 0°C:ssa, jonka jälkeen se haih-  
 dutettiin vakuudessa. Jäännös liuotettiin etanoliin, haihdu-  
 tettiin, otettiin uudestaan etanoliin, saostettiin eetterin  
 kanssa, imusuodatettiin, pestiin ja kuivattiin.  
 Tuotos: 1,3 g (63 % teor.), sp. 110-115°C (hajosi),  
 Rf-arvo: 0,56.

#### Esimerkki 14

2- $\overline{\text{2}}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-  
oksatsafosforin-4-yyli-tio $\overline{\text{7}}$ -etaanisulfonihapon neutraali  
kalsiumsuola

1,4 g (5 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 800 mg (2,5  
 mmoolia) kalsium-di-2-merkaptotaanisulfonaattia liuotettiin  
 yhdessä pienen määrän kanssa trikloorietikkahappoa 15 ml:aan  
 vettä, pidettiin 3 vrk 0°C:ssa, haihdutettiin vakuudessa, lisät-  
 tiin kaksi kertaa etanolia, haihdutettiin, liuotettiin etano-  
 liin ja saostettiin eetterillä, imusuodatettiin, pestiin ja  
 kuivattiin.  
 Tuotos: 1,3 g (62 % teor.), sp. 110-115°C (hajosi),  
 Rf-arvo: 0,56.

69849

Esimerkki 15

2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-6-metyyli-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ -etaanisulfonihapon sykloheksyyliammoniumsuola

1,45 g (5 mmoolia) 2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-4-hydroksi-6-metyyli-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini-2-oksidia ja 1,2 g (5 mmoolia) sykloheksyyliammonium-2-merkaptotaanisulfonaattia liuotettiin seokseen, jossa oli 5 ml vettä ja 5 ml asetonia, tehtiin happamaksi trikloorietikkahapolla ja annettiin seisoa 20 h 0°C:ssa. Tämän jälkeen suodatettiin, suodos haihdutettiin varovasti vakuumissa, jäännös otettiin kahdesti asetoniin ja haihdutettiin. Sen jälkeen liuotettiin jäännös asetoniin, saostettiin eetterillä, pestiin eetterillä ja kuivattiin.

Tuotos: 1,4 g (56 % teor.), sp. 120-125°C (hajosi),

Rf-arvo: 0,61.

Esimerkki 16

3- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ -2-metyyli-propaanisulfonihapon natriumsuola

277 mg (1 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 192 mg (1 mmoolia) natrium-3-merkaptotaanisulfonaattia liuotettiin 4 ml:aan vettä, lisättiin hiven trikloorietikkahappoa ja annettiin 20 h seisoa 0°C:ssa. Haihdutettiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin kahdesti kuivaan etanoliin ja haihdutettiin uudestaan ja saostettiin alkoholi/eetteristä.

Tuotos: 420 mg (86 % teor.), Rf-arvo: 0,61.

Esimerkki 17

6- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ -heksaanisulfonihapon natriumsuola

277 mg (1 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 220 mg (1 mmoolia) natrium-6-merkaptohexaanisulfonaattia liuotettiin yhdessä hivenen kanssa trikloorietikkahappoa 4 ml:aan vettä ja annettiin seisoa 20 h 0°C:ssa. Sen jälkeen reaktioseos haihdutettiin vakuumissa varovaisesti, jäännös liuotettiin kaksi kertaa kuivaan etanoliin ja haihdutettiin vielä kerran.



Jäännös otettiin alkoholiin ja saostettiin eetterillä.

Tuotos: 350 mg (70% teor.), Rf-arvo: 0,58.

