



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 70026
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
 Patent mellelat 12 09 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 F 9/65 // C 07 F 9/24

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning 812798
 (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 09.09.81
 (23) Alkupäivä — Giltighetsdag 09.09.81
 (41) Tullit julkiseksi — Blivit offentlig 11.03.82
 (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
 Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.01.86
 (86) Kv. hakemus — Int. ansökan
 (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 10.09.80

Englanti-England(GB) 8029222
 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Asta-Werke Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik, Artur-Ladebeck-Str. 123-152, 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 4-ureido-oksatsafosforiinien valmistamiseksi -
 Förfarande för framställning av 4-ureido-oxazafosforiner

(57) Tiivistelmä

Kyseessä oleva keksintö koskee menetelmää farmaseuttisesti aktiivisten 4-karbamoyylioksi-oksatsafosforiinien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on I, jossa kaavassa

Z on ryhmä $\begin{matrix} R_6 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_7 \end{matrix}$ tai ryhmä -OR₇,

X on happi tai rikki,

R₁, R₂ ja R₃, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä, etyyliä, 2-kloorietyyliä tai 2-metaanisulfonyylioksietyyliä,

jännökset R₄, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä tai etyyliä,

R₅ ja R₆, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, C₁₋₄-alkyyliä, hydroksi-C₁₋₄-alkyyliä tai fenyyliä, ja

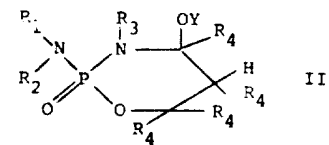
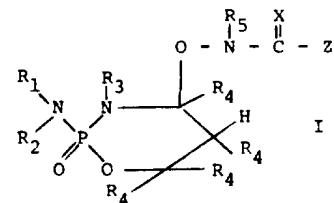
R₇ on vety, karbamoyyli tai

-OR⁸, jossa R⁸ on vety, C₁₋₄-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli, tai

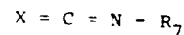
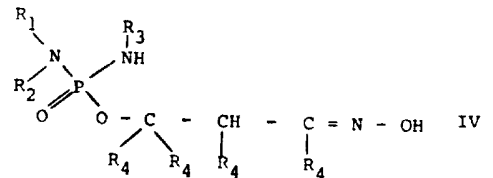
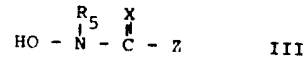
R₇ on alifaattinen, sykloalifaattinen tai aromaattinen, mahdollisesti substituoitu hiilivetytähde, tai 5-6-jäseninen heterosyklinen tähde,

bentsoyyli tai C₁₋₄-alkanoyyli tai

R₅ ja R₆ tai R₆ ja R₇ yhdessä atomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet ovat heterosyklisen rengassysteemin osana, ja niiden farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistamiseksi. Menetelmässä annetaan 4-hydroksi- tai 4-metoksi- tai 4-etoksi-oksatsafosforiinien, jonka yleinen kaava on II, jossa R₁, R₂, R₃ ja R₄ merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja Y on vety, metyyli tai etyyli, reagoida



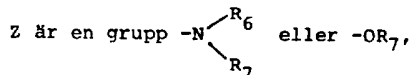
hydroksikarbamaattijohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on III, jossa Z, R₅ ja X merkitsevät samaa kuin kaavassa I, jossakin inertissä liuotuksessa, mahdollisesti jäädyttäen tai kuumentaen ja/tai mahdollisesti happamen katalysaattorin mukana ollen. Joitakin kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa myös saattamalla reagoimaan keskenään kaavojen IV ja V mukaiset yhdisteet. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on voimakas sytostaattinen vaikutus.



V

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva 4-karbamoyloxi-oxaza-fosforiner, med den allmänna formeln I, samt farmaceutiskt acceptabla salt därav, i vilken formel



X är syre eller svavel,

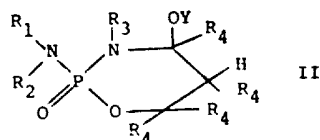
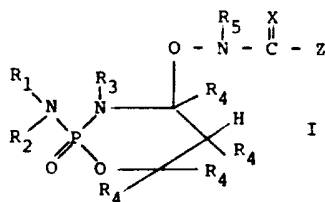
R₁, R₂ och R₃ kan vara lika eller olika och betecknar väte, metyl, etyl, 2-kloretyl eller 2-metansulfonyloxietyl, resterna R₄ som kan vara lika eller olika betecknar väte, metyl eller etyl,

R₅ och R₆ kan vara lika eller olika och betecknar väte, C₁₋₄-alkyl, hydroxi-C₁₋₄-alkyl eller fenyl, och R₇ är väte, karbamoyl eller -OR⁸, där R⁸ är väte, C₁₋₄-alkyl, fenyl eller benzyl, eller R₇ är en alifatisk, cykloalifatisk eller aromatisk, eventuellt substituerad kolväterest eller en 5-6 ledad heterocyklisk rest,

benzoyl eller C₁₋₄-alkanoyl eller

R₅ och R₆ eller R₆ och R₇ tillsammans med de atomer till vilka de är bindna bildar en del av ett heterocykliskt ring-system. Vid förfarandet omsättes 4-hydroxi- eller 4-metoxi- eller 4-etoxi-oxazafosforin med den allmänna formeln II, där R₁, R₂, R₃ och R₄ betecknar detsamma som i formel I och Y är väte, metyl eller etyl,

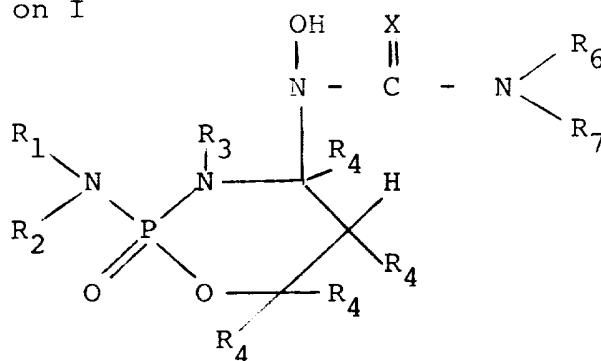
med ett hydroksikarbamatderivat med formeln III, där Z, R₅ och X betecknar detsamma som i formeln I, i något inert lösningsmedel, möjligen under avkylning eller upphettning och/eller möjligen vid närvaro av sur katalysator. Några föreningar enligt formeln I kan även framställas genom att omsätta med varandra föreningarna enligt formeln IV och V. Föreningarna enligt formeln I har en kraftig cytostatisk effekt.



