

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 558 B

(21) A bejelentés száma: 1684/89
(22) A bejelentés napja: 1989.04.07.
(30) Elsőbbségi adatok:
085 594/88 1988.04.07. JP
085 595/88 1988.04.07. JP

(51) Int. Cl.⁵

C 07 F 15/00

(40) A közzététel napja: 1990.05.28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.08.28. SZKV 91/08

(72) Feltalálók:

Kato, Masahiro, Tokió (JP)
Shimizu, Hirohito, Tokió (JP)
Michishita, Tadao, Tokió (JP)

(73) Szabadalmaz:

Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, Tokió (JP)

(54)

Új eljárás platina-komplexek előállítására

(57) KIVONAT

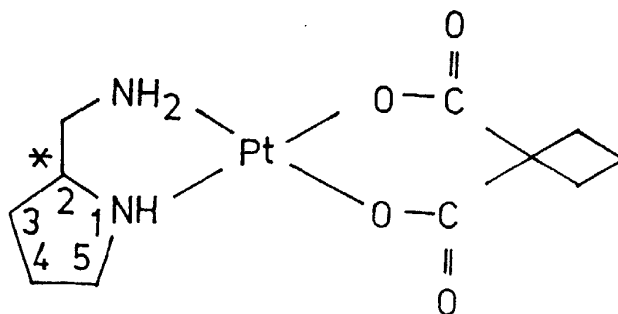
A találmány értelmében az (1) képletű platina-komplexet – a képletben

* a pirrolidingyűrű 2-es helyzetű szénatomjának aszimmetriáját jelenti –
vagy optikailag aktív származékait úgy állítják elő, hogy

a) egy nagyértékű platinasavsót 2-(amino-metil)-pirrolidinnel vagy annak optikailag aktív származékával reagáltatnak, és a kapott tetrahalogeno-(diamin)-platina(IV)-komplexet

a₁) ezüst-oxaláttal, majd 1,1-ciklobután-dikarbonsav kalciumsójával reagáltatják, vagy
a₂) 1,1-ciklobután-dikarbonsav ezüstsójával reagáltatják, és a reakcióterméket redukálják; vagy
b) cisz-dikloro-2-(amino-metil)-pirrolidin/-platin a(II)-t vagy annak optikailag aktív származékát vízben szuszpendálják, majd 1,1-ciklobután-dikarboxilát ezüstsójával reagáltatják.

Az (1) képletű vegyület rákellenes hatású gyógyászati készítmények hatóanyagaként használható.



(1)

A leírás terjedelme: 5 oldal, 5 ábra

HU 203 558 B

A találmány tárgya új eljárás platina-komplexek előállítására.

A találmány közelebbről az (1) képletű 1,1-ciklobután-dikarboxilato-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) és optikailag aktív származékai előállítására vonatkozik, a fenti képletben a

* a pirrolidingyűrű 2-es helyzetű szénatomjának aszimmetriás voltát jelzi.

A találmány értelmében az (1) képletű platina-komplexet vagy annak optikailag aktív származékát úgy állítjuk elő, hogy

(a) egy négyértékű platinasavsót 2-(amino-metil)-pirrolidinnel vagy annak egy optikailag aktív származékával reagáltatunk, és a kapott tetrahalogeno-(diamin)-platina(IV)-komplexet ezüst-oxaláttal, és ezt követően 1,1-ciklobután-dikarbonsav kalciumsójával reagáltatjuk, vagy a kapott platina(IV)-komplex vegyületet 1,1-ciklobután-dikarbonsav ezüstsójával reagáltatjuk, és a reakcióterméket redukáljuk.

A találmány értelmében a fenti (1) képletű platina-komplexet vagy annak optikailag aktív származékát úgy is előállíthatjuk, hogy (b) cisz-dikloro-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-t vagy annak optikailag aktív származékát vízben szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz hozzáadjuk az 1,1-ciklobután-dikarbonsav ezüstsóját.

A ciszplatina (CDDP) tumorellenes aktivitásának felderítése óta [Rosenberg és munkatársai: Nature 222, 385 (1969)] intenzív kutatómunka folyik antitumor hatású platina-komplexek felfedezésére. Így számos, különféle ligandumokat tartalmazó szerves platina-komplexet előállítottak már, és vizsgálták tumorellenes aktivitásukat. Ezek közül különösen kiváló tumorellenes aktivitást mutatott az 1,1-ciklobután-dikarboxilato-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II), és optikailag aktív származékai.