Esimerkki 18

2- $\sqrt{3}$ -(2-kloorietyyli)-2-(2-kloorietyyliamino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\bar{7}$ -etaanisulfonihapon sykloheksyyliammoniumsuola

277 mg (1 mmoolia) 3-(2-kloorietyyli)-2-(2-kloorietyyliamino)-hydroksi-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini-2-oksidia ja 240 mg (1 mmoolia) sykloheksyyliammonium-2-merkaptotaanisulfonaattia liuotettiin 4 ml:aan vettä, lisättiin hiven trikloorietikkahappoa ja annettiin seisoa 20 h 0°C:ssa. Reaktioliuos haihdutettiin vakuumissa ja liuotettiin kaksi kertaa etanoliin ja haihdutettiin uudestaan. Tämän jälkeen liuotettiin etanoliin ja saostettiin eetterillä.

Tuotos: 340 mg (68 % teor.), sp. 115-120°C (hajosi),  
Rf-arvo: 0,56.

Esimerkki 19

2- $\sqrt{3}$ -(2-kloorietyyli)-2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\bar{7}$ -etaanisulfonihapon sykloheksyyliammoniumsuola

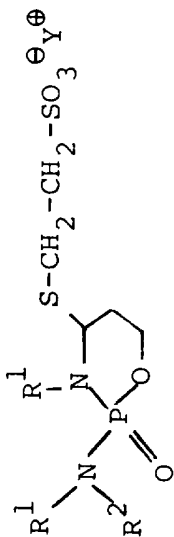
Seokseen, jossa oli 340 mg (1 mmoolia) 3-(2-kloorietyyli)-2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-4-hydroksitetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini-2-oksidia ja 240 mg (1 mmoolia) sykloheksyyliammonium-2-merkaptotaanisulfonaattia 2 ml:ssa dimetyyli-formamidia, lisättiin hiven trikloorietikkahappoa ja säilytettiin 2 vrk -25°C:ssa. Tämän jälkeen saostettiin reaktioseos 20-kertaisella määrällä eetteriä. Jäännös pestiin ja kuivattiin.

Tuotos: 400 mg (71 % teor.), sp. 102-107°C (hajosi),  
Rf-arvo: 0,63.

Edellä olevien esimerkkien mukaisesti valmistettiin vielä seuraavat yhdisteet:

Esimerkit 20-30

Oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfonaatit, joiden yleinen kaava on



Esimerkin n:o	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>⊕</sup>	Sulamispiste tai Rf-arvo <sup>1)</sup>
20	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> <sup>⊕</sup>	121-125°C (hajosi)
21	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> <sup>⊕</sup>	95-97°C (hajosi)
22	CH <sub>3</sub> -SO <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		0,64
23	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	K <sup>⊕</sup>	120-123°C (hajosi)
24	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H		70-75°C (hajosi)
25	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	(CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>⊕</sup>	0,61
26	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>⊕</sup>	0,59
27	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>⊕</sup>	0,59
28	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub> -C(=NH <sub>2</sub> ) <sup>⊕</sup>	132-134°C
29	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	(H <sub>3</sub> N <sup>⊕</sup> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>⊕</sup> ) <sup>1/2</sup>	0,62
30	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H		0,61

1) Eluointiaine: etikkaesteri/iso-propanoli/ln etikkahappo (5:3:2)  
Värjäys: esimerkiksi jodin avulla.

Esimerkki 31

3- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ -2-merkaptopropaanisulfonihapon sykloheksyyliamiinisuola

1,39 g (5 mmoolia) 4-hydroksisyyklofosfamidia ja 1,44 g (5 mmoolia) 2,3-dimerkaptopropaanisulfonihappo-sykloheksyyliamiinisuolaa liuotettiin 10 ml:aan etanolia, tehtiin trikloorietikkahapolla happamaksi ja annettiin seisoa 2 vrk 0°C:ssa. Sen jälkeen saostettiin eetterillä, seisotettiin 20 h ja dekan-toitiin ja kuivattiin jäljelle jäänyt öljy korkeavakuudessa. Öljy jähmettyi.

Tuotos: 1,8 g (77 % teor.), sp. alkaen 70°C:sta (hajosi).