Menetelmä 4-ureido-oksatsafosforiinien valmistamiseksi

DE-OS 2 231 311 ja 2 552 135 perusteella tiedetään, että tuomalla hydroperoksyryhmä -OOH seuraavien tunnettujen sytostaattien: 2-bis-(2-kloorietyyli)-amino-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsa-fosforiini (syklofosfamidi), 3-(2-kloorietyyliamino)-2-bis-(2'-kloorietyyli)-amino-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsa-fosforiini (trofosfamidi), 3-(2-kloorietyyliamino)-2-(2'-kloorietyyliamino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini (ifosfamidi), 3-(2-kloorietyyliamino)-2-(2'-metaanisulfonyylietyyliamino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini (sufosfamidi), sekä muiden samankaltaisten rakennekaavan omaavien syklofosfamidien molekyylin 4-asentoon, saadaan yhdisteitä, joilla on arvokkaita sytostaattisia ominaisuuksia, mutta näiden yhdisteiden stabiilisuus on kuitenkin niin heikko, ettei ole mahdollista käsitellä niitä edelleen farmaseuttisiksi valmisteiksi, kuten ihmislääketieteessä on välttämätöntä. Sen vuoksi kyseisen keksinnön tehtävänä on valmistaa syklofosfamideja, joiden 4-asennossa on substituenttina muunneltu hydroksiryhmä, ja joille on erikoisesti tyypillistä voimakas sytostaattinen vaikutus ja suurempi stabiilisuus.

Kyseessä oleva keksintö koskee menetelmää uusi- en 4-ureido-oksatsafosforiinien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on I



jossa

X on happi tai rikki,
 R_1 , R_2 ja R_3 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä, etyyliä, 2-kloorietyyliä tai 2-metaanisulfonyylioksietyyliä,
jäännökset R_4 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä tai etyyliä,
 R_6 on vety, C_{1-14} -alkyyli, hydroksi- C_{1-14} -alkyyli tai fenyyli, ja
 R_7 on vety, karbamoyyli tai $-OR^8$, jossa R^8 on vety, C_{1-4} -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on 1-18 hiiliatomia,
ja alkyylijäännöksessä voi olla 1-3 samanlaista tai toisistaan eroavaa substituenttia seuraavasta ryhmästä: $-OH$, -halogeeni, $-COOH$, $-COOR^9$, $-CONH_2$, fenyyli, bentsyylioksi-karbonyylijäännös, $-N(R^9)_2$, $-N^+(R^9)_3$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SO-R^9$, $-SO_2-R^9$, $-SO_3H$ tai $-PO(CH_3)_2$, joissa R^9 merkitsee metyyliä tai etyyliä, tai R_7 on fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-jäännös, jossa voi olla substituenttina mahdollisesti 1 tai 2 karboksiryhmää jäännöksen fenyyli- ja/tai alkyyliosassa,
alkyyli tai sykloalkyyli, jossa on 3-8 hiiliatomia tai tetrahydrofuranyyli,
tai tetrahydro-pyranyyli tai fenyyli, joka voi olla substituoimaton tai jossa voi olla yksi tai kaksi substituenttia kuten C_{1-4} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, nitro, halogeeni, trifluorimetyyli, $-SO_2NH_2$, karboksi, bentsyylioksi-karbonyyli ja/tai karb- C_{1-4} -alkoksi, tai bentsyyli tai bentshydriyli tai naftyyli tai fluorenyyli tai

pyridyyli tai
 tienyyli tai
 bentsoyyli tai C_{1-4} -alkanoyyli tai
 R_5 ja R_6 tai R_6 ja R_7 yhdessä atomien kanssa, joihin ne
 ovat liittyneet, ovat tyydytetyn heterosyklisen rengassys-
 teemin osana, joka voi sisältää lisäksi happiatomin, alempi-
 alkyyli-substituoidun typpiätomia tai siinä voi olla -S,
 -SO- tai -SO₂-rikkiatomi, tai R_6 ja R_7 ovat substituomatto-
 man tai sellaisen atsiridiinirenkaan osana, jossa substi-
 tuenttina on syano tai karbamoyyli.

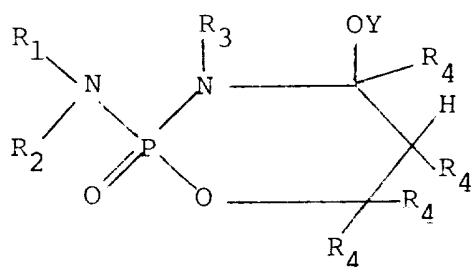
Erikoisen edullisten ominaisuuksiensa ja helpon saamisensa
 ansiosta ovat parhaana pidettyjä yleisen kaavan I mukaiset
 4-ureido-oksatsafosforiinit, joissa

X on happi, R_6 on

vety, metyyli tai etyyli ja R_7 on
 vety tai suora tai haarautunut alkyyli, jossa on 1-18 hiili-
 atomia, fenyyli tai bentsoyyli.

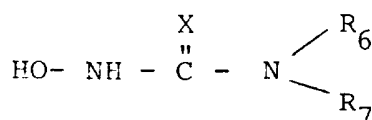
Toisen parhaana pidetyn ryhmän kaavan I mukaisia yhdisteitä
 muodostavat ne, joissa X on happi, R_1 , R_2 ja R_3 , jotka ovat
 samat tai erilaiset, merkitsevät vetyä tai 2-kloorietyyli-
 jäännöstä, R_4 , ja R_6 esittävät vetyä ja R_7 on vety, bent-
 soyyli, fenyyli, joka on substituomaton tai jossa on yksi
 tai kaksi karboksiryhmää substituentteina, C_{1-4} -alkyyli,
 jossa on mahdollisesti substituenttina yksi karboksiryhmä,
 tai fenyyli- C_{1-4} -alkyyli, jonka jäännöksen fenyyli- ja/tai
 alkyylisosassa on mahdollisesti substituenttina 1 tai 2 karbok-
 siryhmää.

Keksinnön mukainen menetelmä uusien 4-ureido-
 oksatsafosforiinien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on
 I, on tunnettu siitä, että annetaan 4-hydroksi- tai 4-metok-
 si- tai 4-etoksi-oksatsafosforiinin, jonka yleinen kaava on
 II



II

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja Y on vety, metyyli tai etyyli, reagoida hydroksikarbamaatti-johdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on III

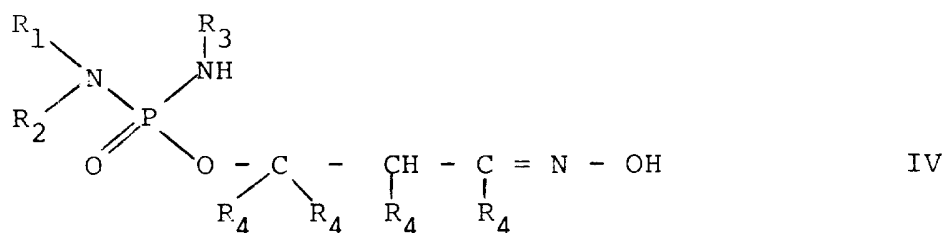


III

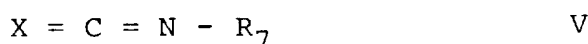
jossa X merkitsee samaa kuin kaavassa I, jossakin inertissä liuottimessa, mahdollisesti jäädyttären tai kuumentaen ja/tai mahdollisesti happamen katalysaattorin mukana ollen.