Ezeket a platina-komplexeket a szokásos módon állították elő, például a J. Med. Chem. 21, 1315 (1978) irodalmi helyen, vagy az 59-139 360 vagy 54-46572 számon közzétett japán szabadalmi leírások stb. szerint (lásd 61-76497 számon közzétett japán szabadalmi leírást), amelyet az 1. reakcióvázlattal szemléltethetünk. A reakcióvázlat képleteiben

M jelentése hidrogénatom vagy nátriumatom, és a * aszimmetriás szénatomot jelöl.

A fenti ismert eljárás hátrányait az alábbiakban foglalhatjuk össze.

(1) A kiindulási diaminból a kívánt végterméket három reakciólépésben állítjuk elő, míg a találmány szerinti b) eljárással két lépésben kapjuk a kívánt végterméket.

(2) Az ismert eljárásban a kívánt vegyületeket dinitráto-platina-vegyületen keresztül állítják elő, dikloro-platinavegyület és ezüst-nitrát reagáltatásával. A reakcióban keletkező AgCl csapadék centrifugálással és szűréssel való eltávolítása után a reakcióelegyben feleslegben levő ezüst-ionokat is el kell távolítani, a következő műveletsorral:

1) szűrletet koncentrálnak,

2) koncentrált szűrletből vizes NaCl-oldattal kicsapják a feleslegben levő ezüst-ionokat,

3) a kapott AgCl-csapadékot leszűrik.

A fenti 1) - 2) - 3) műveletekből álló műveletsort addig kell megismételni, amíg az elegyből teljesen eltávolítják a feleslegben levő ezüst-ionokat, ehhez legalább hatszor kell megismételni a fenti utókezelést. A NaCl-ot azért kell több részletben, ismételt kezelésekkel hozzáadni a reakcióelegyhez a feleslegben levő ezüstionok eltávolítására, mert ha egyszerre adnak nagy mennyiségű NaCl-ot a koncentrált szűrlethez, a dinitráto-platina-vegyület is visszaalakul dikloro-platina-vegyületté. A NaCl vizes oldatát lassan, titrálással kell hozzáadni, hogy a NaCl túladagolást elkerüljék. Ezért az ismert eljárás rendkívül időigényes, mivel a dinitráto-vegyület előállítása önmaga sokkal hosszabb időt vesz igénybe, mint az összes többi reakciólépés, és a titrálási műveletet is rendkívül óvatosan kell végezni (lásd kísérleti példát).

20 Kutatásaink eredményeként sikerült olyan eljárásokat kidolgoznunk az (1) képletű platina-komplex előállítására, amellyel a kívánt vegyület magas hozammal, rövid idő alatt állítható elő, ezáltal az ismert eljárás hátrányai elkerülhetők.

25 A találmány értelmében az 1,1-ciklobután-dikarboxilato-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) vagy optikailag aktív származéka előállítására három alapeljárást dolgoztunk ki, amelyekben sikerült elkerülnünk az ismert eljárás hátrányait.

30 Az első eljárásban egy négyértékű platinasavsót 2-(amino-metil)-pirrolidinnel, vagy annak optikailag aktív származékával reagáltatunk, és a reakció termékeként kapott tetrahalogeno-(diamin)-platina(IV)-komplexet ezüst-oxaláttal, majd 1,1-ciklobután-dikarbonsav kalciumsójával reagáltatjuk (2. reakcióvázlat).

A második eljárás értelmében a kapott tetrahalogeno-(diamin)-platina(IV) komplexet 1,1-ciklobután-dikarbonsav ezüstsójával reagáltatjuk, és a reakcióterméket redukáljuk (3. reakcióvázlat).

A harmadik eljárás szerint a cisz-dikloro-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-komplexet vagy annak optikailag aktív származékát vízben szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz 1,1-ciklobután-dikarbonsav ezüstsójának hozzáadásával megindítjuk a reakciót (4. reakcióvázlat).

A találmányt a fenti három eljárás alapján dolgoztuk ki.

A 2-4. reakcióvázlat képleteiben

50 M jelentése nátrium- vagy káliumatom,

X jelentése halogénatom és

* optikailag aktív szénatomot jelent.

A találmány szerinti eljárásokat közelebbről alább ismertetjük.

55 A 2. reakcióvázlat szerinti eljárásban az (5) képletű tetrahalogeno-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(IV)-komplexet, vagy annak optikailag aktív származékát vízben szuszpendáljuk, és hozzáadunk 2 ekvivalens mennyiségű ezüst-oxalátot. A szuszpenziót 60 és 60 100 °C közötti hőmérsékleten 1-2 órán keresztül ke-

verjük. A reakcióelegyből az oldhatatlan anyagokat szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A kicsapódott terméket vízzel mossuk és szárítjuk.