Esimerkki 32

2- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ etaanisulfonihapon cis-natrium-suola

2,8 g:aan (10 mmoolia) 4-hydroksisyyklofosfamidia 10 ml:ssa asetonia lisättiin 1,3 g (8 mmoolia) natrium-2-merkaptopropanisulfonaattia 2 ml:ssa vettä ja säilytettiin 3 h 0°C:ssa. Tämän jälkeen haihdutettiin reaktioseos vakuudessa 25°C:ssa, jäännös otettiin kuivaan asetoniin ja lisättiin jäähdyttäen kuivaa eetteriä alkavaan samennukseen saakka. Kun liuosta haihdutettiin vakuudessa, muodostui sakkaa.

Tuotos: 1,5 g (44 % teor.) cis-isomeeriä, sp. 83-85°C. Kiteytettiin uudelleen asetonista ja saatiin asetoniin vaikeasti liukenevaa yhdistettä.

Esimerkki 33

3- $\sqrt{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-tio $\sqrt{7}$ -propaanisulfonihapon guanidiinisuola

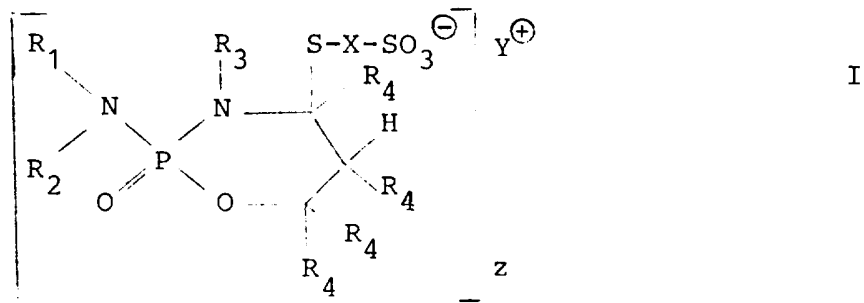
14 g (50 mmoolia) 4-hydroksisyyklofosfamidia ja 11 g (50 mmoolia) 3-merkaptopropaanisulfonihapon guanidiinisuolaa liuotettiin 100 ml:aan etanolia, tehtiin happamaksi trikloorietikkahapolla ja säilytettiin 0°C:ssa. 20 h kuluttua lisättiin 50 ml eetteriä. Kiteet seisoivat vielä 20 h, imusuodatettiin, pestiin ja kuivattiin.

Tuotos: 18,5 g (78 % teor.), sp. 128-132°C (hajosi).

69849

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten, edullisesti kasvaimenvastaisten oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfonihappojen ja niiden neutraalien suolojen valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on I:



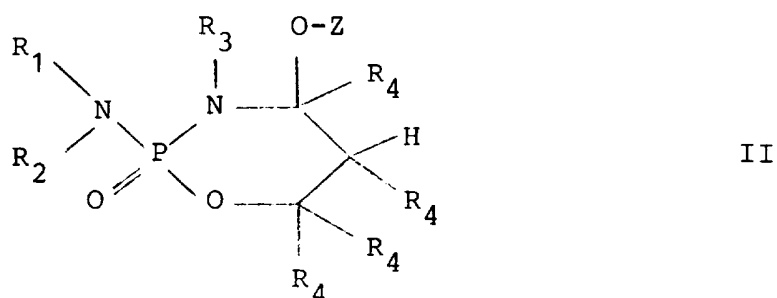
jossa

$R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$ , jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä, etyyliä, 2-kloorietyyliä tai 2-metaanisulfonyylioksietyyliä, ja ainakin kaksi näistä jäännöksistä on 2-kloorietyyli ja/tai 2-metaanisulfonyylioksietyyli,  $R_4$  on vety tai metyyli,

X on suoraketjuinen tai haarautunut  $C_{2-6}$ -alkyleeni, jossa voi olla merkaptoryhmä alkyleeniketjun 1-, 2-, 3-, 4- tai 5-asennossa olevassa hiiliatomissa, ja

$Y^{\oplus}$  on vetykationi, alkali- tai maa-alkalikationi, guanidinium-, morfolinium- tai sykloheksyyliammonium-kationi tai kationi, joka on peräisin amiinista, jonka kaava on  $NR_5R_6R_7$ , jossa jäännökset  $R_5-R_7$  voivat olla samat tai erilaiset ja merkitsevät vetyä,  $C_1-C_2$ -alkyyliiryhmiä tai oksietyyliiryhmiä, tai