Sopivina liuottimina tulevat kyseeseen vesi, alempialkyylihalogenidit, kuten erikoisesti metyleenikloridi, alemmat alkyyliketonit kuten erikoisesti asetoni, dietyylieetteri, dimetyyliformamidi (DMF), heksametyylifosforihappotriamidi (HMPT) tai sen kaltaiset liuottimet, tai useiden tällaisten liuottimien seokset. Reaktio suoritetaan lämpötilavälillä -35°C - $+50^{\circ}\text{C}$, so. mahdollisesti jäädyttämällä, huoneenlämmössä tai kuumentamalla. Reaktio voidaan suorittaa jonkin happamen katalysaattorin kuten epäorgaanisen hapon, trikloorietikkahapon, trifluorimetaanisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon tai Lewis-hapon, kuten AlCl_3 , ZnCl_2 tai TiCl_4 , läsnäollessa.

Eräs toinen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmä jossa $R_6 = \text{H}$, on tunnettu siitä, että annetaan oksiiimin, jonka yleinen kaava on IV



jossa R_1 - R_4 merkitsee samaa kuin kaavassa I, reagoita inertissä liuottimessa lämpötila-alueella $-70^\circ - +50^\circ\text{C}$ yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on V



jossa X ja R_7 merkitsevät samaa kuin kaavassa I.

Reaktion kulkua voidaan seurata keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti ohutlevykromatograafisesti. Ohutlevykromatograafisesti yhtenäisten aineiden eristäminen onnistuu tällaisten tuotteiden yhteydessä tavallisesti käytettyjen työkentelymenetelmien avulla, varsinkin kiteyttämällä tai puhdistamalla kromatograafisesti. Rakenteen varmistus tapahtuu sulamispisteen, ohutlevykromatografian, elementaarianalyysin ja/tai IR- ja $^1\text{H-NMR}$ -spektraalianalyysin avulla.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä lähtöaineina käytetyt yhdisteet ovat laajasti tunnettuja, niitä voidaan käyttää kiteisinä tai raakatuotteina ja niitä voidaan seuraavalla, ennestään tunnetulla tavalla valmistaa synteettisesti:

4-hydroksi-oksatsafosforiineja saadaan pelkistämällä 4-hydroperoksi-johdannaisia [esimerkiksi A. Takamizava et al., J. Med. Chem. 18, 376 (1975)]. 4-metoksi- tai 4-etoksi-oksatsafosforiineja muodostuu nappamen katalyysin avulla 4-hydroksijohdannaisista metanolissa tai etanolissa tai inerteissä liuottimissa, jotka sisältävät metanolia tai etanolia. Hydroksivirtsa-aine-johdannaisia valmistetaan antamalla vastaavasti substituoitujen isosyanaattien tai karbamidihappokloridien reagoita hydroksyyliamiinin tai N-monosubstituoitujen hydroksyyliamiinien kanssa. Samalla tavalla voidaan saada N-hydroksikarbamidihappestereitä (hydroksikarbamaat-

teja) antamalla vastaavien kloorihiilihappoestereiden reagoida hydroksyyliamiinin tai N-monosubstituoitujen hydroksyyliamiinien kanssa. Hydroksivirtsa-aine- tai N-hydroksikarbamidihappoestereiden synteesiä varten ylimääräisen hydroksi-, karboksi- tai sulfonihapporyhmän kanssa on suositeltavaa suorittaa synteesi suojaryhmän kanssa.

Kaavan IV mukaisia oksiimeja saadaan erilaisten synteesitapojen avulla. Niitä voidaan saada esimerkiksi antamalla vastaavien 4-hydroksi-oksatsafosforiinien reagoida hydroksyyliamiinin tai hydroksyyliamiinin suolojen kanssa. pH-arvon tulisi olla mikäli mahdollista välillä 2-7.

Keksinnön mukaisista 4-ureido-oksatsafosforiineista voidaan valmistaa raseemisia cis- ja trans-isomeerejä (cis = 2R, 4R / 2S, 4S; trans = 2R, 4S / 2S, 4R). Tämä järjestys on IUPAC-nomenklatuurisääntöjen ja vastaavien oksatsafosforiini-johdannaisia koskevan kirjallisuuden kanssa yhtäpitävä. cis- ja trans-muoto voidaan aina reaktio-olosuhteiden valinnan mukaan valmistaa myös tarkoituksellisesti. Isomeereillä ei ole farmakologisesti mitään merkittävää eroa.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on huomattavia kemoterapeuttisesti arvokkaita ominaisuuksia. Vertailuaineeseen, aikaisemmin tunnettuun syklofosfamidiin nähden niillä on rotan kokeellisiin transplantaatiotuumoreihin lähes yhtä voimakas kanserotoksinen kemoterapeuttinen vaikutus. Ne vaikuttavat vesiliuoksessa suoraan alkyloivasti ja niillä on in vitro voimakas sytotoksisuus, kun taas syklofosfamidi tarvitsee entsyymattisen aktivoimisen, eikä sillä ole in vitro käytännöllisesti katsoen lainkaan sytotoksista vaikutusta. Keksinnön mukaisten yhdisteiden akuuttinen toksisuus on noin 4 kertaa pienempi kuin vertailuaineella syklofosfamidilla, joten terapeuttinen alue on siten huomattavasti laajempi. Myös organotoksisuuteen sivuvaikutuksiin, kuten leukosyyttien alentumiseen ja immunosuppressioon nähden on

keksinnön mukaisilla yhdisteillä selviä etuja vertailuaineeseen syklofosfamidiin nähden.

Keksinnön mukaiset yhdisteet sopivat malignien tuumoroiden ja sentapaisten malignien sairauksien, kuten leukemian hoitoon ihmisellä. Tällöin käytetään suunnilleen 0,01-100 mg/kg suuruisia määriä. Niistä tehtyjä farmaseuttisia valmisteita valmistetaan tavanmukaisilla menetelmillä käyttäen tavallisia lisä- ja kantaja-aineita.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on valaista kyseessä olevaa keksintöä lisää ilman sen rajoittamista.