A kapott oxalato-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-komplexet vagy annak optikailag aktív származékát vízben oldjuk, és az oldathoz azonos mennyiségben vagy feleslegben 1,1-ciklobután-dikarbonsav-kalciumsót adunk. A reakcióelegyet 80 és 100 °C közötti hőmérsékleten, rendszerint 2–5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyből a kicsapódott kalcium-oxalátot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson koncentrálnak, és a kicsapódott terméket vízzel mossuk és szárítjuk. A reakció termékeként (1) képletű 1,1-ciklobután-dikarboxilato-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) komplexet, vagy annak optikailag aktív származékát kapjuk.

A 3. reakcióvázlat szerinti eljárásban az (5) képletű tetrahalogeno-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(IV) komplexet azonos mennyiségű 1,1-ciklobután-dikarbonsav-ezüstsóval reagáltatjuk. A reakcióterméket két ekvivalens ezüst-nitrát jelenlétében megfelelő redukálószerrel redukáljuk, a reakció termékeként 1,1-ciklobután-dikarboxilato-2[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-komplexet vagy annak optikailag aktív származékát kapjuk.

A 4. reakcióvázlat szerinti eljárásban a (3) képletű cisz-dikloro-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-komplexet vagy annak optikailag aktív származékát vízben szuszpenzáljuk, és ekvimoláris mennyiségű 1,1-ciklobután-dikarbonsav-ezüstsót adunk hozzá. Az elegyet 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20–60 °C-on rendszerint 0,5–4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyből a kicsapódott ezüst-kloridot szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A csapadék formájában kivált terméket vízzel mossuk, és levegőztetés közben, rendszerint 0 és 80 °C közötti hőmérsékleten szárítjuk. 1,1-ciklobután-dikarboxilato-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-t vagy annak optikailag aktív származékát kapjuk.

A találmány szerinti eljárással a rákellenes szerként használható 1,1-ciklobután-dikarboxilato-2-(amino-metil)-pirrolidin-platina(II)-t vagy annak optikailag aktív származékát rövid idő alatt, hatékonyan lehet előállítani. A találmány szerinti eljárás előnyei az alábbiak:

- (i) Az ismert eljárásban a (4) képletű dinitro-vegyület (3) képletű dikloro-vegyületből való előállításakor a feleslegben levő ezüstionok eltávolítása NaCl-os titrállással, több lépésben történik, ez a művelet rendkívül időigényes. A találmány szerinti eljárásokból ezt a reakciólépést kiküszöböltük, így az eljárás időszükségletét lényegesen csökkentettük.
- (ii) az ismert eljárásban az ezüst-klorid igen finom csapadék formájában képződik, és azt centrifugálással és szűrővel kell eltávolítani, ami sok munkát és időt, valamint speciális eszközöket – például Millipore szűrőt – igényel. A találmány szerinti 2., 3. és 4. reakcióvázlat szerinti eljárásban is oldha-

tatlan anyag (ezüst-halogenid) keletkezik, de a részecskék a reakcióközegben agglomerálódnak, és méretük nagyobb. Így igen egyszerűen eltávolíthatók Celite-tel és üvegszálalás szűrőpapíron szűrve és az eljárás időigénye emiatt is csökken.

- (iii) Az ismert eljárásban a végterméket (azaz az (1) képletű platina-komplexet) a kiindulási (3) képletű dikloro-vegyületből két lépésben állítják elő. A találmány szerinti, 4. reakcióvázlat szerinti eljárásban a (3) képletű vegyületből egyetlen lépésben tudjuk előállítani az (1) képletű vegyületet. Ennek eredményeként a teljes reakcióidő néhány órára csökken, szemben az ismert eljárásban szükséges néhány nappal.

A találmány szerinti eljárást – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbi példákkal kívánjuk szemléltetni.

1. példa

Tetrakloro-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(IV) előállítása

56,2 g (0,1 mól) nátrium-kloroplatinát(IV)-et vízben oldunk, és az oldathoz 220 ml, 19,3 g (0,11 mól) (R)-2-(amino-metil)-pirrolidin-di(hidrogén-klorid)-ot tartalmazó 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 19 ml tömény sósavoldatot és az elegyet 1 órán keresztül visszafolyató hűtővel forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a kivált csapadékot szűrővel elválasztjuk, majd 50 °C-on 5 órán keresztül szárítjuk.