$Y^{\oplus}$  on etyleenidiammoniumkationi  $H_3N^{\oplus}-CH_2CH_2-NH_3^{\oplus}$  tai piperatsoniumkationi, ja z on 1, kun  $Y^{\oplus}$  on yksiemäksinen kationi, tai 2, kun  $Y^{\oplus}$  on kaksiemäksinen kationi tai kationi yhdisteessä, joka sisältää kaksi yksiemäksistä kationia, t u n n e t t u siitä, että annetaan 4-hydroksi- tai 4- $C_{1-4}$ -alkoksioksatsafosforiinin, jonka yleinen kaava on II



jossa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja Z on vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli, reagoida yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa X ja  $\text{Y}^{\oplus}$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I, ja jos  $\text{Y}^{\oplus}$  on vety, saatu oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfonihappo neutraloidaan  $\text{Y}^{\oplus}$ :n toista merkitystä vastaavalla emäksellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että mikäli  $\text{Y}^{\oplus}$  on vety, neutraloidaan sellaisilla,  $\text{Y}^{\oplus}$ :n toista merkitystä vastaavilla emäksillä, että kaavassa I  $\text{Y}^{\oplus}$  merkitsee guanidinium-, morfolinium- tai sykloheksyyliammoniumkationia tai kationia, joka on peräisin amiinista, jonka kaava on  $\text{NR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ , jossa  $\text{R}_5$ - $\text{R}_7$  ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -alkyyli-ryhmiä tai oksietyyli-ryhmiä, tai jossa  $\text{Y}^{\oplus}$  on etyleenidiammoniumkationi  $\text{H}_3\text{N}^{\oplus}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_3^{\oplus}$  tai piperatsoniumkationi ja z on 1, kun  $\text{Y}^{\oplus}$  on yksiemäksinen kationi tai 2, kun  $\text{Y}^{\oplus}$  on kaksiemäksinen kationi tai sellaisen yhdisteen kationi, jossa on kaksi yksiemäksistä kationia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että mikäli  $\text{Y}^{\oplus}$  on vety, neutraloidaan sellaisilla kalium- tai maa-alkaliemäksillä, että kaavassa I  $\text{Y}^{\oplus}$  on kalium- tai maa-alkalikationi.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että mikäli  $\text{Y}^{\oplus}$  on vety, neutraloidaan sykloheksyyliamiinilla.

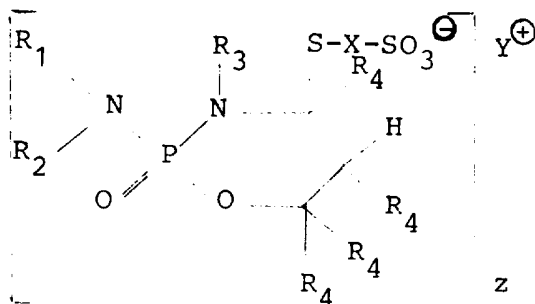
5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että mikäli  $\text{Y}^{\oplus}$  on vety, neutraloidaan guanidiinilla.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että oksatsafosforiini-4-tio-alkaanisulfonaatin kationi  $\text{Y}^{\oplus}$  vaihdetaan ioninvaihtajassa toiseen kationiin  $\text{Y}^{\oplus}$ .