Esimerkki 1

1-hydroksi-1- $\bar{2}$ - \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli $\bar{7}$ -virtsa-aine

15 g (54 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia (so. 2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -4-hydroksi-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini-2-oksidia) ja 4,4 g (58 mmoolia) hydroksi-virtsa-ainetta liuotettiin 79 ml:aan DMF:a, tehtiin happameksi trikloorietikkahapolla (pH 3-4) ja annettiin seisoa 20 h lämpötilassa 0°C jääkaapissa. Sen jälkeen ohennettiin kidemassa 70 ml:lla etikkaesterillä ja imusuodatettiin se 2 h kuluttua, pestiin, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista.

Tuotos: 11,3 g (62 % teor.) cis-muotoa,

Sp.: 139-143°C (hajosi).

Esimerkki 2

1-hydroksi-1- $\bar{2}$ - \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli virtsa-aine, cis-muoto

1,1 g (4,0 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia liuotettiin metanoliin, lisättiin hiven trikloorietikkahappoa, annettiin seisoa yli yön -25°C:ssa, sen jälkeen tislattiin metanoli varovaisesti pois, jäännös liuotettiin pieneen määrään metyleenikloridia, kuivattiin ja haihdutettiin, ja saatiin 1,2 g

4-metoksisyklofosfamidia (so. 2-bis-(2-kloorietyyli)-amino-4-metoksi-tetrahydro-2H,1,3,2-oksatsafosforiini-2-oksidia). Tämän jälkeen liuotettiin 1,2 g 4-metoksi-syklofosfamidia ja 304 mg hydroksivirtsa-ainetta 3 ml:aan DMF:a ja säilytettiin sitä 20 h ajan -25°C:ssa jääkaapissa. Kidemassa ohennettiin 3 ml:lla etikkaesteriä, imusuodatettiin, pestiin, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista.

Tuotos: 670 mg (50 % teor.) samaa ainetta kuin esimerkissä 1.

Esimerkki 3

1-hydroksi-1-2-(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-7-virtsa-aine, trans-muoto

16 g (59 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja 5,2 g (68 mmoolia) hydroksivirtsa-ainetta liuotettiin 160 ml:aan vettä, tehtiin happameksi trikloorietikkahapolla, (pH 3-4) ja annettiin seisoa 20 h 0°C:ssa jääkaapissa. Sen jälkeen imusuodatettiin kidemassa, pestiin vedellä, kuivattiin P₂O₅:n kanssa korkeavakuumissa ja kiteytettiin uudelleen metanoli/kloroformista.

Tuotos: 12,7 g (65 % teor.) esimerkin 1 yhdisteen trans-muotoa, Sp.: 148°C (hajosi).

Esimerkki 4

1-hydroksi-1-3-(2-kloorietyyli)-2-bis-(2'-kloorietyyli)-amino-7-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli-7-virtsa-aine

20 g (50 mmoolia) 4-hydroksitrofosfamidia (so. 3-(2-kloorietyyli)-2-bis-(2-kloorietyyli)-amino/-4-hydroksi-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforiini-2-oksidia ja 5,3 g (70 mmoolia) hydroksivirtsa-ainetta liuotettiin 100 ml:aan DMF:a ja jäähdytetään -15°C:een. Sen jälkeen tehtiin happameksi trikloorietikkahapon avulla (pH 3-4) ja sekoitettiin 5 h -15°C:ssa. Annettiin seisoa yli yön 0°C:ssa ja laimennettiin sitten reaktioliuos 2-kertaisella määrällä vettä. Tämän jälkeen ravisteltiin 4 kertaa kulloinkin 300 ml:n kanssa etikkaesteri/metanolia (10:1), pestiin yhdistetyt etikkaesterifaasit 2 kertaa vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin kanssa ja haihdutettiin vakuumissa 22 g:ksi öljyä. Liuotettiin etikkaesteri/metanoliin, jolloin

kiteytyi 4,2 g (sp. 106-110°C). Emäliuos analysoitiin pylväskromatografisesti piidioksidin päältä käyttäen eluaattina kloroformi/metanolia (10:1) ja uudelleenkiteytettiin yhdessä ensimmäiseksi saatujen kiteiden kanssa etikkaesteri/metanolista.

Tuotos: 7,0 g (35 % teor.), sp. 115-116°C (hajosi).

Esimerkki 5

3-bentsyyli-1-hydroksi-1-{2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}-virtsa-aine

900 mg:aan (3,25 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia 1 ml:ssa metyleenikloridia lisättiin 540 mg (3,25 mmoolia) 3-bentsyyli-1-hydroksivirtsa-ainetta 40 ml:ssa asetonia ja katalyyttinen määrä trikloorietikkahappoa. Seos säilytettiin yli yön -25°C:ssa, sen jälkeen imusuodatettiin kiteet, pestiin asetonilla ja eetterillä ja kiteytettiin uudelleen etikkaesteristä.

Tuotos: 500 mg (40 % teor.), sp.: 122-123°C (hajosi).

Esimerkki 6

3-(o-bromifenyli)-1-hydroksi-1-{2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}-virtsa-aine

560 mg:aan (2 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia 10 ml:ssa asetonia lisättiin 460 mg 3-o-bromifenyli-1-hydroksivirtsa-ainetta ja katalyyttinen määrä trikloorietikkahappoa ja annettiin seisoa -25°C:ssa. Kiteet imusuodatettiin 2 päivän kuluttua ja uudelleenkiteytettiin asetonista.

Tuotos: 320 mg (32 % teor.), sp.: 110-111°C (hajosi).

Esimerkki 7

N-hydroksi-N-{2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}-N-morfolinokarbonyyliamiini

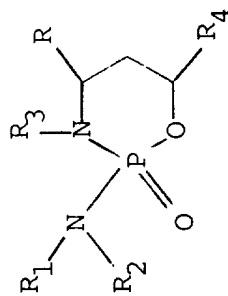
70026




1,2 g:aan (4,3 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia 15 ml:ssa asetonia lisättiin 630 mg (4,3 mmoolia) N-hydroksi-morfolinokarboksamidia ja hiven trikloorietikkahappoa ja säilytettiin -25°C:ssa. Kiteet imusuodatettiin 4 päivän kuluttua ja uudelleenkiteytettiin asetonista.



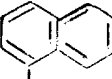
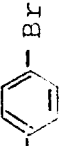
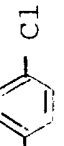
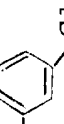
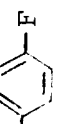

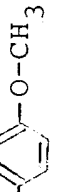

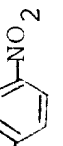
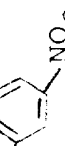
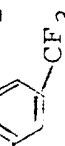
Tuotos: 780 mg (45 % teor.), sp.: 123-124°C (hajosi).