34,4 g (79%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvasáspont: 240 °C (bomlás közben).

Elemanalízis eredmények a $C_{15}H_{12}N_2Cl_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C = 13,74%, H = 2,77%, N = 6,41%;

talált: C = 13,80%, H = 2,61%, N = 6,47%.

IR-spektrum n KBr_{max} (cm^{-1}):

3220, 3170, 1580.

2. példa

Tetrabromo-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(IV) előállítása

30 g (39,9 mmól) kálium-bromoplatinát(IV)-et 300 ml vízben szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz hozzáadunk 80 ml vizes oldatot, amely 3,51 g (87,7 mmól) nátrium-hidroxidot és 7,58 g (43,8 mmól) (R)-2-(amino-metil)-pirrolidin-di(hidrogén-klorid)-ot tartalmaz. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 15 ml 47%-os hidrogén-bromidot és az elegyet 80 °C-on 20 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet 5 °C-on 20 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet 5 °C-ra hűtjük, és 1 órán keresztül keverjük. A kicsapódott kristályokat szűrővel elválasztjuk és 60 °C-on 2 órán keresztül szárítjuk.

23,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, a hozam 94%.

Olvasáspont: 263 °C (bomlás közben).

Elemanalízis eredmények a $C_5H_{12}N_2Br_4Pt$ összegképlet alapján:

számított: C = 10,00%, H = 2,04%, N = 4,59%, Br = 51,85%, Pt = 31,40%;

talált: C = 9,77%, H = 1,97%, N = 4,56%, Br = 51,98%, Pt = 31,73%.

IR-spektrum $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3500, 31,50, 1560.

3. példa

(1) Oxalato-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) előállítása

1,0 g (2,3 mmól) tetrakloro-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(IV) és 1,53 g (5 mmól) ezüst-oxalát 50 ml vízzel készült elegyét keverés közben 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban kb. 5 ml-re koncentrálnak. A kicsapódott kristályokat szűrővel összegyűjtjük és szárítjuk.

0,67 g (76%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$ összegképlet alapján:

számított: C = 21,94%, H = 3,16%, N = 7,31%;

talált: C = 21,64%, H = 3,09%, N = 7,18%.

(2) 1,1-Ciklobután-dikarboxilato-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) előállítása

0,67 g (1,8 mmól) (1) lépésben kapott oxalato-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-t 45 ml vízben oldunk és az oldathoz 0,42 g (2,3 mmól) kalcium-1,1-ciklobután-dikarboxilátot adunk. Az elegyet keverés közben 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd az oldhatatlan anyagot leszűrjük és a szűrletet vákuumban 3 ml-re koncentrálnak. A kicsapódott kristályos anyagot leszűrjük és szárítjuk.

0,65 g (82%) cím szerinti vegyületet kapunk, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -40,1^\circ$ (0,1 g/20 ml H_2O . 100 mm).

4. példa

1,1-Ciklobután-dikarboxilato-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) előállítása

1,0 g (2,3 mmól) tetrakloro-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(IV)-et és 1,53 g (5 mmól) ezüst-oxalátot adunk 50 ml vízhez, és az elegyet keverés közben 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyhez 0,75 g (4,1 mmól) kalcium-1,1-ciklobután-dikarboxilátot adunk, és az elegyet keverés közben 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, az oldhatatlan anyagot leszűrjük és a szűrletet kb. 5 ml-re koncentrálnak. A kicsapódott kristályokat szűrővel összegyűjtjük és szárítjuk.

0,67 g (64%) cím szerinti vegyületet kapunk, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -40,4^\circ$ (0,1 g/20 ml H_2O . 100 mm).

5. példa

1,1-Ciklobután-dikarboxilato-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) előállítása

15,0 g (24,4 mmól) 2. példa szerint előállított tetra-bromo-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(IV)-et a 4. példában leírtak szerint kezelünk.

8,53 g (77%) cím szerinti vegyületet kapunk, $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$

$= -40,2^\circ$ (0,1 g/20 ml H_2O . 100 mm).