69849

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva företrädesvis antitumörverksamma oxazafosforin-4-tio-alkan-sulfonsyror och deras neutrala salter, med den allmänna formeln I:



I

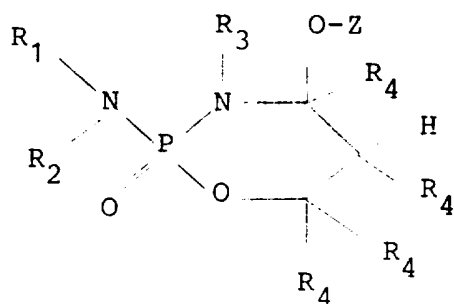
där

$R_1$ ,  $R_2$  och  $R_3$ , som kan vara lika eller olika, betecknar väte, metyl, etyl, 2-kloretyl eller 2-metansulfonyloxietyl, och åtminstone två av dessa rester är 2-kloretyl och/eller 2-metansulfonyloxietyl,

$R_4$  är väte eller metyl,

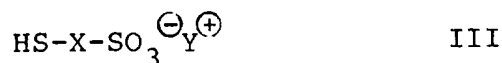
X är en rak eller förgrenad  $C_{2-6}$ -alkylen, som kan innehålla en merkaptogrupp vid alkylenkedjans kolatom i 1-, 2-, 3-, 4- eller 5-position, och

$Y^+$  är en vätekatjon, alkali- eller jordalkalikatjon, en guanidinium-, morfolinium- eller cyklohexylammoniumkatjon eller en katjon härrörande från en amin med formeln  $NR_5R_6R_7$ , där resterna  $R_5-R_7$  kan vara lika eller olika och betecknar väte,  $C_1-C_2$ -alkylgrupper eller oxietylgrupper, eller så är  $Y^+$  en etylendiammoniumkatjon  $H_3N^+-CH_2CH_2-NH_3^+$  eller piperazoniumkatjon, och z är 1, då  $Y^+$  är en envärd katjon, eller 2, då  $Y^{(+)}$  är en tvåvärd katjon, eller en katjon i en förening, som innehåller två envärda katjoner, k ä n n e t e c k n a t av att 4-hydroxi- eller 4- $C_{1-4}$ -alkoxi-oxazafosforin med den allmänna formeln II



II

där  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  och  $R_4$  har samma betydelse som i formel I och Z är väte eller  $C_{1-4}$ -alkyl, omsättes med en förening med formeln III



där X och  $\text{Y}^{\oplus}$  har samma betydelse som i formel I, och ifall  $\text{Y}^{\oplus}$  är väte, så neutraliseras den erhållna oxazafosforin-4-tio-alkansulfonsyran med en bas, som motsvarar  $\text{Y}^{\oplus}$ :s andra betydelse.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att ifall  $\text{Y}^{\oplus}$  är väte, så utförs neutralisationen med sådana baser motsvarande  $\text{Y}^{\oplus}$ :s andra betydelse, att  $\text{Y}^{\oplus}$  i formel I betecknar en guanidinium-, morfolinium-, eller cyklohexylammoniumkatjon eller en katjon, som härrör från en amin med formeln  $\text{NR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ , där  $\text{R}_5$ - $\text{R}_7$  är lika eller olika och betecknar väte,  $C_1$ - $C_2$ -alkylgrupper eller oxietylgrupper eller där  $\text{Y}^{\oplus}$  är en etylendiammoniumkatjon  $\text{H}_3\overset{\oplus}{\text{N}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_2$  eller en piperazoniumkatjon, och Z är 1, då  $\text{Y}^{\oplus}$  är en envärd katjon eller 2, då  $\text{Y}^{\oplus}$  är en tvåvärd katjon eller en katjon till en sådan förening, som har två envärda katjoner.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att ifall  $\text{Y}^{\oplus}$  är väte, så utförs neutralisationen med sådana baser av kalium eller jordalkali, att  $\text{Y}^{\oplus}$  i formel I är en kaliumkatjon eller en jordalkalikatjon.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av att neutralisationen i det fall, att  $\text{Y}^{\oplus}$  är väte, utförs med cyklohexylamin.

5. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av att neutralisationen i det fall, att  $\text{Y}^{\oplus}$  är väte, utförs med guanidin.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t av att oxazafosforin-4-tioalkansulfonätets katjon  $\text{Y}^{\oplus}$  utbyts i jonbytare till en annan katjon  $\text{Y}^{\oplus}$ .

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Chemical Abstracts, vol. 91 (1979), 123714x:  
Tetrahedron Lett., 1979, nro 10, p. 883-886.