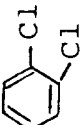



Esimerkit 8 - 62






Lähtemällä vastaavista 4-hydroksi-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosoriini-2-oksideista valmistettiin analogisesti seuraavassa esitetyt 4-ureido-johdannaiset, joiden yleinen kaava on


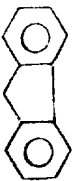
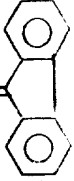





Esi- merkin n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Sulamispiste tai Rf-arvo l)
8	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₃	106°C
9	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -CH ₃	101°C
10	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH(CH ₃) ₂	99°C
11	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	50°C
12	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	70 - 71°C
13	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	111°C
14	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	65 - 67°C
15	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ - 	100 - 101°C
16	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH(CH ₃)- 	113°C

Esi- merkin n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Sulamispiste tai Rf-arvo I)
17	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH() ₂	130°C
18	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	98°C
19	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	91 - 92°C
20	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	118 - 120°C
21	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	118°C
22	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	94°C
23	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	101°C
24	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	116 - 117°C
25	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	93 - 94°C
26	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	101°C
27	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	117 - 118°C
28	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	111 - 112°C
29	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	91 - 93°C

Esi- merkin n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Sulamispiste tai Rf-arvo l)
30	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	107°C
31	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-(CH ₃) ₃ -Br	48 - 50°C
32	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ -Cl	98°C
33	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH(CH ₃)-CO ₂ C ₂ H ₅	102 - 103°C
34	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH	0,33
35	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -PO(CH ₃) ₂	110 - 113°C
36	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅	106°C
37	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-C(=O)- 	125°C
38	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-N(CH ₃)- 	0,65
39	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-N- 	119 - 121°C
40	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	92°C
41	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-N(CH ₃) ₂	96 - 98°C
42	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-N-(CH ₃)-(CH ₂) ₅ -CH ₃	0,63

Esi- merkki n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Sulamispiste tai Rf-arvo ¹⁾
43	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CS-NH-CH ₂ - 	118°C
44	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CS-NH- 	0,72
45	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	-N(OH)-CO-NH ₂	134°C
46	Cl-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	-N(OH)-CO-NH ₂	144°C
47	CH ₃ SO ₃ -CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	-N(OH)-CO-NH ₂	114 - 115°C
48	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	CH ₃ SO ₃ -CH ₂ CH ₂ -	H-	-N(OH)-CO-NH ₂	0,34
49	CH ₃ SO ₃ -CH ₂ CH ₂ -	H-	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	-N(OH)-CO-NH ₂	0,29
50	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	CH ₃ -	-N(OH)-CO-NH ₂	136 - 138°C
51	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-C ₁₄ H ₂₉ n	0,64
52	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CS-NH- 	0,67
53	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CO-NH ₂	141°C
54	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-N- 	109°C
55	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	CH ₃ -	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ - 	110 - 112°C

Esi- merkin n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Sulamispiste tai Rf-arvo 1)
56	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-OH	110 - 113°C
57	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	131°C
58	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	114°C
59	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH- 	133°C
60	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -CO ₂ -CH ₂ - 	119°C
61	Cl-CH ₂ CH ₂ -	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-CH ₂ -COOH	106 - 108°C
62	Cl-CH ₂ CH ₂	Cl-CH ₂ CH ₂ -	H-	H-	-N(OH)-CO-NH-  x NH ₂ - 	83 - 85°C

1) Sulamispisteitä ei korjattu. Öljymäisinä saostuvat yhdisteet tunnistettiin Rf-arvon perusteella ohutlevykromatograafisesti piidioksidin kanssa eluointiaineena kloroformi/metanoli (5:1). Lisäkarakterisointi tapahtui kuten kiteisillä yhdisteillä.

Esimerkki 63

{3-hydroksi-3- $\bar{2}$ -(bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetra-
hydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli $\bar{1}$ /-ureido}-etikkahappo-
sykloheksyyliamiini-suola

a) 3-hydroksi-ureido-etikkahappo

56,5 g (0,28 moolia) glysiinibentsyyliesteri-hydrokloridia
suspendoitiin 300 ml:aan tolueenia ja johdettiin sekoittaen,

hauteenlämmön ollessa 140°C , 2 h ajan kuivaa fosgeeni-kaasua suspensioon. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutettiin vakuu-
missa pienempään tilavuuteen ja jäännös tislattiin korkeava-
kuumissa.

Tuotos: 51 g (95 % teor.) bentsyyli-isosyanaatti-asettaattia
kp._{0,05}: $100 - 102^{\circ}\text{C}$.

28,7 g:aan (0,15 moolia) bentsyyli-isosyanaatti-asettaattia
50 ml:ssa dioksaania tiputettiin sekoittaen samalla ja ajoit-
tain jäähdyttäen 6,6 g (0,2 moolia) hydroksyyliamiinia 200
ml:ssa dioksaania. Sekoitettiin vielä 1 h ajan huoneenlämmös-
sä ja haihdutettiin vakuuissa pienempään tilavuuteen ja
kiteytettiin jäännös erikkaesteristä.

Tuotos: 28,1 g (83,6 % teor.) bentsyyli-3-hydroksi-ureido-
asettaattia, sp. $113-120^{\circ}\text{C}$.

22,4 g:aan (0,1 moolia) bentsyyli-3-hydroksi-ureido-asetat-
tia 300 ml:ssa metanolia lisättiin 5 g palladium-hiiltä ja
hydrattiin ravistusastiassa. Noin 20 min kuluttua oli vedyn-
vastaanotto päättynyt. Katalyysaattori imusuodatettiin erilleen,
suodos haihdutettiin vakuuissa ja kiinteä jäännös kiteytet-
tiin uudelleen dioksaanista.

Tuotos: 9,8 g (73 % teor.) 3-hydroksi-ureido-etikkahappoa,
sp. 135°C .

b) 2,4 g:aan (18 mmoolia) 3-hydroksi-ureido-etikkahappoa
seoksessa, jossa oli 10 ml vettä ja 25 ml asetonia, lisät-
tiin 6,1 g (2 mmoolia) 4-hydroksisyklofosfamidia ja annettiin
seisoa yli yön -25°C :ssa. Tämän jälkeen lisättiin 25 ml ase-
tonia ja 1,8 g (818 mmoolia) sykloheksyyliamiinia 10 ml:ssa
asetonia, annettiin seisoa 2 h ajan ja imusuodatettiin ja ki-
teytettiin uudelleen asetonista, jossa on pieni määrä meta-
nolia.