6. példa

1,1-Ciklobután-dikarboxilato-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) előállítása

4,37 g (10 mmól) tetrakloro-[(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(IV)-et és 3,08 g (10 mmól) ezüst-1,1-ciklobután-dikarboxilátot adunk 400 ml vízhez, és az elegyet szobahőmérsékleten 15 órán keresztül keverjük. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük és a szűrlet-hez 3,40 g (20 mmól) ezüst-nitrátot és 0,250 g (5 mmól) hidrazin-hidrártot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 20 ml (20 mmól) 1 n nátrium-hidroxid-oldatot és a reakcióelegyet 1 órán keresztül továbbkeverjük. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük és a szűrletet 30 ml-re koncentrálnak. A kicsapódott kristályos anyagot szűrővel összegyűjtjük és szárítjuk.

2,28 g (50%) cím szerinti vegyületet kapunk, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -40,3^\circ$ (0,1 g/20 ml H_2O . 100 mm).

7. példa

(R)-1,1-Ciklobután-dikarboxilato-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II) előállítása

4,95 g (13,5 mmól) (R)-cisz-dikloro-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-t 420 ml vízben szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 4,85 g (13,5 mmól) ezüst-1,1-ciklobután-dikarboxilátot adunk, amelyet ismert módon állítunk elő. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A csapadék formájában kivált ezüst-kloridot eltávolítjuk, és a kapott oldatot csökkentett nyomáson 50 ml-re koncentrálnak, eközben fehér kristályos csapadék képződik. Az oldatot szobahőmérsékleten további 1 órán keresztül keverjük, és a kapott kristályos anyagot szűrővel eltávolítjuk. A kristályokat vízzel mossuk, és levegőztetés mellett, 60 °C-on 8 órán keresztül szárítjuk.

4,92 g (80%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 256 °C (bomlás közben), $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -40,4^\circ$ (0,1 g/20 ml H_2O . 100 mm).

Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$ összegképlet alapján:

számított: C = 30,20%, H = 4,15%, N = 6,40%;

talált: C = 30,08%, H = 4,09%, N = 6,37%.

Kísérleti példa

200 g cisz-dikloro-[2-(amino-metil)-pirrolidin]-platina(II)-t/(3) képletű vegyület/ 186 g AgNO_3 -tal reagáltatunk 11 l vízben. Ezután a felülülő folyadékból körülbelül 8 l-t hűtőcentrifugával (Model RS-18GL, TOMY SEIKO CO., LTD., Japán) centrifugálunk, az ezüst-klorid csapadék eltávolítása céljából. Ezenkívül a megmaradt 3 l reakcióelegyet, amelyből a csapadékot centrifugálással nem lehetett eltávolítani, Celite-n és üvegszálalás szűrőpapíron szűrjük keresztül, az AgCl csapadék eltávolítására. A kapott szűrletet koncentrálnak. A koncentrált szűrlethez vizes NaCl-oldatot adunk, amellyel a feleslegben levő ezüst-ionokat AgCl formájában kicsapjuk. Az elegyet membrán-szűrőn átszűrjük. A szűrletet koncentrálnak. A fenti

műveletsort (koncentráció, AgCl kicsapása, szűrés, koncentráció) hatszor megismételve a feleslegben levő Ag-ionok szinte teljesen távolíthatók. Az utolsó szűrés koncentrációjával kapjuk a (4) képletű dinitro-platin-vegyületet.

A dinitro-platina vegyületet – amely még csak köztermék – a fenti eljárással közel 2 nap alatt lehet előállítani.

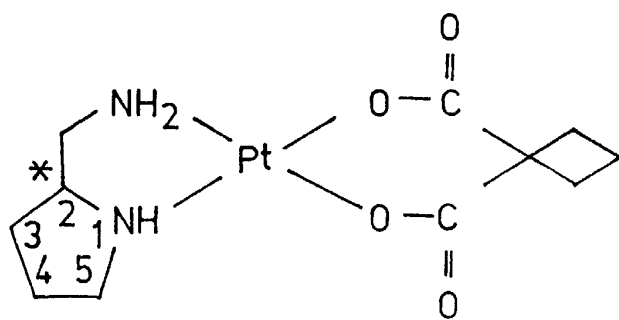
Ezzel szemben, a találmány szerinti eljárásokban – azonos mennyiségű anyagokból kiindulva – az AgCl-t Celite-n és üvegszál szűrőpapíron keresztül szűréssel körülbelül 1 óra alatt távolítjuk el a reakcióelegyből.

Az ismert eljárás egyetlen lépése – a dinitro-platina köztermék előállítása – tehát sokkal időigényesebb, mint bármelyik találmány szerinti eljárás, még akkor is, ha a reakciólépések száma azonos.

SZABADALMI IGÉNYPONT

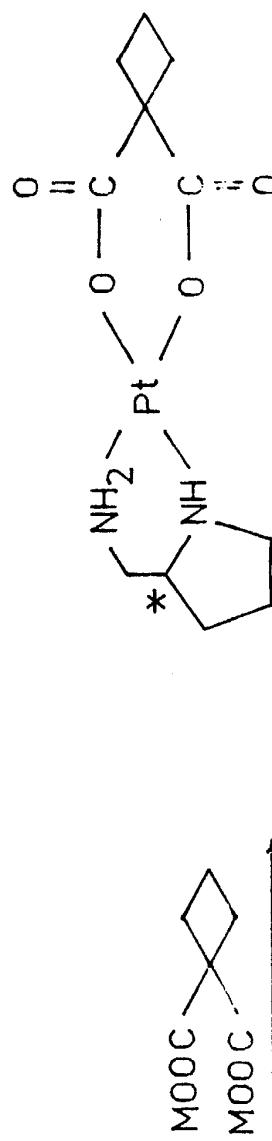
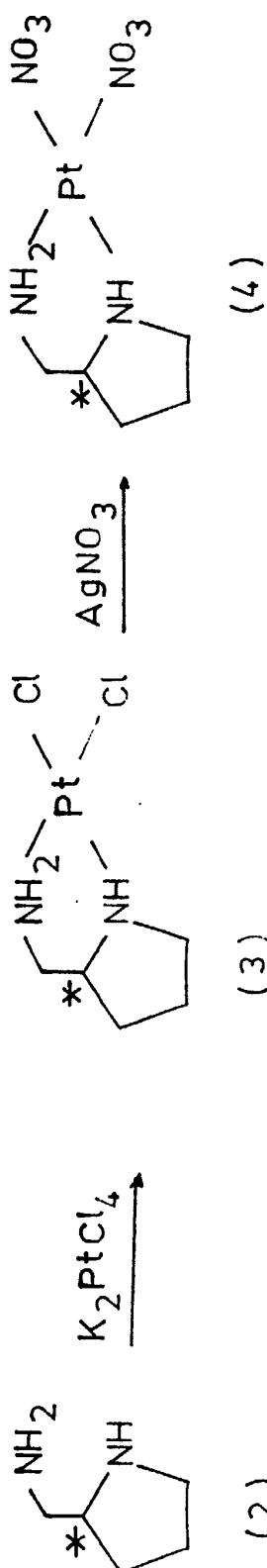
Eljárás az (1) képletű platina-komplex – a képletben * a pirrolidingyűrű 2-es helyzetű szénatomjának

- 5 aszimmetriáját jelenti –
vagy optikailag aktív származékai előállítására, 2-(amino-metil)-pirrolidinből, *azzal jellemezve, hogy*
a) egy négyértékű platinasavsót 2-(amino-metil)-pirrolidinnel vagy annak optikailag aktív származékával reagáltatunk, majd a kapott tetrahalogeno-(diamin)-platina(IV)-et
10 ezüst-oxaláttal, majd 1,1-ciklobután-dikarbonsav kalciumsó-jával reagáltatjuk, vagy
1,1-ciklobután-dikarbonsav ezüstsó-jával reagáltatjuk és a reakcióterméket redukáljuk, vagy
15 b) cisz-dikloro-2-(amino-metil)-pirrolidin/-platina(II)-t vagy annak optikailag aktív származékát vízben szuszpendáljuk, majd hozzáadjuk az 1,1-ciklobután-dikarboxilát ezüstsó-ját.