Tuotos: 3,1 g (44 % teor.), sp. $107-108^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 64 (lähtöaine esimerkeille 65-71)

3-(N,N-bis-(2-kloorietyyli)-diamino)-fosfinyyli-oksi}-propionaldehydi-oksiimi (aldofosfamidi-oksiimi)

4,0 g (13,7 mmoolia) 4-hydroksiperoksisyklofosfamidia suspendoitiin 50 ml:aan vettä jäissä jäädyttäen ja lisättiin 500 mg natriumtiosulfaattia x 5 moolia vettä. Sekoitettiin lämpötilassa 5-10°C ja kontrolloimalla pH-arvoa pH-metrin avulla pidettiin pH välillä 4,5-5,5 2N rikkihapon avulla ja lisättiin niin kauan natriumtiosulfaatin konsentroitua liuosta tiputtamalla, kunnes pH-arvo ei enää noussut. Sekoitettiin 1/2 h ajan vielä noin 10°C:ssa, tiputettiin joukkoon vesiliuos, joka sisälsi 950 mg hydroksyyliamiini-hydrokloridia, pidettiin pH 2N natronlipeän avulla arvossa 5, annettiin reaktioseoksen seisoa yli yön jääkaapissa 5°C:ssa, uutettiin neljästi käyttäen kulloinkin 50 ml etikkaesteriä ja natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen haihdutettiin kuiviin orgaaniset utteet vakuuissa lämpötilassa 30°C. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja kiteet imusuodatettiin erilleen 1 päivän jälkeen.

Tuotos: 3,4 g (85 % teor.), sp. 79-81°C.

Esimerkki 65

3-p-bromifenyyli-1-hydroksi-1-(2-bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}-virtsa-aine

5,8 g:aan (20 mmoolia) aldofosfamidi-oksiimia 60 ml:ssa asetonia lisättiin 4 g (20 mmoolia) p-bromifenyyli-isosyanaattia 40 ml:ssa asetonia, ja sekoitettiin 5 h jäädyttäen. 2 h jälkeen kuivattiin suodatettu kiteinen sakka vakuuissa pyörivässä haihdutinlaitteessa 40°C:ssa ja uudelleenkiteytettiin metanolista.

Tuotos: 8,1 g (82,8 % teor.), sp. 118-120°C.

Esimerkki 66

3-m-trifluorimetyylifenyyli-1-hydroksi-1-(2-bis-(2-kloorietyyli)-amino)-2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-

yyli}-virtsa-aine

7,3 g:aan (25 mmoolia) aldofosfamidioksiimia 80 ml:ssa asetonia lisättiin 4,7 g (25 mmoolia) m-trifluorimetyylifenyyli-isosyanaattia 40 ml:ssa asetonia. 3 h ajan sekoitettiin 0°C:ssa, jätettiin yli yön seisomaan -25°C:ssa, lisättiin 150 ml petrolieetteriä ja annettiin seisoa vielä yli yön jääkaapissa -25°C:ssa. Kidemassa kuivattiin 30°C:ssa ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista.

Tuotos: 9,2 g (76,8 % teor.), sp. 91-93°C.

Esimerkki 673-sykloheksyyli-1-hydroksi-1-{2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}virtsa-aine

5 g (18 mmoolia) aldofosfamidi-oksiimia ja 2,2 g sykloheksyyli-isosyanaattia liuotettiin kumpikin 10 ml:aan asetonia, yhdistettiin lämpötilassa 0°C, ja imusuodatettiin 2 h kuluttua kiteet ja pestiin sen jälkeen asetoni/eetterillä.

Tuotos: 4,2 g (56 % teor.), sp. 113°C.

Esimerkki 683-etyyli-1-hydroksi-1-{2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}-virtsa-aine

5 g (18 mmoolia) aldofosfamidi-oksiimia ja 1,2 g etyyli-isosyanaattia liuotettiin kumpikin 15 ml:aan asetonia ja yhdistettiin noin 0°C:ssa. Kiteet suodatettiin 5 h kuluttua ja pestiin asetoni/eetterillä.

Tuotos: 3,5 g (54 % teor.), sp. 101°C.

Esimerkki 693-(fluoren-2-yyli)-1-hydroksi-1-{2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino $\bar{7}$ -2-oksotetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}-virtsa-aine

2,9 g:aan (10 mmoolia) aldofosfamidi-oksiimia 30 ml:ssa asetonia lisättiin 2,1 g (10 mmoolia) fluorenyyli-2-isosyanaattia 20 ml:ssa asetonia lämpötilassa 0°C. Seuraavana päivänä

imusuodatettiin saostunut aine erilleen, kuivattiin vakuu-
missa 60°C:ssa ja kiteytettiin uudelleen isopropanoli/meta-
nolista.

Tuotos: 2,5 g (40,1 % teor.), sp. 114°C.

Esimerkki 70

3-bentsoyyli-1-hydroksi-1-{2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino}-
2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}-virtsa-
aine

5,8 g:aan (20 mmoolia) aldofosfamidi-oksiimia 60 ml:ssa ase-
tonia lisättiin 2,9 g (20 mmoolia) bentsoyyli-isosyanaattia
40 ml:ssa asetonia. Sekoitettiin 5 h ajan jäähauhteessa typpi-
atmosfäärissä ja suodatettiin 2 h kuluttua kiinteä aine eril-
leen, kuivattiin se pyörivän haihdutinlaitteen avulla 30°
C:ssa ja kiteytettiin uudelleen metanolista.

Tuotos: 2,4 g (27,3 % teor.), sp. 124-125°C.

Esimerkki 71

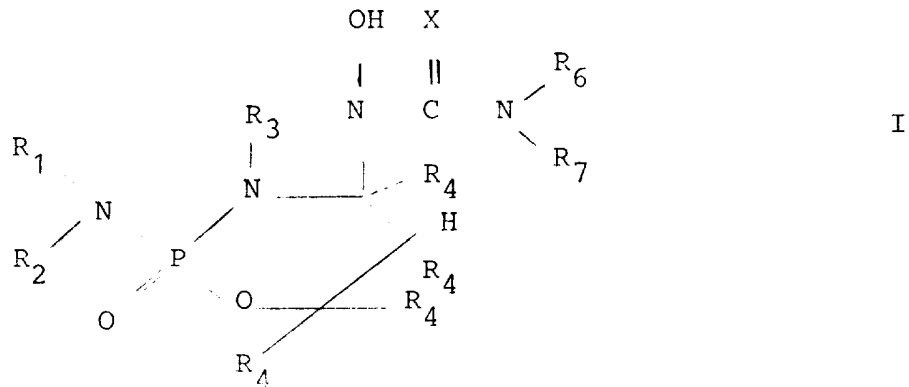
3-p-nitrofenyyli-1-hydroksi-1-{2- \bar{b} is-(2-kloorietyyli)-amino}-
2-okso-tetrahydro-2H-1,3,2-oksatsafosforin-4-yyli}-virtsa-
aine

5,8 g:aan (20 mmoolia) aldofosfamidi-oksiimia 60 ml:ssa ase-
tonia lisättiin liuos, jossa oli 3,3 g (20 mmoolia) p-nitro-
fenyyli-isosyanaattia 40 ml:ssa asetonia, suodatettiin 2 h
kuluttua kiinteä aine, kuivattiin pyörivän haihdutinlaitteen
avulla 40°C:ssa ja kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidi/
etanolista.

Tuotos: 6,7 g (73,5 % teor.), sp. 117-118°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmakologisesti aktiivisten 4-ureido-oksatsafosforiinien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on I



jossa kaavassa

X on happi tai rikki,

R_1 , R_2 ja R_3 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä, etyyliä, 2-kloorietyyliä tai 2-metaanisulfonyylioksietyyliä,

jäännökset R_4 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, metyyliä tai etyyliä,

R_6 on vety, C_{1-4} -alkyyli, hydroksi- C_{1-4} -alkyyli tai fenylyli, ja

R_7 on vety, karbamoyyli tai

$-OR^8$, jossa R^8 on vety, C_{1-4} -alkyyli, fenylyli tai bentsylyli, tai

suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on 1-18 hiili-atomia,

ja alkyylijäännöksessä voi olla 1-3 samanlaista tai toisistaan eroavaa substituenttia seuraavasta ryhmästä: $-OH$,

$-halogeeni$, $-COOH$, $-COOR^9$, $-CONH_2$, fenylyli, bentsylylioksi-karbonylijäännös, $-N(R^9)_2$, $-N^+(R^9)_3$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SO-R^9$, $-SO_2-R^9$, $-SO_3H$ tai $-PO(CH_3)_2$, joissa R^9 merkitsee metyyliä, tai etyyliä, tai R_7 on

fenylyli- C_{1-4} -alkyylijäännös, jossa voi olla substituenttina mahdollisesti 1 tai 2 karboksiryhmää jäännöksen fenylyli- ja/tai alkyyli-osassa,

allyyli tai

sykloalkyyli, jossa on 3-8 hiiliatomia tai tetrahydrofuranyyli,

tai

tetrahydropyranyyli tai

fenyylä, joka voi olla substituoinaton tai jossa voi olla yksi tai kaksi substituenttia kuten C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₂-alkoksi, nitro, halogeeni, trifluorimetyyli, -SO₂NH₂, karboksi, bentsyylioksidikarbonyyli ja/tai karb-C₁₋₄-alkoksi, tai bentsyyli tai

bentshydriyli tai

naftyyli tai

fluorenyyli tai

pyridyyli tai

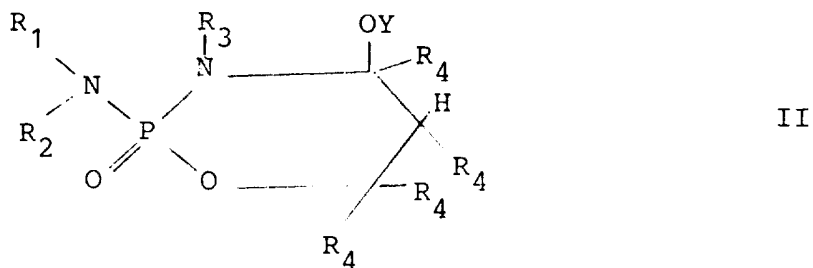
tienyyli tai

bentsoyyli tai C₁₋₄-alkanoyyli tai

R₆ ja R₇ yhdessä atomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet ovat tyydytetyn heterosyklisen rengassysteemin osana, joka voi sisältää lisäksi happiatomin, alempialkyyli-substituoidun typpi-atomin, tai siinä voi olla -S-, -SO- tai -SO₂-rikkiatomi, tai R₆ ja R₇ ovat substituoinattoman tai sellaisen atsiridiini-renkaan osana, jossa on substituenttina syano tai karbamoyyli,

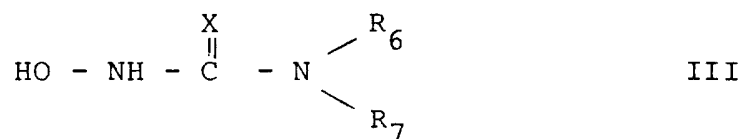
ja niiden farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) annetaan 4-hydroksi- tai 4-metoksi- tai 4-etoksi-oksatsa-fosforiinä, jonka yleinen kaava on II



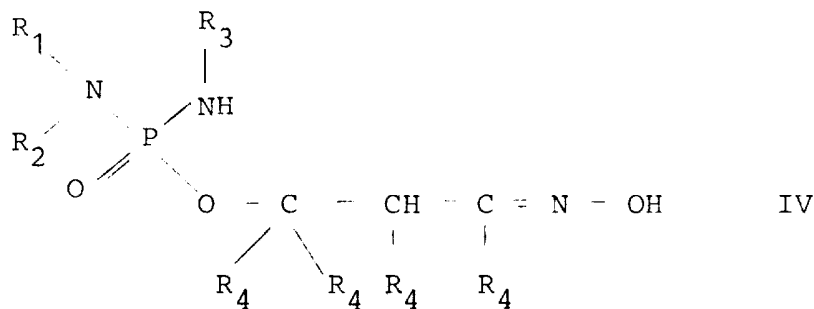
jossa R₁, R₂, R₃ ja R₄ merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja Y on vety, metyyli tai etyyli, reagoida

hydroksikarbamaattijohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on III

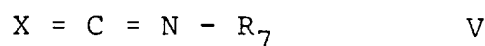


jossa X merkitsee samaa kuin kaavassa I,
jossakin inertissä liuottimessa, mahdollisesti jäädyttäen
tai kuumentaan ja/tai mahdollisesti happamen katalysaattorin
mukana ollen, tai

b) annetaan oksiimin, jonka yleinen kaava on IV



jossa R_1 - R_4 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, reagoida inertissä liuottimessa lämpötila-alueella $-70^\circ - +50^\circ C$ yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on V



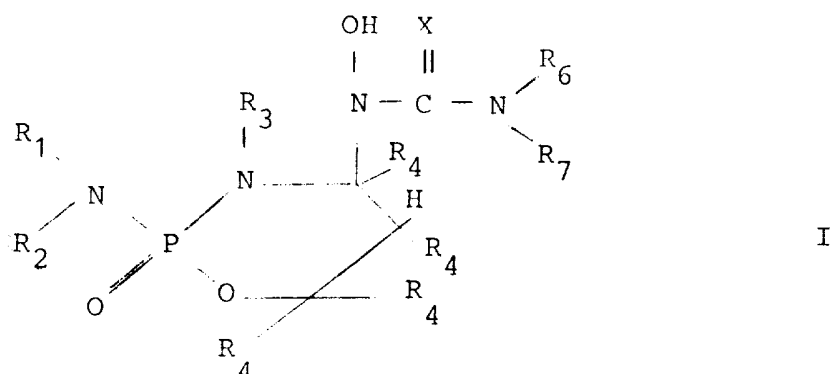
jossa X ja R_7 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi, jossa R_6 on vety.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähdetään sellaisista kaavan II ja III tai IV ja V mukaisista yhdisteistä, joissa X on happi, R_6 on vety, metyyli tai etyyli ja R_7 on vety tai suora tai haarautunut alkyyli, jossa on 1-18 hiiliatomia, fenyylili tai bentsyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähdetään sellaisista kaavan II mukaisista yhdisteistä, joissa R_4 -jäännökset ovat vetyatomeja.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva 4-ureido-oxaza-fosforiner med den allmänna formeln I



och deras farmakologiskt lämpliga salter,
i vilken formel

X är syre eller svavel,

R₁, R₂ och R₃, som kan vara lika eller olika betecknar väte, metyl, etyl, 2-kloretyl eller 2-metansulfonyloxietyl, resterna R₄ som kan vara lika eller olika, betecknar väte, metyl eller etyl,

R₆ är väte, C₁₋₄-alkyl, hydroxi- C₁₋₄-alkyl eller fenyl, och R₇ är väte, karbamoyl eller -OR⁸, där R⁸ är väte, C₁₋₄-alkyl, fenyl eller bensyl, eller en rak eller förgrenad alkyl med 1-18 kolatomer,

varvid alkylresten kan innehålla 1-3 likadana eller olika substituenten av följande: -OH, -halogen, -COOH, -COOR⁹, -CONH₂, fenyl, bensyloxikarbonylrest, -N(R⁹)₂, -N⁺(R⁹)₃, -OR⁹, -SR⁹, -SO-R⁹, -SO₂-R⁹, -SO₃H eller -PO(CH₃)₂, där R⁹ betecknar metyl eller etyl, eller R₇ är

en fenyl-C₁₋₄-alkylrest som möjligen kan vara substituerad med 1 eller 2 karboxigrupper vid restens fenyl- och/eller alkylidel,

allyl eller cykloalkyl med 3-8 kolatomer eller tetrahydrofuranlyl, eller

tetrahydropyranlyl eller

fenyl, som kan vara osubstituerad eller som kan ha en eller två substituenten såsom C₁₋₄-alkyl, C₁₋₂-alkoxi, nitro, halogen, trifluorometyl, -SO₂NH₂,

karboxi, bensyloxikarbonyl och/eller karb-C₁₋₄-alkoxi, eller bensyl eller

benshydryl eller

naftyl eller

fluorenyl eller

pyridyl eller

tienyl eller

bensoyl eller C₁₋₄-alkanoyl eller

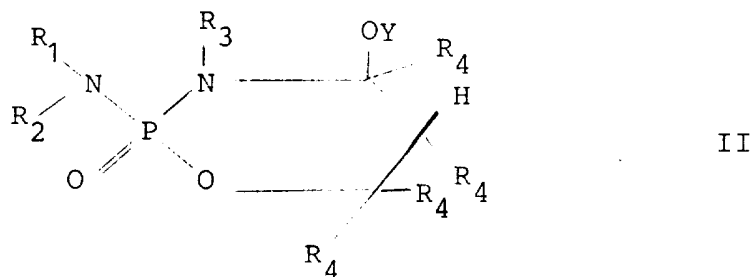
R₆ och R₇ tillsammans med atomer, till vilka de är bundna, utgör en del av ett måttat heterocykliskt ringsystem som dessutom

kan innehålla en syreatom, en lägrealkylsubstituerad kväveatom eller så kan den innehålla en svavelatom av typ -S-,

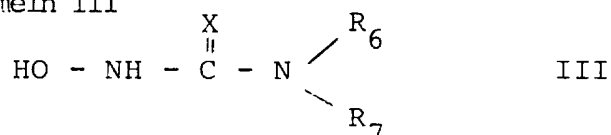
-SO- eller -SO₂, eller R₆ och R₇ bildar en del av en osubsti-

tuerad eller en cyano- eller karbamoylsubstituerad aziridinring, k ä n n e t e c k n a t av att

a) 4-hydroxi- eller 4-metoxi- eller 4-etoxioxazafosforin med den allmänna formeln II

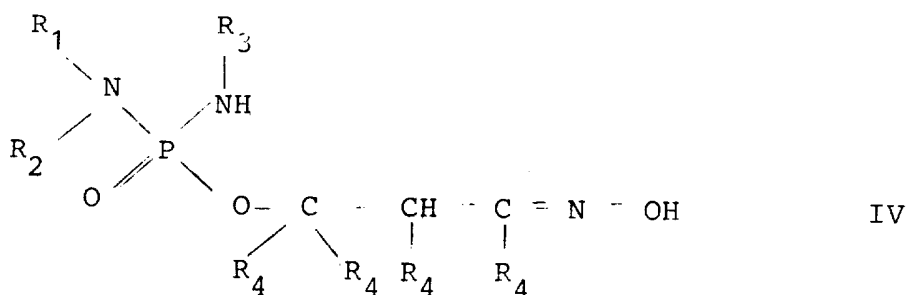


där R₁, R₂, R₃ och R₄ har samma betydelse som i formel I och Y är väte, metyl eller etyl, omsättes med hydroxikarbamatderivat med den allmänna formeln III

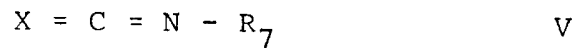


där X betyder detsamma som i formel I, i ett inert lösningsmedel, eventuellt med nedkylning eller uppvärmning och/eller eventuellt i närvaro av en sur katalysator, eller att

b) en oxim med den allmänna formeln IV



där R_1 - R_4 betyder detsamma som i formel I, omsättes i inert lösningsmedel inom temperaturintervallet -70° - $+50^{\circ}$ C med en förening med den allmänna formeln V



där X och R_7 betyder detsamma som i formel I, för framställning av föreningar med formeln I, där R_6 är väte.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att sådana utgångsämnen enligt formel II och III eller IV och V används, där X är syre, R_6 är väte, metyl eller etyl och R_7 är väte eller en rak eller förgrenad alkyl med 1-18 kolatomer, en fenyl eller en bensyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t av att sådana utgångsämnen enligt formel II används, där R_4 -resterna är väteatomer.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-