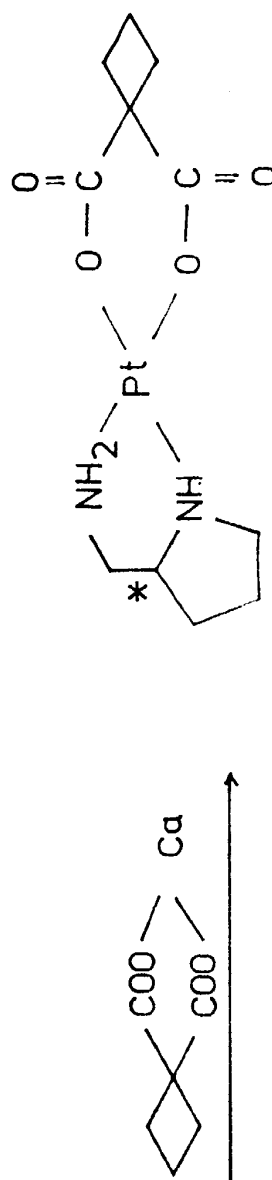
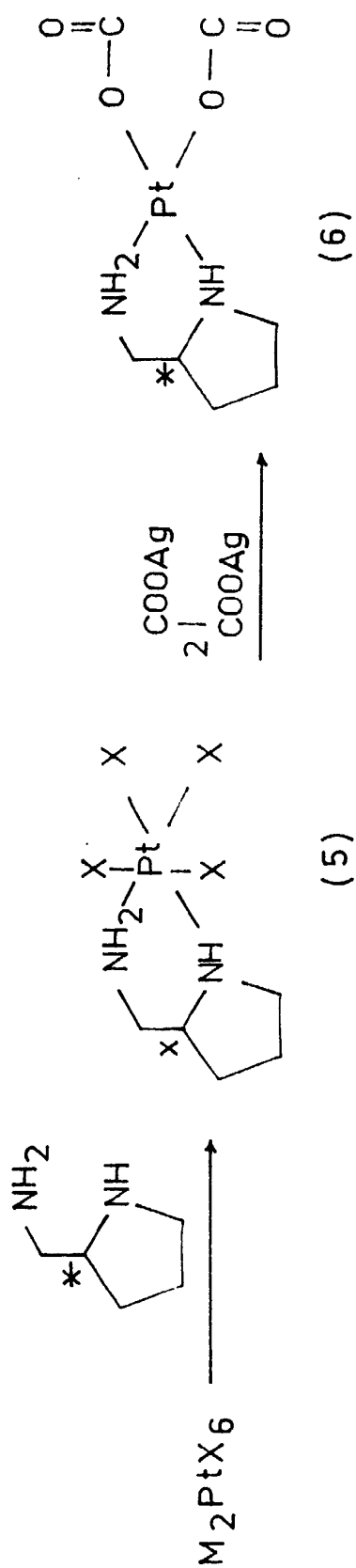


(1)

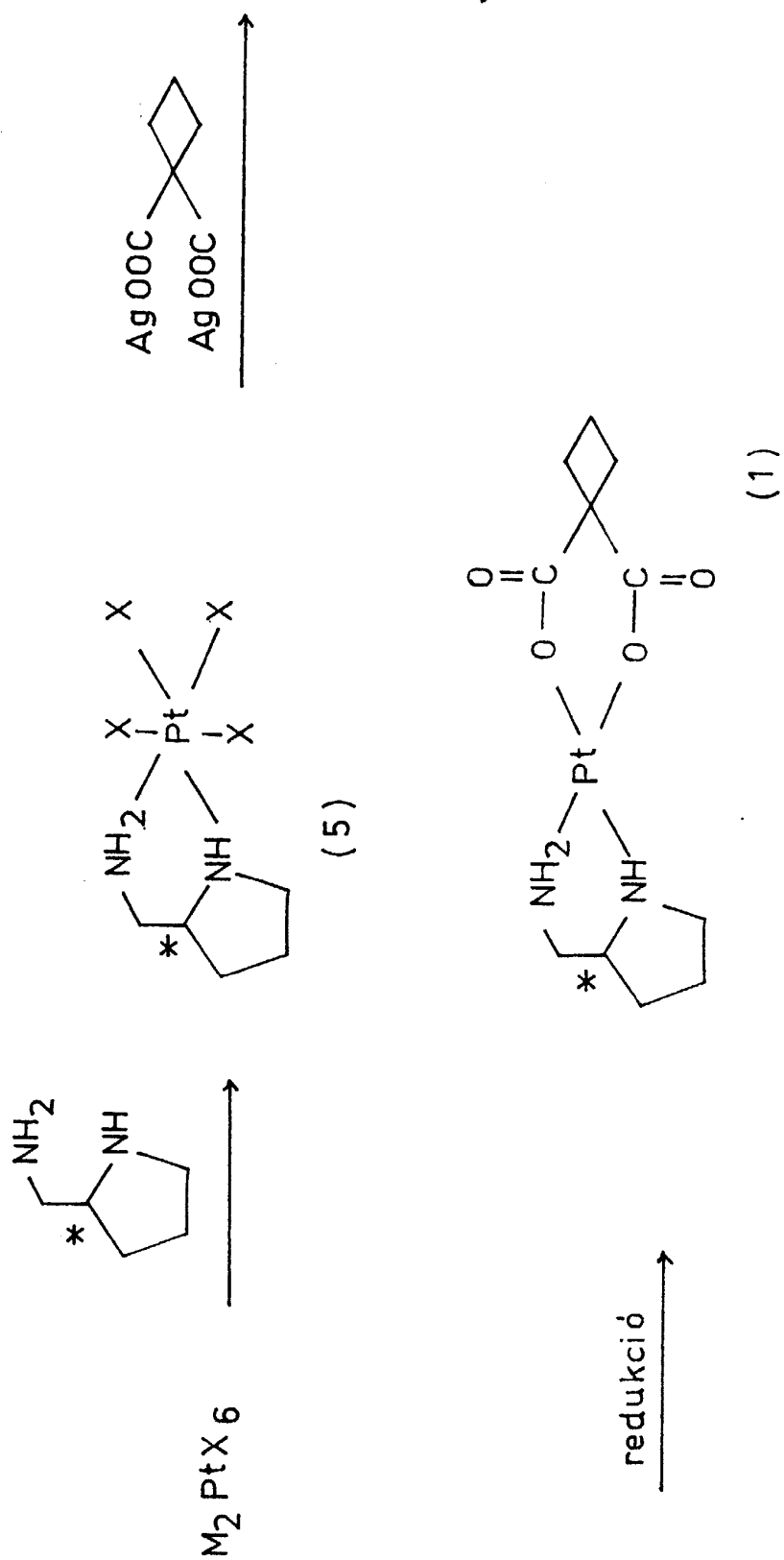
1. reakcióvázlat



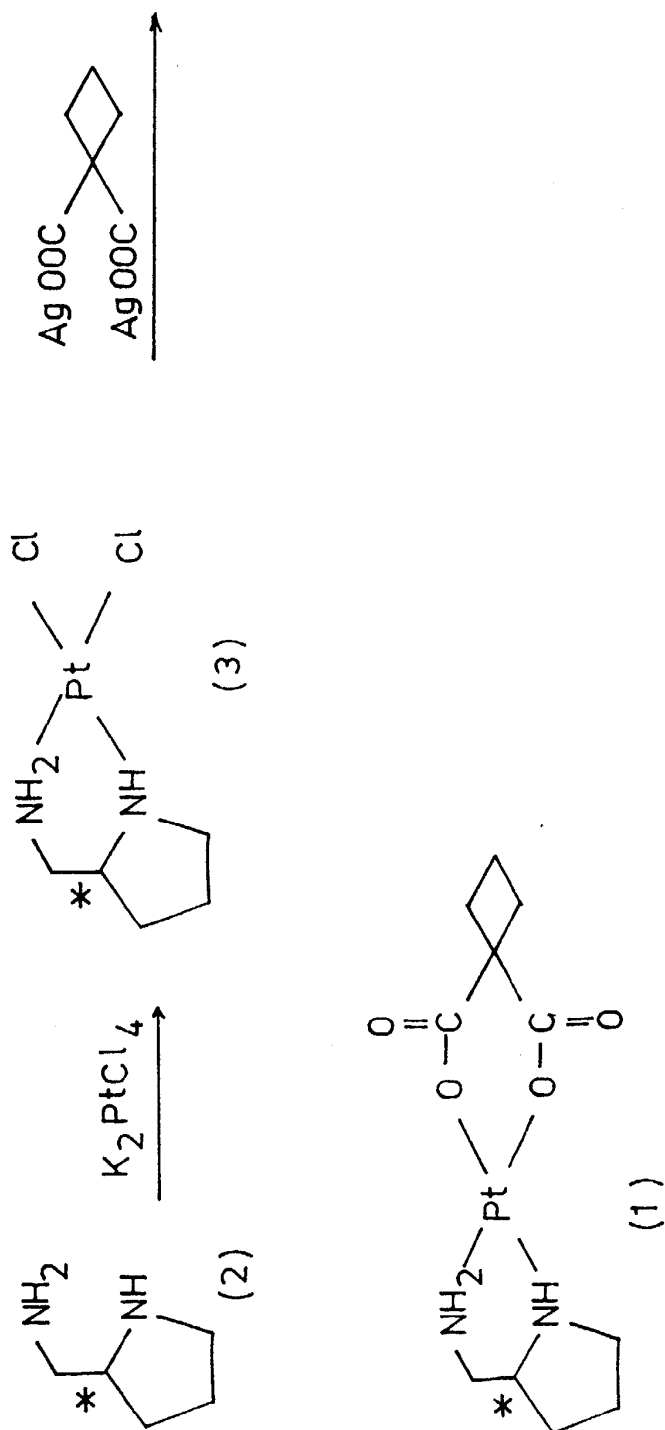
2. reakcióváizlat



3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX