

1516M

2323'95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

7087

72890

Kivonat

~~Új~~ platina(II)-komplexek

SUNKYONG INDUSTRIES LTD., Kyungki-do, KR

A bejelentés napja: 1991. 12. 30.

Elsőbbsége: 1991. 03. 23. (91-4627) KR

1991. 05. 03. (91-7207) KR

1991. 07. 31. (91-13205) KR

1991. 11. 11. (91-19969) KR

1991. 12. 27. (91-24631) KR

1991. 12. 27. (91-24632) KR

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/KR91/00036

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/16539

A találmány tárgyát új, daganatellenes hatású platina(II)-komplexek^{előállítás}, amelyek az (I) általános képlettel jellemezhetők, a képletben

R_1 és R_2 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy a közbezárt szénatommal összekapcsolódva cikloalkáncsoportot képeznek;

a két X együtt (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkot, ezekben

R_3 hidrogénatom vagy metilcsoport;

R_4 és R_5 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy a szénatommal együtt ciklobutáncsoportot képeznek;

és a 4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán részben a királis centrumok abszolút konfigurációja (4R,5R) vagy (4S,5S).

~~és a vegyületek~~ állatok vagy emberek daganatos megbetegedéseinek kezelésére való alkalmazása képezi. A találmány kiterjed továbbá a platina(II)-komplexek előállítására használható közbenső termékekre is.

jellemezésre: (I), (a), (b)

Practical

1516M

7087

Képviselő: Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó
Szabadalmi és Védjegy Iroda
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b.

A

23 23 / 95 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1 Cpl

Új platina(II)-komplexek

SUNKYONG INDUSTRIES LTD., Kyungki-do, KR

Feltalálók: KIM Dae-Kee, Suwon, Kyungki-do, KR
KIM Ganghyeok, Suwon, Kyungki-do, KR
GAM Jongsik, Suwon, Kyungki-do, KR
CHO Yong Baik, Anyang, Kyungki-do, KR
KIM Hun Taek, Szöul, KR
TAI Joo Ho, Szöul KR
KIM Key Hyup, Szöul KR

A bejelentés napja: 1991. 12. 30.

Elsőbbsége: 1991. 03. 23. (91-4627) KR
1991. 05. 03. (91-7207) KR
1991. 07. 31. (91-13205) KR
1991. 11. 11. (91-19969) KR
1991. 12. 27. (91-24631) KR
1991. 12. 27. (91-24632) KR

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/KR91/00036

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/16539

A jelen találmány új platina(II)-komplexekre, amelyek erős daganatellenes hatásúak, emellett toxicitásuk alacsony és vízben való oldhatóságuk jó, és hatóanyagként ilyen platina(II)-komplexeket tartalmazó daganatellenes szerekre vonatkozik. A jelen találmány tárgyát képezik továbbá az említett platina(II)-komplexek előállítására alkalmas új közbenső termékek is.

A platina koordinációs komplexeit, amelyeket citotoxikus szerként először Rosenberg és munkatársai 1965-ben írtak le (B. Rosenberg és munkatársai, *Nature*, 222, 385 (1969), az irodalom teljes részletességgel ismerteti. Az egyik legismertebb platina koordinációs komplex a cisz-diklór-diaminoplatina(II), amelyet cisz-DDP vagy ciszplatin néven is ismernek. A ciszplatin számos humán daganatos betegség, így here-, petefészek-, hólyag-, fej- és nyakrák esetében hatásosnak bizonyult, azonban a dózist korlátozó toxicitása, így vesekárosító, mieloszuppressziós, émelygést és hányást kiváltó hatása, valamint neurotoxicitása, különösen ototoxicitása és perifériás neurózist okozó hatása igen komoly mértékű. Emellett a ciszplatin nem nagyon oldódik vízben, és az oldódása igen lassú, ami az intravénás alkalmazást megnehezíti. Ezért számos ciszplatin származékot állítottak már elő abból a célból, hogy jobb daganatellenes hatású szereket találjanak, amelyeknek toxicitása kisebb és vízoldhatósága jobb a ciszplatinénál. Ilyen feltételeknek megfelelő platina koordinációs komplexet azonban mindezekig nem fejlesztettek ki.

A 4,783,452 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban például A. H. Haines és munkatársai (A) általános képletű, ciszplatinból levezethető vegyületeket ismertetnek, amelyek képletében mindkét Y vagy klorid- vagy bromidcsoport; a két R helyettesítő egyaránt metilcsoport, vagy egyikük hidrogénatom és a másik fenilcsoport; és n értéke 1. Ezekről a vegyületekről azt mondják, hogy erős daganatellenes hatást mutatnak, noha a vesét károsító hatásuk és rossz vízoldhatóságuk még mindig komoly gondot okoz.

A jelen találmány elsődleges célja olyan új platina(II)-komplexek rendelkezésre bocsátása, amelyek erős daganatellenes hatást mutatnak, toxicitásuk kicsi és vízzoldhatóságuk jó, és emberek rákos megbetegedéseinek kezelésére használhatók. A vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők, amelyben

R_1 és R_2 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy a közbezárt szénatommal összekapcsolódva cikloalkáncsoportot képeznek;

a két X együtt (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkot, ezekben

R_3 hidrogénatom vagy metilcsoport;

R_4 és R_5 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy a szénatommal együtt ciklobutáncsoportot képeznek;

és a 4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán részben a királis centrumok abszolút konfigurációja (4R,5R) vagy (4S,5S), az (I') és (I'') általános képleteknek megfelelően.

Azon (I) általános képletű vegyületek között, amelyekben a két X összekapcsolódva egy (a) általános képletű csoportot alkot, és ebben R_1 és R_2 jelentése különböző, (Ia1) és (Ia2) általános képletű sztereoizomerek találhatók.

A jelen találmány szerinti platina-komplexek minden (Ia1) és (Ia2) általános képletű sztereoizomert és ezek keverékeit magukba foglalják. A jelen találmány célja szempontjából a két izomert nem különböztetjük meg. Az (Ia1) és (Ia2) általános képletű sztereoizomerek keverékei nem választhatók el könnyen; és úgy gondoljuk, hogy a két sztereoizomer daganatellenes hatása azonos értékű.

A jelen találmány egy további tárgyát a fenti eljárásokban alkalmazható új közbelső termékek képezik.

A jelen találmány egy még további tárgyát hatóanyagként

a fenti platina(II)-komplexet tartalmazó daganatellenes szerek alkotják.

Azok az (I) általános képletű platina(II)-komplexek, amelyekben a 4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán molekularész királis centrumainak abszolút konfigurációja (4R,5R), erősebb daganatellenes hatást mutatnak, mint azok, amelyekben (4S,5S) konfigurációjú molekularész szerepel. A (4R,5R)-vegyületek közül még hatásosabbak azok, amelyekben az R_1 és R_2 együtt cikloalkán-, így ciklopentán- vagy ciklohexáncsoportot alkot; amelyekben R_1 és R_2 egyaránt metil- vagy etilcsoport; amelyekben vagy R_1 vagy R_2 etilcsoport és a másik metilcsoport, vagy R_1 és R_2 közül az egyik etilcsoport vagy izopropilcsoport és a másik hidrogénatom; és azok, amelyekben a két X helyettesítő (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkot, ezekben R_4 és R_5 egyaránt hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek legtöbbje vízben oldódik. Különösen a különböző jelentésű R_1 és R_2 csoportot tartalmazó vegyületeknek jobb a vízoldhatósága; minél rövidebb az R_1 vagy R_2 csoportok alkillánca, annál jobban oldódik a vegyület vízben.

Fontos továbbá megjegyezni, hogy az (I) általános képletű vegyületek a vesét nagyon kis mértékben károsítják.

A jelen találmányra jellemző vegyületek többek között az alábbiak:

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-

izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II); és

cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II).

Még előnyösebb vegyületek a következők:

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-{ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán]}-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-
etil-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II);

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-
propil-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-
bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-die-
tíl-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izo-
propil-1,3-dioxolán]-platina(II);

cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-
dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II).

Az (I) általános képletű platina(II)-komplexeket kü-
lönféle módszerekkel állíthatjuk elő; ezek közül az előnyö-
sebbeket az alábbiakban ismertetjük.

A következő A) és B) eljárásokat olyan (I) általános
képletű vegyületek előállítására, amelyekben a két X he-
lyettesítő (a) általános képletű csoportot alkot, azaz (Ia)
általános képletű vegyületek előállítására alkalmazhatjuk,
amelyekben R_1 , R_2 , R_3 és az abszolút konfigurációk a fentebb
meghatározottak.

Az A) eljárásban egy (II) általános képletű
dihalogeno-diamin-platina(II)-komplexet egy (L)- $R_3\text{CHOHCOOH}$
általános képletű vegyülettel, amelyben R_3 hidrogénatom vagy
metilcsoport, azaz glikolsavval ($R_3 = \text{H}$) vagy L-tejsavval
($R_3 = \text{CH}_3$) és ezüst(I)-oxiddal reagáltatunk, a reakciópart-
nerek aránya 1:0,5:0,5 és 1:5:5 közötti, így a kívánt (Ia)
általános képletű vegyületet kapjuk. A reakciót előnyösen
vizes közegben vagy vizes oldószer és alkoholos oldószer,
így metanol vagy etanol keverékében, sötétben, 0°C és 100°C,
előnyösen 50°C és 70°C közötti hőmérsékleten, kb. 1 óra és
három nap közötti ideig végezzük.

A B) eljárás 1.lépésében egy (II) általános képletű
dihalogeno-diamin-platina(II)-komplexet vizes ezüst-nitrát-
oldattal reagáltatunk, a komponensek molaránya előnyösen kb.
1:2, így egy (III) általános képletű diakva-komplex vizes
oldatát kapjuk, amelyet aztán anioncserélő gyantán átengedve
(IV) általános képletű vegyület vizes oldatává alakítunk. A

(II) általános képletű vegyület és ezüst-nitrát reakcióját előnyösen vizes közegben, sötétben, 0°C és 80°C közötti hőmérsékleten, kb. 20 perc és 3 nap közötti ideig végezzük. A (III) általános képletű vegyület (IV) általános képletű vegyületté való átalakításához általában OH⁻ típusú, például Amberlite IRA-400, Dowex I vagy Daiiaion SA-10A márkanevű anioncserélő gyantát használunk.

Ezután, a 2.lépésben az előzőek szerint kapott (IV) általános képletű vegyület vizes oldatát (L)-R₃CHOHCOOH általános képletű savval és annak (L)-R₃CHOHCOONa általános képletű sójával, a képletben R₃ hidrogénatom vagy metilcsoport, így tehát glikolsavval és nátrium-glikoláttal (R₃ = H) vagy L-tejsavval és nátrium-L-laktáttal (R₃ = CH₃) reagáltatjuk, a molarányok előnyösen 1:1:1 és 1:5:5 között változnak, reakciótermékként a kívánt (Ia) általános képletű vegyületet kapjuk. A reakciót előnyösen vizes közegben, sötétben, 0°C és 100°C közötti, előnyösen 50°C és 70°C közötti hőmérsékleten, kb. 1 óra és 3 nap közötti ideig végezzük.

A következő C) és D) eljárásokat olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a két X helyettesítő (b) általános képletű csoportot alkot, azaz (Ib) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazhatjuk, a reakcióvázlat képleteiben R₁, R₂, R₄, R₅ és Hal jelentése és az abszolút konfigurációk a fentebb meghatározottak.

A C) eljárásban a (II) általános képletű dihalogeno-diamin-platina(II)-komplexet (V) általános képletű ezüstsóval reagáltatjuk, a komponensek molaránya előnyösen 1:0,5 és 1:5 közötti, így a kívánt (Ib) általános képletű vegyületet kapjuk. A reakciót előnyösen vizes közegben, sötétben, 0°C és 100°C közötti, különösen 50°C és 70°C közötti hőmérsékleten, 1 óra és 3 nap közötti ideig végezzük.

A D) eljárást szemléltető reakcióvázlat képleteiben R₁, R₂, R₄, R₅ és Hal jelentése, valamint az abszolút konfigurációk a fentebb megadottak, és M egyvegyértékű kation, például nátrium vagy kálium.

Az eljárás 1.lépésében egy dihalogeno-diamin-platina(II)-komplexet ezüstionnal, például a (II) általános

képletű vegyület 1 móljára számítva 2 mól ezüst-nitráttal vagy 1 mól ezüst-szulfáttal reagáltatunk, így a (III) általános képletű diakvakomplex vizes oldatát kapjuk. A reakciót előnyösen vizes közegben, 0°C és 80°C közötti hőmérsékleten, kb. 1 óra és 3 nap közötti ideig végezzük.

Ezután a 2. lépésben a fenti módon előállított (III) általános képletű diakva-komplex vizes oldatát egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így a kívánt (Ib) általános képletű vegyületet kapjuk. A komponenseket előnyösen vizes közegben, 0 és 100°C közötti hőmérsékleten és kb. 1 óra és 3 nap közötti ideig reagáltatjuk.

Az előzőekben ismertetett A)-D) eljárásokban ahhoz, hogy a 4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán molekuláriszben (4R,5R) abszolút konfigurációjú (I) általános képletű vegyületet kapjunk, kiindulási anyagként a megfelelő (II) általános képletű, (4R,5R) konfigurációjú dihalogeno-diamin-platina(II)-komplext kell alkalmaznunk. Hasonlóképpen, a királis centrumokban (4S,5S)-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületek előállításánál a megfelelő abszolút konfigurációjú (II) általános képletű dihalogeno-diamin-platina(II)-komplexből kell kiindulnunk.

Az A)-D) eljárásokban kiindulási anyagként alkalmazott dihalogeno-diamin-platina(II)-komplexekeket az E) reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő; a képletekben R_1 , R_2 , az abszolút konfigurációk, Hal és M jelentése a fenti.

Az eljárásnak megfelelően először egy, a J. Med. Chem. 7, 14 (1964) irodalmi helyen leírt módszerrel könnyen előállítható (VII) képletű vegyületet, azaz treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot egy alkalmas aldehiddel, acetállal, ketonnal vagy ketállal reagáltatunk, előnyösen savas katalizátor, például metánszulfonsav, tömény kénsav jelenlétében, így (VIII) általános képletű 1,3-dioxolán-4,5-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk. A fenti aldehidet, acetált, ketont vagy ketált az R_1 és R_2 helyettesítőknek megfelelően választjuk ki. Például formaldehidet használhatunk, ha R_1 és R_2 jelentése egyaránt hidrogénatom; acetaldehid-dietil-acetált alkalmazunk, ha R_1 és R_2 valamelyike metilcsoport és a másik hidrogénatom; propionaldehid-dietil-acetált reagál-

tatunk, amikor R_1 és R_2 közül az egyik jelentése etilcsoport és a másik hidrogénatom; izobutilaldehidet választunk, ha R_1 és R_2 egyike izopropilcsoport és a másik hidrogénatom; ciklopentanont reagáltatunk, amikor R_1 és R_2 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, ciklopentánt alkot; vagy ciklohexanont alkalmazunk, amikor R_1 és R_2 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, ciklohexánt képez.

Az így módon előállított (VIII) általános képletű vegyületet aztán azidionnal N,N-dimetil-formamidban, 20°C és 120°C közötti hőmérsékleten, 1-24 órán át reagáltatunk, ekkor (IX) általános képletű 4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolánhoz jutunk.

Ezután a fenti (IX) általános képletű 4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolánt szokásos módon, például szénhordozós palládiumkatalizátor vagy platina(IV)-oxid jelenlétében, alkoholos közegben, 15 psi és 70 psi közötti nyomáson, 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten, kb. 30 perc és 1 nap közötti ideig hidrogénezve (X) általános képletű 4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolánná redukáljuk.

Végül a (X) általános képletű vegyületet $M_2Pt(Hal)_4$ általános képletű tetrahalogeno-platinát(II)-só, a képletben M és Hal jelentése a fenti, ekvimoláris mennyiségével reagáltatjuk, a reakciót általában vizes közegben, 0°C és 100°C közötti, előnyösen 50 °C és 70°C közötti hőmérsékleten, célszerűen közömbös gázáram alatt, például nitrogén vagy argon atmoszférában végezzük, így (II) általános képletű dihalogeno-diamin-platina(II)-kompleket kapunk.

A (VIII) általános képletű vegyületet más eljárással is előállíthatjuk, amely az F) reakcióvázlaton látható lépésekből áll; a képletekben R_1 , R_2 jelentése és az abszolút konfigurációk a fentebb megadottak, és R metil- vagy etilcsoport.

Az F) eljárás szerint a (XI) képletű borkősavat savas katalizátor jelenlétében metanollal vagy etanollal (XII) általános képletű borkősav-diészterré alakítjuk. A (XII) általános képletű vegyületet egy megfelelő aldehiddel, acetállal, ketonnal vagy ketállal, előnyösen savas katalizátor, például metánszulfonsav, tömény kénsav vagy fosz-

for-pentoxid [Tsuzuki és munkatársai, Bull. Chem. Soc. Japan, 15, 55 (1940)] jelenlétében reagáltatjuk, így (XIII) általános képletű 1,3-dioxolán-4,5-dikarbonsav-diészterhez jutunk. A megfelelő aldehidet, acetált, ketont vagy ketált az R_1 és R_2 helyettesítők jelentése szerint, az előzőleg bemutatott módon választjuk ki. A (XIII) általános képletű vegyületet aztán lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk, így (XIV) általános képletű 4,5-bisz(hidroxi-metil)-1,3-dioxolánhoz jutunk. A (XIV) általános képletű vegyületet metánszulfonil-kloriddal piridinben reagáltatva (VIII) általános képletű 1,3-dioxolán-4,5-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk.

Az olyan (VIII), (IX), (X) és (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben a 4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán molekularészben levő királis centrumok abszolút konfigurációja (4R,5R) úgy kapjuk, hogy D-formában levő (VII) vagy (XI) általános képletű vegyületből, azaz D-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát)-ból vagy D-borkősavból indulunk ki. Amennyiben L-formában levő (VII) vagy (XI) általános képletű vegyületet, azaz L-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot vagy L-borkősavat reagáltatunk, a kapott (VIII), (IX), (X) és (II) általános képletű vegyületek (4S,5S)-konfigurációjúak.

A (IX), (X) és (II) általános képletű, fenti módon előállított közbenső termékek újak, kivéve azokat a (IX) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_1 és R_2 egyaránt metilcsoport; és azokat a (X) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_1 és R_2 egyaránt metilcsoport.

A jelen találmány szerinti platina(II)-komplexek javított farmakológiai jellemzőkkel bírnak, így daganatellenes hatásuk kiváló, a vesét kevésbé károsítják és vízben és hasonló oldószerben jól oldódnak; ezért daganatellenes szerként használhatók.

A jelen találmány szerinti vegyületek bármely ismert és megfelelő módszerrel, gyógyászatilag elfogadható hordozóval és szükséges esetben adjuvánssal formálhatók. Orális adagolás céljára például a jelen találmány szerinti vegyületeket szilárd készítményekké, így tablettákká, pilulákká, granulátummá, porrá, kapszulákká és hasonlókká vagy

folyékony készítményekké, például oldattá, szuszpenzióvá vagy emulzióvá alakíthatjuk. Amennyiben a készítményt parenterálisan kívánjuk adagolni, injekciót vagy például cseppinfúziót állítunk elő. Az injekciós készítményhez a vegyületet előnyösen desztillált vízben vagy valamely só, például nátrium-klorid vizes oldatában oldjuk. Az intravénás cseppinfúzió készítésekor a vegyületből valamely terápiára alkalmas folyadékkal, így fiziológiás sóoldattal, glükóz-nátrium-klorid-oldattal vagy hasonlókkal készítünk oldatot.

A jelen találmány szerinti vegyületek hatásos dózisa a betegek fizikai állapotától és a daganatok helyétől és státuszától függ. Általában a kívánt eredmény elérése szempontjából előnyösnek mutatkozott kb. 50 és 1000 mg hatásos vegyület 1m^2 testfelületen való alkalmazása.

A jelen találmányt a továbbiakban az alábbi példákkal szemléltetjük, amelyek a találmány körét semmiképpen nem korlátozzák.

A jelen találmány szerinti platina(II)-vegyületek szerkezetét különböző analitikai módszerekkel, így infravörös (IR), ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrometriás módszerrel, elemá-
nalízissel, gyors atom bombázásos tömegspektrometriás (FAB-MS) eljárással és hasonló módszerekkel bizonyítottuk.

1A) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,86 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II), 0,13 g (1,71 mmol) glikolsav és 0,40 g (1,72 mmol) ezüst(I)-oxid keverékét 30 ml vízben 60°C-on keverjük egy éjszakán át, sötétben. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, celitágyon átszűrjük, és a szűrési maradékot kevés vízzel utánamossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és csökkentett nyomáson 5 ml térfogatra bepároljuk, majd preparatív HPLC eljárással, Delta pak C18-100A márkanévű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten, mozgó fázisként vizet alkalmazva tisztítjuk. Az eluátumot csökkentett nyomáson kis térfogatra bepároljuk és fagyasztva szárítjuk. Így 0,198 g (glikolá-

to-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 57%

IR(KBr): 3445, 3222, 3069 cm^{-1} (NH), 1645 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$): δ 2,87 (m, 2H, 2 CHNH_2); 3,38 (m, 2H, 2 CHNH_2); 4,10 (s, 2H, CH_2); 4,59 (m, 2H, 2CH); 5,05 (s, 2H, OCH_2O)

DSS-t ($\delta = 0,015$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$): δ 48,52; 48,82 69,30; 79,49; 79,53; 95,42; 195,49

DSS-t ($\delta = -1,600$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 401$ (^{194}Pt , 33%), 402 (^{195}Pt , 34%) és 403 (^{196}Pt , 25%)

1B) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,86 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) 15 ml vízzel készült szuszpenziójához keverés közben 0,29 g (1,72 mmol) ezüst-nitrát 15 ml vízzel készült oldatát adjuk. Az elegyet sötétben, 2 órán át 60°C-on melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, celitágyon át szűrjük, és a szűrési maradékot kevés vízzel utánamossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, csökkentett nyomáson 10 ml térfogatra bepároljuk, és aztán 20 ml Amberlite IRA-400 márkanevű OH^- típusú anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, eluálószerként vizet használunk. 30 ml lúgos eluátumhoz 0,07 g (0,92 mmol) glikolsavat és 3,44 ml 1 mólos vizes nátrium-glikolát-oldatot adunk. Az elegyet egy éjszakán át 60°C-on, sötétben keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és csökkentett nyomáson 5 ml térfogatra bepároljuk. A koncentrátumot az 1A) példában leírt módon tisztítjuk, így 0,194 g (glikoláto-0,0')-(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) vegyületet kapunk.

Hozam: 56%

2A) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,82 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) vegyületet 0,13 g (1,71 mmol) glikolsavval és 0,38 g (1,64 mmol) ezüst(I)-oxiddal reagáltatunk 30 ml vízben, az 1A) példában leírtak szerint. Delta pak C18-100A márkanévű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,149 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag formájában.

Hozam: 42%

IR(KBr): 3430, 3142, 3085 cm^{-1} (NH), 1657 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 1,47 (s, 6H, 2CH_3); 2,86 (m, 2H; 2CHNH_2); 3,32 (m, 2H, 2CHNH_2); 4,10 (s, 2H, CH_2); 4,71 (m, 2H, 2CH)

DSS-t ($\delta = 0,015$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

$^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 26,56; 49,36; 49,65; 69,27; 79,18; 111,35; 195,51

DSS-t ($\delta = -1,600$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$ (^{194}Pt , 33%), 430 (^{195}Pt , 34%) és 431 (^{196}Pt , 25%)

2B) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,82 mmol) cisz-dijodo-(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,28 g (1,65 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 márkanévű OH^- típusú anioncserélő gyantából készült oszlopon engedjük át, majd 0,06 g (0,79 mmol) glikolsavval és 3,3 ml 1 mólos vizes nátrium-glikolát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon, és a 2A) példa szerinti tisztítás után 0,161g (glikoláto-0,0')-(4R,5R)-

4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 46%

3A) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,79 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]platina(II)-t 0,12g (1,58 mmol) glikolsavval és 0,37 g (1,60 mmol) ezüst(I)-oxiddal reagáltatunk 55 ml víz és 5 ml metanol elegyében, az 1A) példában leírt módon. Delta pak C18-100A márkanévű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyet használunk, 0,243 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 68%

IR(KBr): 3409, 3211, 3143 cm^{-1} (NH), 1635 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 1,60-2,00 (m, 8H, ciklopentil); 2,86 (m, 2H; 2CHNH₂); 3,33 (m, 2H, 2CHNH₂); 4,10 (s, 2H, CH₂); 4,66 (m, 2H, 2CH)

DSS-t (δ = 0,015 ppm D₂O-ban) használtunk belső standardként

$^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 23,88; 37,11; 49,22; 49,50; 69,29; 79,05; 121,09; 195,51

DSS-t (δ = -1,600 ppm D₂O-ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 455$ (^{194}Pt , 33%), 456 (^{195}Pt , 34%) és 457 (^{196}Pt , 25%)

3B) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,79 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-pla-

tina(II) vegyületet 0,27 g (1,59 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd az elegyet Amberlite IRA-400 anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,06 g (0,79 mmol) glikolsavval és 3,2 ml 1 mólos vizes nátrium-glikolát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 3A) példa szerinti tisztítás után 0,178 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag formájában.

Hozam: 50%

4A) példa

(Glikoláto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5')-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán])-platina(II) előállítás
A) eljárással

0,50 g (0,77 mmol) cisz-dijodo-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán]-platina(II)-t 0,12 g (1,58 mmol) glikolsavval és 0,36 g (1,55 mmol) ezüst(I)-oxiddal 110 ml víz és 10 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,174 g (glikoláto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán])-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 48%

IR(KBr): 3417, 3218, 3143 cm^{-1} (NH), 1634 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TMS): δ 1,34 (széles s, 2H, ciklohexil);
1,54 (széles s, 8H, ciklohexil); 2,55 (m, 2H, 2CHNH₂); 3,14 (m, 2H, 2CHNH₂);
3,78 (s, 2H, CH₂); 4,40 (m, 2H, 2CH);
4,93 (széles s, 1H, NH); 5,15 (széles s, 2H, 2NH); 5,24 (széles s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 23,79; 24,83; 35,96; 36,00; 48,92;
48,96; 69,70; 78,17; 78,21; 109,43; 191,91

FAB-MS: (M+H)⁺ = 469 (^{194}Pt , 33%), 470 (^{195}Pt , 34%) és 471 (^{196}Pt , 25%)

4B) példa

(Glikoláto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán])-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,77 mmol) cisz-dijodo-{ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán]}-platina(II)-t 0,26 g (1,53 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 anioncserélő gyantából készült oszlopon engedjük át, és aztán 0,06 g (0,79 mmol) glikolsavval és 3,1 ml 1 mólos nátrium-glikolát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 4A) példa szerinti tisztítás után 0,084 g (glikoláto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán]}-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 23%

5A) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,84 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,13 g (0,17 mmol) glikolsavval és 0,39 g (1,68 mmol) ezüst(I)-oxiddal reagáltatunk 30 ml vízben az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással, Delta pak C18-100A márkanévű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,225 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 64%

IR(KBr): 3451, 3213, 3139 cm^{-1} (NH), 1634 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 1,40 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 3H, CH_3); 2,87 (m, 2H; 2CHNH_2); 3,28 (m, 1H, CHNH_2); 3,39 (m, 1H, CHNH_2); 4,10 (s, 2H, CH_2); 4,64 (m, 1H, CH); 4,71 (m, 1H, CH, HOD-vel átlapolt); 5,28 (q, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H, CH)

DSS-t ($\delta = 0,015$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként



^{13}C -NMR(D_2O -DSS): δ 19,51; 48,57; 48,73; 48,86; 49,05;
69,29; 78,82; 80,77; 102,70; 195,46

DSS-t ($\delta = -1,600$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 415$ (^{194}Pt , 33%), 416 (^{195}Pt , 34%) és 417 (^{196}Pt , 25%)

5B) példa

(Glikoláto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,84 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,28 g (1,65 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,06 g (0,79 mmol) glikolsavval és 3,4 ml 1 mólos vizes nátrium-glikolát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. Az 5A) példa szerint végzett tisztítás után 0,273 g (glikoláto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 78%

6A) példa

(Glikoláto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,82 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,13 g (1,71 mmol) glikolsavval és 0,38 g (1,64 mmol) ezüst(I)-oxiddal 30 ml vízben reagálttunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással Delta pak C18-100A fordított fázisú silika tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgófázisként víz és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,234 g (glikoláto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 66%

IR(KBr): 3431, 3132 cm^{-1} (NH), 1650 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR(D_2O /DSS): δ 0,93 (t, J = 7,5Hz, 3H, CH_3); 1,72 (dq, J = 4,5Hz, J = 7,5Hz, 2H, CH_2CH_3); 2,88 (m,

2H, 2CHNH₂); 3,29 (m, 1H, CHNH₂); 3,39 (m, 1H, CHNH₂); 4,10 (s, 2H, CH₂); 4,61 (m, 1H, CH); 4,68 (m, 1H, CH, HOD-vel átlapolt); 5,15 (t, J = 4,5Hz, 1H, CH)

DSS-t (δ = 0,015 ppm D₂O-ban) használtunk belső standardként
¹³C-NMR(D₂O/DSS): δ 7,89; 26,90; 48,65; 48,70; 48,94; 49,00; 69,28; 78,85; 80,57; 106,43; 195,48

DSS-t (δ = -1,600 ppm D₂O-ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: (M+H)⁺ = 429 (¹⁹⁴Pt, 33%), 430 (¹⁹⁵Pt, 34%) és 431 (¹⁹⁶Pt, 25%)

6B) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,82 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,28 g (1,65 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,06 g (0,79 mmol) glikolsavval és 3,3 ml 1 mólos vizes nátrium-glikolát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. Az 6A) példa szerint végzett tisztítás után 0,189 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 54%

7A) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,80 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,12 g (1,58 mmol) glikolsavval és 0,37 g (1,60 mmol) ezüst(I)-oxiddal 55 ml víz és 5 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,267 g

(glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 75%

IR(KBr): 3425, 3218, 3143 cm^{-1} (NH), 1634 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 0,94 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,89 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,86 (m, 2H, 2CHNH_2); 3,30 (m, 1H, CHNH_2); 3,39 (m, 1H, CHNH_2); 4,10 (s, 2H, CH_2); 4,58 (m, 1H, CH); 4,64 (m, 1H, CH, HOD-vel átlapolt); 4,98 (d, $J = 4,2\text{Hz}$, 1H, CH)

DSS-t ($\delta = 0,015$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

$^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 16,69; 16,79; 32,02; 48,66; 48,72; 48,96; 49,02; 69,28; 78,97; 80,48; 109,26; 195,50

DSS-t ($\delta = -1,600$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 443$ (^{194}Pt , 33%), 444 (^{195}Pt , 34%) és 445 (^{196}Pt , 25%)

7B) példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,80 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,27 g (1,59 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,06 g (0,79 mmol) glikolsavval és 3,2 ml 1 mólos vizes nátrium-glikolát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 7A) példa szerint végzett tisztítás után 0,102 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 29%

8.példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

1,42 g (2,23 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-

metil)-2,2-dietyl-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,34 g (4,46 mmol) glikolsavval és 1,03 g (4,46 mmol) ezüst(I)-oxiddal 100 ml víz és 10 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással Delta pak C18-100A márkanévű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,616 g (glikoláto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietyl-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 60%

IR(KBr): 3422, 3208 cm^{-1} (NH), 1640 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$ δ 0,91 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,73 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 4H, 2CH_2); 2,80-2,96 (m, 2H, 2CHNH_2); 3,29-3,42 (m, 2H, 2CHNH_2); 4,10 (s, 2H, CH_2); 4,71 (m, 2H, 2CH, HOD-vel átlapolt);

DSS-t ($\delta = 0,015$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 457$ (^{194}Pt , 33%), 458 (^{195}Pt , 34%) és 459 (^{196}Pt , 25%)

9.példa

(Glikoláto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

1,22 g (1,96 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,30 g (3,92 mmol) glikolsavval és 0,91 g (3,92 mmol) ezüst(I)-oxiddal 90 ml víz és 10 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással Delta pak C18-100A márkanévű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,607 g (glikoláto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 70%

IR(KBr): 3425, 3142 cm^{-1} (NH), 1645 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 0,92 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,43 (s,



3H, CH₃); 1,75 (q, J = 6,6Hz, 2H, CH₂);
2,78-2,98 (m, 2H, 2CHNH₂); 3,28-3,42 (m,
2H, 2CHNH₂); 4,10 (s, 2H, CH₂); 4,72 (m,
2H, 2CH, HOD-vel átlapolt);

DSS-t (δ = 0,015 ppm D₂O-ban) használtunk belső standardként

¹³C-NMR(D₂O/DSS): δ 8,25; 24,66; 32,69; 49,42; 49,52;

69,27; 79,04; 79,64; 113,44; 195,44

DSS-t (δ = -1,600 ppm D₂O-ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: (M+H)⁺ = 443 (¹⁹⁴Pt, 33%), 444 (¹⁹⁵Pt, 34%) és 445
(¹⁹⁶Pt, 25%)

10.példa

(Glikoláto-0,0,)-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

1,00 g (1,91 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,29 g (3,82 mmol) glikolsavval és 0,89 g (3,82 mmol) ezüst(I)-oxiddal 90 ml víz és 10 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 5:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,470 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 56%

IR(KBr): 3422, 3210, 3131 cm⁻¹ (NH), 1630 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR(D₂O/DSS): δ 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H, CH₃); 1,41 (m, 2H, CH₂); 1,68 (m, 2H, CH₂); 2,81-2,97 (m, 2H, 2CHNH₂); 3,23-3,34 (m, 1H, CHNH₂); 3,34-3,45 (m, 1H, CHNH₂); 4,10 (s, 2H, CH₂); 4,62 (m, 2H, 2CH, HOD-vel átlapolt); 5,19 (t, J = 4,2Hz, 1H, CH)

DSS-t (δ = 0,015 ppm D₂O-ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: (M+H)⁺ = 443 (¹⁹⁴Pt, 33%), 444 (¹⁹⁵Pt, 34%) és 445
(¹⁹⁶Pt, 25%)

11.példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

1,00 g (1,86 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,28 g (3,72 mmol) glikolsavval és 0,86 g (3,72 mmol) ezüst(I)-oxiddal 90 ml víz és 10 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 5:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,257 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 30%

IR(KBr): 3430, 3140 cm^{-1} (NH), 1653 cm^{-1} (C=O)

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 457$ (^{194}Pt , 33%), 458 (^{195}Pt , 34%) és 459 (^{196}Pt , 25%)

12.példa

(Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,97 g (1,80 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,27 g (3,60 mmol) glikolsavval és 0,83 g (3,60 mmol) ezüst(I)-oxiddal 90 ml víz és 10 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 5:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,402 g (glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 49%

IR(KBr): 3486, 3190, 3063 cm^{-1} (NH), 1645 cm^{-1} (C=O)

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 457$ (^{194}Pt , 33%), 458 (^{195}Pt , 34%) és 459 (^{196}Pt , 25%)



13A) példa

(L-Laktáto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,86 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,18 g (1,72 mmol) L-tejsav 85%-os vizes oldatával és 0,40 g (1,72 mmol) ezüst(I)-oxiddal 30 ml vízben reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással, Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 93:7 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,206 g (L-laktáto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 58%

IR(KBr): 3426, 3209, 3132 cm^{-1} (NH), 1628 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 1,30 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H, CH_3); 2,89 (m, 2H, 2CHNH_2); 3,40 (m, 2H, 2CHNH_2); 4,17 (q, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, CHCH_3); 4,60 (m, 2H, 2CH); 5,05 (s, 2H, OCH_2O)

DSS-t ($\delta = 0,015$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

$^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 22,62; 48,47; 48,82; 75,19; 79,53; 79,58; 95,43; 196,47

DSS-t ($\delta = -1,600$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 415$ (^{194}Pt , 33%), 416 (^{195}Pt , 34%) és 417(^{196}Pt , 25%)

13B) példa

(L-Laktáto-O,O')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,86 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,29 g (1,72 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 márkanevű anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,14 g (1,29 mmol) L-tejsav 85%-os vizes oldatával és 3,44 ml 1 mólos vizes nátrium-laktát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A

13A) példa szerint végzett tisztítás után 0,085 g (glikolato-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 24%

14A) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,82 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) vegyületet 0,17 g (1,64 mmol) tejsav 85%-os vizes oldatával és 0,38 g (1,64 mmol) ezüst(I)-oxiddal reagáltatunk 30 ml vízben, az 1A) példában leírtak szerint. Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással való tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,265 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag formájában.

Hozam: 73%

IR(KBr): 3419, 3216, 3131 cm^{-1} (NH), 1634 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TMS): δ 1,14 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,37 (s, 6H, 2 CH_3); 2,66 (m, 1H, CHNH_2); 2,80 (m, 1H, CHNH_2); 3,18 (m, 2H, 2 CHNH_2); 3,68 (q, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, CHCH_3); 4,66 (m, 2H, 2CH); 6,16 (széles s, 1H, NH); 6,22 (széles s, 1H, NH); 6,48 (széles s, 2H, 2NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O /DSS): δ 21,33; 26,39; 48,01; 48,29; 66,91; 77,49; 77,94; 108,74; 180,70

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 443$ (^{194}Pt , 33%), 444 (^{195}Pt , 34%) és 445 (^{196}Pt , 25%)

14B) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,82 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,28 g (1,65

mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 márkanevű anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,13 g (1,23 mmol) L-tejsav 85%-os vizes oldatával és 3,3 ml 1 mólos vizes nátrium-laktát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 14A) példa szerint végzett tisztítás után 0,102 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 56%

15A) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,79 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]platina(II)-t 0,25g (2,36 mmol) tejsav 85%-os vizes oldatával és 0,55 g (2,36 mmol) ezüst(I)-oxiddal reagáltatunk 55 ml víz és 5 ml metanol elegyében, az 1A) példában leírt módon. Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyet használunk, 0,175 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 47%

IR(KBr): 3413, 3207, 3143 cm^{-1} (NH), 1642 cm^{-1} (C=O)

FAB-MS: $(M+H)^+ = 469$ (^{194}Pt , 33%), 470 (^{195}Pt , 34%) és 471 (^{196}Pt , 25%)

15B) példa

(L-Laktáto-0,0')-(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,79 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) vegyületet 0,26 g (1,54 mmol) ezüst-nitráttal rea-



gáltatunk, majd az elegyet Amberlite IRA-400 márkanevű anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,08 g tejsav 85%-os vizes oldatával és 3,1 ml 1 mólos vizes nátrium-laktát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 15A) példa szerinti tisztítás után 0,259 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag formájában.

Hozam: 70%

16A) példa

(L-Laktáto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán])-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,77 mmol) cisz-dijodo-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán]-platina(II)-t 0,16 g (1,54 mmol) tejsav 85%-os vizes oldatával és 0,36 g (1,55 mmol) ezüst(I)-oxiddal 110 ml víz és 10 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 5:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,223 g (L-laktáto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4R',5R')-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán])-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 60%

IR(KBr): 3425, 3219, 3137 cm^{-1} (NH), 1630 cm^{-1} (C=O)

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 483$ (^{194}Pt , 33%), 484 (^{195}Pt , 34%) és 485 (^{196}Pt , 25%)

16B) példa

(L-Laktáto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán])-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,77 mmol) cisz-dijodo-(ciklohexánspiro-2'-[(4R',5R')-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán])-platina(II)-t 0,26 g (1,53 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 márkanevű anioncse-

rélő gyantából készült oszlopon engedjük keresztül, és aztán 0,12 g (1,15 mmol) tejsav 85%-os vizes oldatával és 3,1 ml 1 mólos nátrium-laktát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 16A) példa szerinti tisztítás után 0,176 g (L-laktáto-0,0')-(ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán]]platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 47%

17A) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,84 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,018 g (1,68 mmol) tejsav 85%-os vizes oldatával és 0,39 g (1,68 mmol) ezüst(I)-oxiddal reagáltatunk 30 ml vízben az 1A) példában leírt módon. Delta pak C18-100A márkanevű, fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,207 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(ami-no-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 57%

IR(KBr): 3426, 3214, 3143 cm^{-1} (NH), 1623 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 1,30 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,40 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 3H, CH_3); 2,88 (m, 2H; 2CHNH_2); 3,30 (m, 1H, CHNH_2); 3,41 (m, 1H, CHNH_2); 4,17 (q, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, CHCH_3); 4,63 (m, 1H, CH); 4,70 (m, 1H, CH, HOD-vel átlapolt); 5,28 (q, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H, CH)

DSS-t ($\delta = 0,015$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$ (^{194}Pt , 33%), 430 (^{195}Pt , 34%) és 431 (^{196}Pt , 25%)

17B) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,84 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-

metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,28 g (1,65 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,09 g (0,84 mmol) tejsav 85%-os vizes oldatával és 3,4 ml 1 mólos vizes nátrium-laktát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 17A) példa szerint végzett tisztítás után 0,275 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 76%

18A) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,82 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,26 g (2,46 mmol) tejsav 85%-os vizes oldatával és 0,57 g (2,46 mmol) ezüst(I)-oxiddal 30 ml vízben reagálttunk az 1A) példában leírt módon. Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 8:2 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,267 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 73%

IR(KBr): 3405, 3209, 3138 cm^{-1} (NH), 1636 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}/\text{DSS})$: δ 0,94 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 1,30 ($J = 6,9\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,73 (dq, $J = 4,5\text{Hz}$, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3); 2,88 (m, 2H, 2CHNH_2); 3,31 (m, 1H, CHNH_2); 3,41 (m, 1H, CHNH_2); 4,17 (q, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, CHCH_3); 4,62 (m, 1H, CH); 4,70 (m, 1H, CH, HOD-vel átlapolt); 5,15 (t, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H, CH)

DSS-t ($\delta = 0,015$ ppm D_2O -ban) használtunk belső standardként

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 443$ (^{194}Pt , 33%), 444 (^{195}Pt , 34%) és 445 (^{196}Pt , 25%)

18B) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,82 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,27 g (1,61 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 márkanevű anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,09 g (0,82 mmol) L-tejsav 85%-os vizes oldatával és 3,3 ml 1 mólos vizes nátrium-laktát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 18A) példa szerint végzett tisztítás után 0,279 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 77%

19A) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás A) eljárással

0,50 g (0,80 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,26 g (2,41 mmol) L-tejsav 85%-os vizes oldatával és 0,56 g (2,41 mmol) ezüst(I)-oxiddal 55 ml víz és 5 ml metanol elegyében reagáltatunk az 1A) példában leírt módon. Preparatív HPLC eljárással Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten végzett tisztítás után, amelyhez mozgó fázisként víz és metanol 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,227 g (L-laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 62%

IR(KBr): 3425, 3212, 3136 cm^{-1} (NH), 1634 cm^{-1} (C=O)

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 457$ (^{194}Pt , 33%), 458 (^{195}Pt , 34%) és 459 (^{196}Pt , 25%)

19B) példa

(L-Laktáto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás B) eljárással

0,50 g (0,80 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,27 g (1,59 mmol) ezüst-nitráttal reagáltatunk, majd a reakcióelegyet Amberlite IRA-400 márkanevű anioncserélő gyantából készült oszlopon átengedjük, és aztán 0,09 g (0,82 mmol) L-tejsav 85%-os vizes oldatával és 3,2 ml 1 mólos vizes nátrium-laktát-oldattal visszük reakcióba az 1B) példában leírt módon. A 19A) példa szerint végzett tisztítás után 0,310 g (L-laktáto-0,0,)-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

Hozam: 85%

20. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

2,00 g (3,4 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) és 1,23 g (3,4 mmol) 1,1-ciklobután-dikarbonsav-diezüst-só 400 ml vízzel készült szuszpenzióját 60°C-on 16 órán át keverjük sötétben. A képződött ezüst-jodidot celitágyon keresztül kiszűrjük, és a szűrletet 0,22 μ m-os millipor szűrőn még egyszer szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson 10 ml térfogatra bepároljuk, majd a kapott fehér kristályokat szűréssel összegyűjtjük, így 0,764 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 46%

IR(KBr): 3432, 3239, 3191, 3126 cm^{-1} (NH), 1634, 1590 cm^{-1} (C=O)

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): δ 14,85; 30,32; 47,75; 55,43; 78,37; 93,87; 177,30

Elemanalízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ összegképlet alapján:

számított: C: 28,15%; H: 3,87%; N: 5,97%;

talált: C: 28,20%; H: 3,88%; N: 5,86%.

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 469$ (^{194}Pt , 33%); 470 (^{195}Pt , 34%); és 471 (^{196}Pt , 25%)

21. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

2,00 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20.példában leírt módon reagáltatunk, így 0,78 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 48%

Elemanalízis a $C_{11}H_{18}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 28,15%; H: 3,87%; N: 5,97%;

talált: C: 28,10%; H: 3,83%; N: 5,80%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 469$ (^{194}Pt , 33%); 470 (^{195}Pt , 34%); és 471 (^{196}Pt , 25%)

22. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,7 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]platina(II) és 0,6 g (1,7 mmol) 1,1-ciklobután-dikarbonsav-diezüst-só 170 ml vízzel készült szuszpenzióját 60°C-on 16 órán át keverjük sötétben. A képződött ezüst-jodidot celitágyon keresztül kiszűrjük, és a szűrletet 0,22 μm -os millipor szűrőn még egyszer szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson 30 ml térfogatra bepároljuk, és a koncentrátumot Delta Pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 8:2 térfogatarányú elegyét használjuk, így 0,446 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér szilárd anyagként.

Hozam: 55%

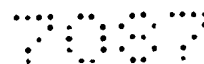
IR(KBr): 3447, 3218, 3132 cm^{-1} (NH), 1634 cm^{-1} (C=O)

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): δ 14,82; 19,49; 30,21; 30,39; 47,87;
47,98; 55,42; 77,61; 79,73; 101,44;
177,29

Elemanalízis a $C_{12}H_{20}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 29,82%; H: 4,17%; N: 5,80%;

talált: C: 29,69%; H: 4,29%; N: 5,57%.



FAB-MS: $(M+H)^+ = 483$ (^{194}Pt , 33%); 484 (^{195}Pt , 34%); és 485 (^{196}Pt , 25%)

23. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,00 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) 1,1-ciklobután-dikarbonsav-diezüst-sóval reagáltatunk a 22. példában leírt módon, így 0,435 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]platina(II)-t kapunk.

Hozam: 54%

Elemanalízis a $\text{C}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ összegképlet alapján:

számított: C: 29,82%; H: 4,17%; N: 5,80%;

talált: C: 29,68%; H: 4,25%; N: 5,70%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 483$ (^{194}Pt , 33%), 484 (^{195}Pt , 34%) és 485 (^{196}Pt , 25%)

24. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,50 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,693 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk szintelen kristályok formájában.

Hozam: 57%

IR(KBr): 3446 , 3189 , 3072 cm^{-1} (NH), 1609 cm^{-1} (C=O)

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): δ 7,63; 14,79; 26,33; 30,27; 47,90; 47,98; 55,40; 77,70; 79,52; 104,08; 177,24

Elemanalízis a $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ összegképlet alapján:

számított: C: 31,39%; H: 4,46%; N: 5,63%;

talált: C: 31,60%; H: 4,23%; N: 5,85%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 497$ (^{194}Pt , 33%); 498 (^{195}Pt , 34%); és 499 (^{196}Pt , 25%)



25. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,50 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,68 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.
Hozam: 56%

Elemanalízis a $C_{13}H_{22}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 31,39%; H: 4,46%; N: 5,63%;

talált: C: 31,52%; H: 4,15%; N: 5,79%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 497$ (^{194}Pt , 33%); 498 (^{195}Pt , 34%); és 499 (^{196}Pt , 25%)

26. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,30 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,586 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 55%

IR(KBr): 3424, 3239, 3084 cm^{-1} (NH), 1616, 1587 cm^{-1} (C=O)

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): δ 14,86; 26,41; 30,29; 48,47; 55,44;

78,18; 108,32; 177,28

Elemanalízis a $C_{13}H_{22}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 31,39%; H: 4,46%; N: 5,63%;

talált: C: 31,18%; H: 4,50%; N: 5,55%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 497$ (^{194}Pt , 33%); 498 (^{195}Pt , 34%); és 499 (^{196}Pt , 25%)

27. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,30 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,573 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 54%

Elemanalízis a $C_{13}H_{22}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 31,39%; H: 4,46%; N: 5,63%;

talált: C: 31,31%; H: 4,32%; N: 5,50%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 497$ (^{194}Pt , 33%); 498 (^{195}Pt , 34%); és 499 (^{196}Pt , 25%)

28. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,50 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,63 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 51%

IR(KBr): 3433, 3189, 3070 cm^{-1} (NH), 1608, 1593 cm^{-1} (C=O)

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): δ 14,80; 16,39; 16,44; 30,17; 30,37;
31,32; 47,83; 48,03; 55,41; 77,92; 79,48;
106,83; 177,24

Elemanalízis a $C_{14}H_{24}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 32,88%; H: 4,73%; N: 5,48%;

talált: C: 33,12%; H: 4,39%; N: 5,35%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 511$ (^{194}Pt , 33%); 512 (^{195}Pt , 34%); és 513 (^{196}Pt , 25%)

29. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,50 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,57 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 46%

Elemanalízis a $C_{14}H_{24}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 32,88%; H: 4,73%; N: 5,48%;

talált: C: 33,10%; H: 4,50%; N: 5,40%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 511$ (^{194}Pt , 33%); 512 (^{195}Pt , 34%); és 513 (^{196}Pt , 25%)

30. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,50 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,561 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk fehér por formájában.

Hozam: 45%

IR(KBr): 3445, 3190, 3085 cm^{-1} (NH), 1615 cm^{-1} (C=O)

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): δ 15,26; 23,30; 30,72; 36,58; 48,61; 55,84; 78,34; 79,48; 118,69; 178,13

Elemanalízis a $C_{15}H_{24}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 34,42%; H: 4,62%; N: 5,35%;

talált: C: 34,78%; H: 4,84%; N: 5,08%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 523$ (^{194}Pt , 33%); 524 (^{195}Pt , 34%); és 525 (^{196}Pt , 25%)

31. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,50 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,665 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 54%

Elemanalízis a $C_{15}H_{24}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 34,42%; H: 4,62%; N: 5,35%;

talált: C: 34,78%; H: 4,56%; N: 5,20%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 523$ (^{194}Pt , 33%); 524 (^{195}Pt , 34%); és 525 (^{196}Pt , 25%)

32. példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,50 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II)-t 1,1-ciklobutándikarbonsav-diezüst-sóval a 20. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,510 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II)-t kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 41%

IR(KBr): 3445, 3190, 3069 cm^{-1} (NH), 1607 cm^{-1} (C=O)

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): δ 14,82; 23,32; 24,41; 30,26; 35,55; 48,60; 55,42; 77,84; 108,72; 117,24

Elemanalízis a $C_{16}H_{26}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 35,76%; H: 4,88%; N: 5,21%;

talált: C: 35,71%; H: 4,53%; N: 5,05%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 537$ (^{194}Pt , 33%); 538 (^{195}Pt , 34%); és 539 (^{196}Pt , 25%)

33. példa

cisz-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,72 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) és 0,55 g (1,72 mmol) malonsav-diezüst-só 150 ml vízzel készült szuszpenzióját 16 órán át sötétben keverjük. A képződött ezüst-jodidot celitágyon kiszűrjük, és a szűrletet 0,22 μ m-es millipor szűrőn szűrjük. Az így kapott szűrletet csökkentett nyomáson 10 ml térfogatra bepároljuk, és a kivált fehér kristályos anyagot kiszűrjük, így 0,498 g cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér kristályok formájában. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,104 g további terméket különítünk el.

Hozam: 81%

IR(KBr): 34,81, 3243, 3172, 3048 cm^{-1} (NH), 1652, 1606 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR(DMSO- d_6 /TMS): δ 2,62 (m, 2H, 2CHNH₂); 3,04 (m, 2H, 2CHNH₂); 3,26 (s, 2H, CH₂); 4,41 (m, 2H, 2CH); 4,94 (s, 2H, OCH₂O); 5,38 (széles s, 2H, 2NH); 5,47 (széles s, 2H, 2NH)

^{13}C -NMR(DMSO- d_6): δ 47,54; 50,22; 78,30; 93,86; 174,01

FAB-MS: (M+H)⁺ = 429 (^{194}Pt , 33%); 430 (^{195}Pt , 34%); és 431 (^{196}Pt , 25%)

34. példa

cisz-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,68 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,53 g (1,68 mmol) malonsav-diezüst-sóval reagáltatunk 150 ml vízben, a 33.példában leírt módon. Így 0,239 g cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanevű fordított

fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,361 g további terméket különítünk el.

Hozam: 81%

IR(KBr): 3454, 3383, 3214, 3065 cm^{-1} (NH), 1643-1555 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,27 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 3H, CH_3); 2,60 (m, 2H, 2CHNH_2); 2,94 (m, 1H, CHNH_2); 3,05 (m, 1H, CHNH_2); 3,26 (s, 2H, CH_2); 4,36 (m, 1H, CH); 4,61 (m, 1H, CH); 5,16 (q, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H, CH); 5,31 (széles s, 1H, NH); 5,48 (széles s, 3H, 3NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 19,54; 47,75; 47,81; 50,21; 77,50; 79,72; 100,44; 174,03

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 443$ (^{194}Pt , 33%), 444 (^{195}Pt , 34%) és 445 (^{196}Pt , 25%)

35. példa

cisz-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,64 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,52 g (1,64 mmol) malonsav-diezüst-sóval reagáltatunk 150 ml vízben, a 33. példában leírt módon. Így 0,242 g cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,430 g további terméket különítünk el.

Hozam: 89%

IR(KBr): 3447, 3214, 3120 cm^{-1} (NH), 1628 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TMS): δ 0,87 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,58 (dq, $J = 4,5\text{Hz}$, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3); 2,59 (m, 2H, 2CHNH_2); 2,97 (m, 1H, CHNH_2); 3,08 (m, 1H, CHNH_2); 3,26 (s, 2H, CH_2); 4,33 (m, 1H, CH); 4,57 (m,



1H, CH); 5,29 (széles s, 1H, NH); 5,00
(t, J = 4,5Hz, 1H, CH); 5,46 (széles s,
3H, 3NH)

¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ 7,65; 26,35; 47,74; 47,84; 50,21; 77,65;
79,50; 104,12; 174,04

FAB-MS: (M+H)⁺ = 457 (¹⁹⁴Pt, 33%), 458 (¹⁹⁵Pt, 34%) és 459
(¹⁹⁶Pt, 25%)

36. példa

cisz-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

0,70 g (1,15 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,37 g (1,15 mmol) malonsav-diezüst-sóval 100 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,259 g cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márka-nevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,206 g további terméket különítünk el.

Hozam: 89%

IR(KBr): 3445, 3207, 3107 cm⁻¹ (NH), 1627 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆/TMS): δ 1,34 (s, 6H, 2CH₃); 2,56 (m, 2H, 2CHNH₂); 3,02 (m, 2H, 2CHNH₂); 3,26 (s, 2H, CH₂); 4,45 (m, 2H, 2CH); 5,45 (széles s, 2H, 2NH); 5,56 (széles s, 2H, 2NH)

FAB-MS: (M+H)⁺ = 457 (¹⁹⁴Pt, 33%), 458 (¹⁹⁵Pt, 34%) és 459
(¹⁹⁶Pt, 25%)

37. példa

cisz-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,57 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,50 g (1,57 mmol) malonsav-diezüst-sóval 200 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,533 g



cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk fehér kristályos anyagként.

Hozam: 70%

IR(KBr): 3440, 3200, 3053 cm^{-1} (NH), 1611 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TMS): δ 0,84 (t, J = 7,2Hz, 6H, 2CH_3); 1,59 (q, J = 7,2Hz, 4H, 2CH_2); 2,55 (m, 2H, 2CHNH_2); 3,05 (m, 2H; 2CHNH_2); 3,25 (s, 2H, CH_2); 4,43 (m, 2H, 2CH); 5,38 (széles s, 2H, 2NH); 5,50 (széles s, 2H, 2NH)

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 457$ (^{194}Pt , 33%), 458 (^{195}Pt , 34%) és 459 (^{196}Pt , 25 %)

38. példa

cisz-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,61 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]platina(II)-t 0,51 g (1,61 mmol) malonsav-diezüst-sóval 150 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,324 g cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,350 g további terméket különítünk el.

Hozam: 89%

IR(KBr): 3431, 3205, 3049 cm^{-1} (NH), 1612 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TMS): δ 0,87 (d, J = 6,6Hz, 6H, 2CH_3); 1,75 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,59 (m, 2H, 2CHNH_2); 2,98 (m, 1H, CHNH_2); 3,09 (m, 1H, CHNH_2); 3,26 (s, 2H, CH_2); 4,31 (m, 1H, CH); 4,55 (m, 1H, CH); 4,80 (d, J = 4,5Hz, 1H, CH); 5,31 (széles s, 1H, 1NH); 5,48 (széles s, 3H, 3NH)

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 471$ (^{194}Pt , 33%), 472 (^{195}Pt , 34%) és 473 (^{196}Pt , 25%)



39. példa

cisz-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,57 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t 0,50 g (1,57 mmol) malonsav-diezüst-sóval 250 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,265 g cisz-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,159 g további terméket különítünk el.

Hozam: 56%

IR(KBr): 3433, 3200, 3053 cm^{-1} (NH), 1613 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TMS): δ 1,45-1,90 (m, 8H, ciklopentil); 2,55 (m, 2H, 2 CHNH_2); 3,03 (m, 2H; 2 CHNH_2); 3,26 (s, 2H, CH_2); 4,41 (m, 2H, 2CH); 5,38 (széles s, 2H, 2NH); 5,50 (széles s, 2H, 2NH)

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 483$ (^{194}Pt , 33%), 484 (^{195}Pt , 34%) és 485 (^{196}Pt , 25%)

40. példa

cisz-Dimetil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,64 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,57 g (1,64 mmol) dimetil-malonsav-diezüst-sóval 150 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,401 g cisz-dimetil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,159 g további terméket különítünk el.

Hozam: 83%

IR(KBr): 3454, 3211, 3126 cm^{-1} (NH), 1650-1597 cm^{-1} (C=O)
 FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 485$ (^{194}Pt , 33%), 486 (^{195}Pt , 34%) és 487
 (^{196}Pt , 25%)

41. példa

cisz-Dimetil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás C) eljárással

0,95 g (1,53 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,53 g (1,53 mmol) dimetil-malonsav-diezüst-sóval 150 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,113 g cisz-dimetil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanévű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 5:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,457 g további terméket különítünk el.

Hozam: 75%

IR(KBr): 3449, 3216, 3130 cm^{-1} (NH), 1630 cm^{-1} (C=O)
 FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 499$ (^{194}Pt , 33%), 500 (^{195}Pt , 34%) és 501
 (^{196}Pt , 25%)

42. példa

cisz-Dimetil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,57 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t 0,54 g (1,57 mmol) dimetil-malonsav-diezüst-sóval 150 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,009 g cisz-dimetil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanévű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 5:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,503 g további terméket különítünk el.

Hozam: 64%



IR(KBr): 3454, 3218, 3131 cm^{-1} (NH), 1668-1652 cm^{-1} (C=O)
 FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 511$ (^{194}Pt , 33%), 512 (^{195}Pt , 34%) és 513
 (^{196}Pt , 25%)

43. példa

cisz-Etil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

1,00 g (1,64 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,57 g (1,64 mmol) etil-malonsav-diezüst-sóval 150 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,605 g cisz-etil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,154 g további terméket különítünk el.

Hozam: 95%

IR(KBr): 3446, 3205, 3122 cm^{-1} (NH), 1648, 1635 cm^{-1} (C=O)
 FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 485$ (^{194}Pt , 33%), 486 (^{195}Pt , 34%) és 487
 (^{196}Pt , 25%)

44. példa

cisz-Etil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása C) eljárással

0,95 g (1,53 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t 0,53 g (1,53 mmol) etil-malonsav-diezüst-sóval 150 ml vízben, a 33. példában leírt módon reagáltatunk, így 0,278 g cisz-etil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalúgot Delta pak C18-100A márkanevű fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 5:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,169 g további terméket különítünk el.

Hozam: 59%

IR(KBr): 3448, 3202, 3126 cm^{-1} (NH), 1617 cm^{-1} (C=O)
 FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 499$ (^{194}Pt , 33%), 500 (^{195}Pt , 34%) és 501

(¹⁹⁶Pt, 25%)

45.példa

cisz-Etil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítás C) eljárással

1,00 g (1,57 mmol) cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t -0,54 g (1,57 mmol) malonsav-diezüst-sóval 150 ml vízben, a 33.példában leírt módon reagáltatunk, így 0,657 g cisz-etil-malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk. Az anyalugot fordított fázisú szilícium-dioxid tölteten preparatív HPLC eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként víz és metanol 5:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,036 g további terméket különítünk el.

Hozam: 86%

IR(KBr): 3448, 3197, 3092 cm⁻¹ (NH), 1622 cm⁻¹ (C=O)

FAB-MS: (M+H)⁺ = 511 (¹⁹⁴Pt, 33%), 512 (¹⁹⁵Pt, 34%) és 513 (¹⁹⁶Pt, 25%)

46.példa

cisz-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II) előállítás D) eljárással

2,00 g (3,1 mmol) cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II) 100 ml vízzel készült szuszpenziójához keverés közben 1,05 g (6,2 mmol) ezüst-nitrát 15 ml vízzel készült oldatát adjuk. Az elegyet sötétben, 3 órán át 60°C-on melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és celitágyon át szűrjük. A szűrletet ezután 0,22 µm-es millopor szűrőn szűrjük, és ehhez a szűrlethez 0,45 g (3,1 mmol) 1,1-ciklobután-dikarbonsav 6,2 ml 1N nátrium-hidroxid-oldattal készült oldatát adjuk. Az elegyet 16 órán át 60°C-on melegítjük, majd csökkentett nyomáson 10 ml térfogatra bepároljuk. A kivált fehér port kiszűrjük, így 0,858 g cisz-ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-cik-

lohexán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 52%

Elemanalízis a $C_{16}H_{26}N_2O_6Pt$ összegképlet alapján:

számított: C: 35,76%; H: 4,88%; N: 5,21%;

talált: C: 35,62%; H: 4,56%; N: 5,13%.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 537$ (^{194}Pt , 33%), 538 (^{195}Pt , 34%) és 539 (^{196}Pt , 25%)

A fenti példákban kiindulási anyagként használt dihalogeno-diamin-platina(II)-komplexekeket a következő, a kiindulási anyagok előállítását szemléltető előállítási példákban leírtakat követve állítjuk elő, amely példák a jelen találmány bemutatására szolgálnak és a jelen találmány körét nem korlátozzák.

1. előállítási példa

(1) 2,3-O-Metilén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

előállítása

D-Treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot formaldehiddel és tömény kénsavval a J. Med. Chem., 7, 14 (1964) irodalmi helyen leírt módon reagáltatunk, így 2,3-O-metilén-D-treit-1,4-bisz(metil-szulfonát)-ot kapunk 61%-os hozammal.

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán előállítása

3,19 g (11,0 mmol) 2,3-O-metilén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) és 2,86 g (44,0 mmol) nátrium-azid keverékét 15 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban, nitrogén atmoszférában 100°C-on melegítjük 16 órán át. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 20 ml vízzel hígítjuk és 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson szá-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként dietil-éter és hexán 1:4 térfogatarányú elegyét használjuk, így 1,93 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolánt kapunk világossárga olaj alakjában.

Hozam: 95%

$[\alpha]_D^{20} = +125,20^\circ$ (aceton)

IR(tiszta): 2103 cm^{-1} (N_3)

^1H -NMR($CDCl_3$): δ 3,30-3,62 (m, 4H, 2CH₂); 3,91-4,09 (m, 2H,



2CH); 5,08 (s, 2H, OCH₂O)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 51,64; 77,14; 95,37

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán előállítása

1,93 g (10,5 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán 20 ml etanollal készült oldatban 0,2 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk 344,735 kPa (509 psi) nyomáson, 40°C-on 2 órán át. A reakcióelegyet celitágyon át szűrjük, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Így 1,35 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolánt kapunk szintelen olaj alakjában.

Hozam: 97%

IR(tiszta): 3370, 3307 cm⁻¹ (NH₂)

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,40 (s, 4H, 2NH₂); 2,81-2,98 (m, 4H, 2CH₂); 3,63-3,82 (m, 2H, 2CH); 5,01 (s, 2H, OCH₂O)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 43,81; 80,34; 94,34

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

10,17 g (61,2 mmol) kálium-jodid 20 ml vízzel készült oldatához 4,24 g (10,2 mmol) kálium-tetrakloro-platinát(II) 150 ml vízzel készült, szűrt oldatát adjuk, majd az elegyet szobahőmérsékleten, sötétben és nitrogén atmoszférában 40 percig keverjük, így fekete kálium-tetrajodo-platinát(II)-oldatot kapunk. Egy lombikba 110 ml vizet helyezünk és 60°C-on, nitrogén atmoszférában keverünk, majd ehhez egyidejűleg és állandó sebességgel csepegtetjük hozzá 2 óra alatt a fenti fekete, kálium-tetrajodo-platinát(II)-oldatot és 1,35 g (10,2 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán 170 ml vízzel készült oldatát. Egy óra eltelte után a sárga csapadékot szűréssel összegyűjtjük, egymást követően vízzel, etanollal és dietil-éterrel mossuk, majd vákuumban alaposan megszáritjuk. Így 4,95 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 83%



2. előállítási példa

(1) 2,3-O-Metilén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

előállítása

L-Treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot formaldehiddel és tömény kénsavval a J. Med. Chem. 7, 14 (1964) irodalmi helyen leírt módon reagáltatunk, és 2,3-O-metilén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk 63%-os hozammal.

(2) (4S,5S)-4,5-Bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán előállítása

3,89 g 2,3-O-metilén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1. előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 2,38 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 96%

$[\alpha]_D^{20} = -122,01^\circ$ (aceton)

(3) (4S,5S)-4,5-Bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán előállítása

1,10 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon redukálunk, így 0,78 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 99%

(4) cisz-Dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

0,78 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolánt kálium-tetraiodo-platinát(II) vizes oldatával az 1. előállítási példában leírt módon reagáltatunk, így 2,92 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 85%

3. előállítási példa

(1) 2,3-O-Etilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

előállítása

D-Treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot acetaldehid-dietyl-acetállal és metánszulfonsavval a J. Med. Chem., 7, 14 (1964) irodalmi helyen leírt módon reagáltatunk, így 2,3-O-etilidén-D-treit-1,4-bisz(metil-szulfonát)-ot kapunk 95%-os hozammal.

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-metil-1,3-dioxolán
előállítása

4,28 g 2,3-O-etilidén-D-treit-1,4-bisz(metán-szulfo-
nát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-azid-
dal reagáltatunk, így 2,59 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-
2-metil-1,3-dioxolánt kapunk halványsárga olaj alakjában.

Hozam: 93%

$[\alpha]_D^{20} = +143,80^\circ$ (aceton)

IR(tiszta): 2101 cm^{-1} (N_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,42 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 3H, CH_3); 3,24-3,63 (m,
4H, 2CH_2); 3,93-4,13 (m, 2H, 2CH); 5,24 (q, J
 $= 4,8\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 19,84; 51,76; 76,80; 77,96; 101,97

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán
előállítása

2,52 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-metil-1,3-dio-
xolánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így
1,80 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolánt
kapunk félszilárd olaj alakjában.

Hozam: 97%

IR(tiszta): $3375, 3304\text{ cm}^{-1}$ (NH_2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,37 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,41 (s, 4H,
 2NH_2); 2,65-3,04 (m, 4H, 2CH_2); 3,65-3,87 (m,
2H, 2CH); 5,16 (q, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 19,75; 43,76; 44,05; 80,16; 81,09;
100,35

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-
dioxolán]-platina(II) előállítása

1,70 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dio-
xolánt az 1.előállítási példában leírt módon kálium-tetrajo-
do-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 5,76 g
cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dio-
xolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyag formájában.

Hozam: 83%

4. előállítási példa

(1) 2,3-O-Etilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

előállítása

L-Treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot acetaldehid-dietil-acetállal és metánszulfonsavval a J. Med. Chem., 7, 14(1964) irodalmi helyen leírt módon reagáltatunk, így 2,3-O-etilidén-L-treit-1,4-bisz(metil-szulfonát)-ot kapunk 96%-os hozammal.

(2) (4S,5S)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-metil-1,3-dioxolán

előállítása

4,99 g 2,3-O-etilidén-L-treit-1,4-bisz(metán-szulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 3,18 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-2-metil-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 98%

$[\alpha]_D^{20} = -140,70^\circ$ (aceton)

(3) (4S,5S)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán

előállítása

2,38 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-2-metil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 1,75 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 99%

(4) cisz-Dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

1,70 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon kálium-tetraiodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 5,80 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 84%

5. előállítási példa

(1) 2,3-O-Propionilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

előállítása

1,80 g (6,5 mmol) D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát), 0,41 g (7,1 mmol, 0,51 ml) propionaldehid, 1,55 g (9,7 mmol) vízmentes réz(II)-szulfát és 2 csepp metánszulfonsav elegyét

30 ml vízmentes toluolban szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 16 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 0,3 g vízmentes kálium-karbonátot adunk, és a keverést még 20 percig folytatjuk. A reakcióelegyet szűrjük, szárazra pároljuk, és az olajos maradékot abszolút etanol és acetonelegyből átkristályosítjuk. 1,60 g 2,3-O-propionilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk szintelen kristályok formájában.

Hozam: 78%

Op. 65,0-65,5°C

IR(Nujol): 1357, 1179 cm^{-1} (O-SO₂)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,96 (t, J = 7,4Hz, 3H, CH₃); 1,71 (dq, J = 4,6Hz, J = 7,4Hz, 2H, CH₂); 3,09 (s, 6H, 2SO₂CH₃); 4,09-4,29 (m, 2H, 2CH); 4,33 (m, 4H, 2CH₂); 5,07 (t, J = 4,6Hz, 1H, CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 7,59; 26,89; 37,77; 67,78; 68,00; 75,18; 75,73; 106,38

A 2,3-O-propionilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot a következő módszerrel is előállíthatjuk.

50,00 g (0,333 mol) D-borkősavat és 5 ml tömény kénsavat 500 ml abszolút etanolban 15 órán át visszafolyatás közben forralunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 24 ml 28%-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és az elegyet még 30 percig keverjük. A fehér csapadékot kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk, így 56,09 g dietil-D-tartarátot kapunk olaj formájában.

Hozam: 82%

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,33 (t, J = 7,2Hz, 6H, 2CH₃); 3,28 (széles s, 2H, 2OH); 4,32 (q, J = 7,2Hz, 4H, 2CH₂); 4,54 (s, 2H, 2CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 14,07; 62,36; 171,47

4,00 g (19,4 mmol) dietil-D-tartarát, 5,63 g (96,9 mmol, 6,99 ml) propionaldehid, 6,19 g (38,8 mmol) vízmentes réz(II)-szulfát és 3 csepp metánszulfonsav elegyét 60 ml vízmentes toluolban szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában keverjük 16 órán át. Ezután 0,30 g kálium-karbonátot adunk a reakcióelegyhez, és a keverést még 20 percig folytatjuk. A reakcióelegyet szűrjük, szárazra pároljuk, és

az olajos maradékot szilikagél oszlopon gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként dietil-éter és hexán 1:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 3,80 g dietil-2,3-O-propionilidén-D-tartarátot különítünk el olaj formájában.

Hozam: 80%

IR(tiszta): 1757, 1740 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,01 (t, J = 7,5Hz, 3H, CH_3); 1,32 (t, J = 7,2Hz, 6H, 2CH_3); 1,81 (dq, J = 4,5Hz, J = 7,5Hz, 2H, CH_2); 4,27 (q, J = 7,2Hz, 2H, CH_2); 4,28 (q, J = 7,2Hz, 2H, CH_2); 4,66 (d, J = 4,2Hz, 1H, CH); 4,75 (d, J = 4,2Hz, 1H, CH); 5,23 (t, J = 4,5Hz, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7,59; 14,04; 14,07; 26,64; 61,77; 61,79; 77,13; 77,25; 108,39; 169,09; 169,78

1,03 g (27,2 mmol) lítium-alumínium-hidrid 25 ml dietil-éterrel készült szuszpenzióját 30 percig élénk keverés és visszafolyatás közben forraljuk. 5,28 g (21,4 mmol) dietil-2,3-O-propionilidén-D-tartarát 10 ml dietil-éterrel készült oldatát 30 perc alatt, hűtés nélkül a fenti szuszpenzióhoz csepegtetjük, a reakcióban keletkezett hő az elegyet enyhe forrásban tartja. Ezután a reakcióelegyet még 5 órán át melegítjük, majd 1,1 ml etil-acetát óvatos hozzáadása után 0-5°C-ra hűtjük. Ezt követően óvatosan 0,9 ml vízzel, 0,9 ml 4N nátrium-hidroxid-oldattal és 2,8 ml vízzel elegyítjük az adott sorrendben, és a kivált szervetlen csapadékot szűrőssel eltávolítjuk. A szűrletet 2 x 40 ml etil-acetáttal alaposan extraháljuk, az egyesített szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 2:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 2,28 g 2,3-O-propionilidén-D-treitet kapunk olajos anyagként.

Hozam 66%

IR(tiszta) 3385 cm^{-1} (OH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,98 (t, J = 7,5Hz, 3H, CH_3); 1,70 (dq, J = 4,5Hz, J = 7,5Hz, 2H, CH_2); 3,34 (széles s, 2H, 2OH); 3,62-3,88 (m, 4H, 2CH_2); 3,88-4,05



(m, 2H, 2CH); 5,05 (t, J = 4,5Hz, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7,75; 27,13; 62,36; 78,29; 79,04; 105,63

2,18 g (13,4 mmol) 2,3-O-propionilidén-D-treitol 10 ml piridinnel készült oldatához 0°C-on, keverés közben 3,80 g (33,2 mmol, 2,57 ml) metánszulfonil-kloridot csepegtetünk, és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután élénk keverés közben 20 ml jeges-vízbe öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel alaposan mossuk és vákuumban szárítjuk. A nyers terméket abszolút etanolból kristályosítjuk, így 2,81 g 2,3-O-propionilidén-D-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk.

Hozam: 66%

Op. 65,0-65,5°C

IR(nujol): 1357, 1179 cm^{-1} (O-SO₂)

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-etil-1,3-dioxolán

előállítás

1,43 g 2,3-O-propionilidén-D-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1. előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 0,88 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-etil-1,3-dioxolánt kapunk világossárga olajos anyagként.

Hozam: 92%

$[\alpha]_D^{20} = +127,88^\circ$ (aceton)

IR(tiszta) : 2102 cm^{-1} (N₃)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,98 (t, J = 7,5Hz, 3H, CH₃); 1,72 (dq, J = 4,5Hz, J = 7,5Hz, 2H, CH₂); 3,34-3,54 (m, 4H, 2CH₂); 3,97-4,07 (m, 2H, 2CH); 5,07 (t, J = 4,5Hz, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7,64; 27,09; 51,88; 51,94; 77,94; 105,86

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán

előállítás

0,85 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-etil-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon redukálunk, így 0,61 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolánt kapunk félszilárd olajos anyag formájában.

Hozam: 95%

IR(tiszta): 3367 cm^{-1} (NH₂)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,97 (t, J = 7,5Hz, 3H, CH₃); 1,36 (s, 4H,

2NH₂); 1,68 (dq, J = 4,5Hz, J = 7,5Hz, 2H, CH₂); 2,75-3,00 (m, 4H, 2CH₂); 3,70-3,80 (m, 2H, 2CH); 5,00 (t, J = 4,5Hz, 1H, CH)
¹³C-NMR(CDCl₃): δ 7,83; 27,19; 44,05; 44,33; 80,34; 81,11; 104,59

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

0,59 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon kálium-tetraiodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 1,93 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyag formájában.
 Hozam: 86%

6. előállítási példa

(1) 2,3-O-Propionilidén-L-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

4,00 g (14,4 mmol) L-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát), 19,00 g (144,0 mmol, 23,3 ml) propionaldehid-dietil-acetál és 2 csepp metánszulfonsav elegyét 70°C-on, nitrogénatmoszférában 16 órán át melegítjük. A reakcióelegyet jégfürdővel 0°C-ra hűtjük, és 100 ml dietil-éterrel hígítjuk és 1 órán át 0°C-on állni hagyjuk. Ezután az éteres oldatot dekantáljuk, a maradékot kevés dietil-éterrel mossuk, majd kevés abszolút etanollal eldolgozzuk, így 3,80 g 2,3-O-propionilidén-L-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk színtelen kristályos anyagként.

Hozam: 83%

(2) (4S,5S)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-etil-1,3-dioxolán előállítása

1,39 g 2,3-O-propionilidén-L-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 0,83 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-2-etil-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 90%

[α]_D²⁰ = -127,54° (aceton)

(3) (4S,5S)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán

előállítás

0,73 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-2-etil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 0,51 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 93%

(4) cisz-Dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás

0,51 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon kálium-tetrajodoplatinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 1,63 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 84%

7. előállítási példa

(1) 2,3-O-Izopropilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

előállítás

5,04 g 2,3-O-izopropilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot a J. Med.Chem. 7, 14 (1964) irodalmi helyen leírt módon állítunk elő.

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán

előállítás

5,04 g 2,3-O-izopropilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 3,22 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt kapunk világossárga olaj formájában.

Hozam: 96%

IR(tiszta): 2110 cm^{-1} (N_3)

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán

előállítás

3,22 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 2,40 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt kapunk olajos anyagként.

Hozam: 99%

IR(tiszta): 3370, 3306 cm^{-1} (NH_2)

(4) cisz-Dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás

2,40 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával az 1.előállítási példában leírt módon reagáltatunk, így 8,05 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyag formájában.

Hozam: 88%

8. előállítási példa

(1) 2,3-O-Izopropilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítás

3,30 g 2,3-izopropilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot a J. Med. Chem. 7, 14 (1964) irodalmi helyen leírt módon állítunk elő.

(2) (4S,5S)-4,5-Bisz(azido-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán előállítás

3,30 g 2,3-O-izopropilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 2,18 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 99%

(3) (4S,5S)-4,5-Bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán előállítás

2,11 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 1,53 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 96%

(4) cisz-Dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítás

1,50 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával az 1.előállítási példában leírt módon reagáltatunk, így 4,83 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 85%

9. előállítási példa

(1) 2,3-O-Izobutilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

előállítása

4,00 g (14,4 mmol) D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát), 1,14 g (15,8 mmol) izobutiraldehid, 3,44 g (21,6 mmol) vízmentes réz(II)-szulfát és 2 csepp metánszulfonsav elegyét 40 ml vízmentes toluolban szobahőmérsékleten és nitrogénatmoszférában keverjük 16 órán át. A reakcióelegy szilárd masszává válik, amelyhez 50 ml etil-acetátot és 0,3 g vízmentes kálium-karbonátot adunk. Az elegyet még 20 percig keverjük, majd szűrjük, csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk, így 4,70 g 2,3-O-izobutilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk, amelyet abszolút etanolból kristályosítunk.

Hozam: 98%

Op. 70,0-70,5°

IR(KBr): 1360, 1332, 1182 cm^{-1} (O-SO₂)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 6H, 2CH₃); 1,82 (m, 1H, CH); 3,08 (s, 6H, 2SO₂CH₃); 4,05-4,25 (m, 2H, 2CH); 4,25-4,45 (m, 4H, 2CH₂); 4,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H, CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 16,50; 31,87; 37,75; 67,83; 67,91; 75,28; 75,66; 109,15

A 2,3-O-Izobutilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot a következő módon is előállíthatjuk.

15,00 g (72,7 mmol) dietil-D-tartarát, 26,23 g (363,7 mmol, 33,04 ml) izobutiraldehid, 23,22 g (145,5 mmol) vízmentes réz(II)-szulfát és 10 csepp metánszulfonsav elegyét 250 ml vízmentes toluolban szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában 16 órán át keverjük. A reakcióelegyhez 1,00 g vízmentes kálium-karbonátot adunk, és a keverést még 20 percig folytatjuk. Ezután az elegyet szűrjük, szárazra pároljuk, és az olajos maradékot szilikagél oszlopon gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként die-



til-éter és hexán 1:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 15,95 g dietil-2,3-O-izobutilidén-D-tartarátot kapunk olaj formájában.

Hozam: 84%

IR(tiszta): 1757 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,00 (d, $J = 6,90\text{Hz}$, 3H; CH_3); 1,01 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,32 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,96 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,27 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H, CH_2); 4,28 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H, CH_2); 4,65 (d, $J = 4,2\text{Hz}$, 1H, CH); 4,73 (d, $J = 4,2\text{Hz}$, 1H, CH); 5,01 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 13,99; 14,02; 16,50; 31,61; 61,66; 77,09; 77,21; 111,12; 169,02; 169,80

15,00 g (57,6 mmol) dietil-2,3-O-izobutilidén-D-tartarátot az 5.előállítási példa 1.lépésében leírt módon redukálunk, így 6,89 g 2,3-O-izobutilidén-D-treitet kapunk olaj formájában.

Hozam: 68%

IR(tiszta): 3382 cm^{-1} (OH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,95 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,83 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,54 (széles s, 2H, 2OH); 3,68-3,86 (m, 4H, 2CH_2); 3,87-4,00 (m, 2H, 2CH); 4,84 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 16,62; 16,67; 32,12; 62,27; 62,33; 78,11; 78,89; 108,24

6,70 g (38,0 mmol) 2,3-O-izobutilidén-D-treitet az 5. előállítási példa 1.lépésében leírt módon metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk, így 11,13 g 2,3-O-izobutilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk.

Hozam: 88%

Op. $70,0-70,5^\circ\text{C}$

IR(KBr): $1360, 1332, 1182\text{ cm}^{-1}$ (O-SO₂)

(2) (4R,5R)-Bisz(azido-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán előállítása

4,40 g 2,3-O-izobutilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 2,92 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-



metil)-2-izopropil-1,3-dioxolánt kapunk világossárga olaj formájában.

Hozam: 97%

$[\alpha]_D^{20} = +110,85^\circ$ (aceton)

IR(tiszta): 2103 cm^{-1} (N_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,97 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,65-2,05 (m, 1H, CH); 3,20-3,60 (m, 4H, 2CH_2); 3,85-4,15 (m, 2H, 2CH); 4,85 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 16,51; 16,56; 32,00; 51,81; 51,91; 77,10; 77,90; 108,69

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán előállítása

2,87 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 2,13 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolánt kapunk olajos anyagként.

Hozam: 96%

IR(tiszta): $3369, 3301\text{ cm}^{-1}$ (NH_2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,96 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,33 (s, 4H, 2NH_2); 1,75-1,90 (m, 1H, CH); 2,75-2,98 (m, 4H, 2CH_2); 3,67-3,77 (m, 2H, 2CH); 4,79 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 16,65; 16,76; 32,06; 44,01; 44,25; 80,29; 80,91; 107,40

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

0,70 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon kálium-tetraiodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 2,21 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyag formájában.

Hozam: 88%

10. előállítási példa

(1) 2,3-O-Izobutilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

4,00 g L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot a 9. elő-

állítási példában leírt módon izobutiraldehiddel reagáltatunk, így 4,58 g 2,3-O-izobutilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk.

Hozam: 96%

(2) (4S,5S)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán előállítása

4,40 g 2,3-O-izobutilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 2,9 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 97%

$[\alpha]_D^{20} = -110,91^\circ$ (aceton)

(3) (4S,5S)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán előállítása

2,50 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 1,85 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolánt kapunk.

Hozam: 96%

(4) cisz-Dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

1,80 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 5,1 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyag formájában.

Hozam: 79%

11. előállítási példa

(1) 2,3-O-Ciklopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

10,0 g (35,9 mmol) D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát), 6,05 g (71,8 mmol, 6,4 ml) ciklopentanon és 5 csepp metánszulfonsav elegyét 100 ml benzolban Dean-Stark folyamatos vízleválasztó feltét alkalmazásával 16 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a tiszta oldatot 0,50 g vízmentes kálium-karbonát hozzáadása után 20 percig keverjük. Az elegyet szűrjük,

csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot abszolút etanolból kristályosítjuk. Így 11,02 g 2,3-O-ciklopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 89%

Op.: 89,5-90,5°C

IR(nujol): 1357, 1179 cm^{-1} (O-SO₂)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,50-2,00 (m, 8H, 4CH₂); 3,08 (s, 6H, 2SO₂CH₃); 4,10-4,25 (m, 2H, 2CH); 4,25-4,50 (m, 4H, 2CH₂)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 23,35; 37,15; 37,66; 68,03; 75,10; 120,80

A 2,3-O-ciklopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot a következő módszerrel is előállíthatjuk.

3,90 g (18,9 mmol) dietil-D-tartarát, 6,53 g (77,6 mmol, 6,86 ml) ciklopentanon és 3 csepp metánszulfonsav keverékét 60 ml benzolban Dean-Stark folyamatos vízleválasztó feltét alkalmazásával 16 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a tiszta oldathoz 0,30 g vízmentes kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, majd szűrjük, szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként dietil-éter és hexán 1:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 2,36 g dietil-2,3-O-ciklopentilidén-D-tartarátot kapunk olaj formájában.

Hozam: 46%

IR(tiszta): 1757 cm^{-1} (C=O)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,32 (t, J = 7,2Hz, 6H, 2CH₃); 1,71 (m, 4H, ciklopentil); 1,80-2,10 (m, 4H, ciklopentil); 4,27 (q, J = 7,2Hz, 4H, 2CH₂); 4,72 (s, 2H, 2CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 14,04; 23,38; 36,55; 61,73; 76,99; 123,26; 169,53

6,12 g (22,5 mmol) dietil-2,3-O-ciklopentilidén-D-tartarátot az 5.előállítási példa 1.lépésében leírt módon redukálunk, így 2,57 g 2,3-O-ciklopentilidén-D-treit-et kapunk fehér kristályos anyagként.

Hozam: 61%

Op.: 53,0-53,5°C

IR(KBr): 3283 cm⁻¹ (OH)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,51-2,01 (m, 8H, ciklopentil); 2,56 (széles s, 2H, 2OH); 3,61-3,87 (m, 4H, 2CH₂); 3,93 (széles s, 2H, 2CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 23,42; 37,36; 62,42; 78,52; 119,34

2,50 g (13,3 mmol) 2,3-O-ciklopentilidén-D-treitet az 5.előállítási példa 1.lépésében leírt módon metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk, így 3,72 g 2,3-O-ciklopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk.

Hozam: 81%

Op.: 89,5-90,5°C

IR(nujol): 1357, 1179 cm⁻¹ (O-SO₂)

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán előállítása

5,00 g 2,3-O-ciklopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 3,29 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentánt kapunk világossárga olajként.

Hozam: 95%

[α]_D²⁰ = +125,39° (aceton)

IR(tiszta): 2101 cm⁻¹ (N₃)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,50-2,05 (m, 8H, 4CH₂); 3,25-3,60 (m, 4H, 2CH₂); 3,89-4,09 (m, 2H, 2CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 23,25; 37,07; 51,73; 76,83; 120,15

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán előállítása

3,20 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 2,40 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentánt kapunk olaj formájában.

Hozam: 96%

IR(tiszta): 3370, 3302 cm⁻¹ (NH₂)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,36 (s, 4H, 2NH₂); 1,50-1,90 (m, 8H, 4CH₂); 2,77-2,95 (m, 4H, 2CH₂); 3,68-3,78 (m, 2H, 2CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 23,23; 37,30; 44,13; 80,02; 118,45

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]platina(II) előállítása

1,26 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentánt az 1. előállítási példában leírt módon kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 3,87 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyagként.

Hozam: 90%

12. előállítási példa

(1) 2,3-O-Ciklopentilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

5,0 g L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot a 11. előállítási példában leírt módon ciklopentanonnal reagáltatunk, így 5,93 g 2,3-O-ciklopentilidén-L-treit-1,4-bisz(metán-szulfonát)-ot kapunk.

Hozam: 96%

Op.: 90-91°C

(2) (4S,5S)-4,5-Bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán előállítása

5,73 g 2,3-O-ciklopentilidén-L-treit-1,4-bisz(metán-szulfonát)-ot az 1. előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 3,85 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentánt kapunk.

Hozam: 97%

$[\alpha]_D^{20} = -122,90^\circ$ (acetone)

(3) (4S,5S)-4,5-Bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán előállítása

2,86 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentánt az 1. előállítási példában leírt módon redukálunk, így 2,12 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentánt kapunk.

Hozam: 95%

(4) cisz-Dijodo[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) előállítása

2,00 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentánt az 1. előállítási példában leírt módon

kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 6,00 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-doxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 88%

13. előállítási példa

(1) 2,3-O-Ciklohexilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

4,0 g (14,4 mmol) D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot 2,82 g (28,7 mmol, 2,98 ml) ciklohexanonnal reagáltatunk a 11. előállítási példában leírt módon, így 4,73 g 2,3-O-ciklohexilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 92%

Op.: 95,5-96,5°C

A 2,3-O-ciklohexilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot a következő módszerrel is előállíthatjuk.

3,90 g (18,9 mmol) dietil-D-tartarát, 7,62 g (77,6 mmol, 8,04 ml) ciklohexanon és 3 csepp metánszulfonsav keverékét 60 ml toluolban Dean-Stark folyamatos vízleválasztó feltét alkalmazásával 16 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a tiszta oldathoz 0,30 g vízmentes kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, majd szűrjük, szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként dietil-éter és hexán 1:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 4,74 g dietil-2,3-O-ciklohexilidén-D-tartarátot kapunk olaj formájában.

Hozam: 88%

IR(tiszta): 1757, 1735 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,31 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,37-1,47 (m, 2H, ciklohexil); 1,57-1,80 (m, 8H, ciklohexil); 4,27 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 4H, 2CH_2); 4,77 (s, 2H, 2CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 13,98; 23,65; 24,78; 35,77; 61,63; 76,83; 114,40; 169,78

6,58 g (23,0 mmol) dietil-2,3-O-ciklohexilidén-D-



tartarátot az 5. előállítási példa 1.lépésében leírt módon redukálunk, így 2,98 g 2,3-O-ciklohexilidén-D-treitet kapunk szintelen kristályos anyagként.

Hozam: 64%

Op.: 49,5-51,5°C

IR(KBr): 3383 cm^{-1} (OH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,34-1,49 (m, 2H, ciklohexil); 1,63 (széles s, 8H, ciklohexil); 2,35 (széles s, 2H, 2OH); 3,64-3,86 (m, 4H, 2CH₂); 3,99 (széles s, 2H, 2CH)

2,70 g (13,3 mmol) 2,3-O-ciklohexilidén-D-treitet az 5. előállítási példa 1.lépésében leírt módon metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk, így 4,29 g 2,3-O-ciklohexilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk.

Hozam: 90%

Op.: 95,5-96,5°C

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán előállítása

4,73 g 2,3-O-ciklohexilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 3,29 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexánt kapunk világossárga olajként.

Hozam: 95%

$[\alpha]_D^{20} = +120,36^\circ$ (aceton)

IR(tiszta): 210 cm^{-1} (N₃)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,20-1,85 (m, 10H, 5CH₂); 3,21-3,62 (m, 4H, 2CH₂); 3,95-4,15 (m, 2H, 2CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 23,77; 24,93; 36,45; 51,70; 76,60; 110,99

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán előállítása

3,10 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 2,44 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexánt kapunk olaj formájában.

Hozam: 99%

IR(tiszta): 3370, 3297 cm^{-1} (NH₂)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,37 (s, 4H, 2NH₂); 1,40-1,80 (m, 10H,



5CH₂); 2,78-2,93 (m, 4H, 2CH₂); 3,70-3,80 (m, 2H, 2CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 23,71; 25,00; 36,74; 44,20; 79,55; 109,06

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II) előállítása

0,70 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexánt az 1.előállítási példában leírt módon kálium-tetraiodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 2,00 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyagként.

Hozam: 88%

14. előállítási példa

(1) 2,3-O-Ciklohexilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

5,0 g (18,0 mmol) L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot 3,53 g (35,9 mmol, 3,72 ml) ciklohexanonnal reagáltatunk a 11.előállítási példában leírt módon, így 6,14 g 2,3-O-ciklohexilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 95%

(2) (4S,5S)-4,5-Bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán előállítása

5,94 g 2,3-O-ciklohexilidén-L-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 4,11 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexánt kapunk.

Hozam: 98%

$[\alpha]_D^{20} = -122,51^\circ$ (aceton)

(3) (4S,5S)-4,5-Bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán előállítása

3,03 g (4S,5S)-4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 2,35 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexánt kapunk.

Hozam: 98%

(4) cisz-Dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II) előállítása

2,30 g (4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexánt az 1. előállítási példában leírt módon kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 6,42 g cisz-dijodo-[(4S,5S)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklohexán]-platina(II)-t kapunk.

Hozam: 86%

15. előállítási példa

(1) 2,3-O-(Dietil-metilén)-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

4,17 g (15,0 mmol) D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát), 2,58 g (30,0 mmol, 3,17 ml) 3-pentanon és 3 csepp metánszulfonsav keverékét 50 ml benzolban Dean-Stark folyamatos vízleválasztó feltét alkalmazásával 16 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a tiszta oldathoz 0,20 g vízmentes kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, majd szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot abszolút etanolból kristályosítjuk, így 4,32 g 2,3-O-(dietil-metilén)-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk fehér kristályos anyag formájában.

Hozam: 83%

Op.: 53,5°C

IR(KBr): 1351, 1170 cm^{-1} (O-SO₂)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,92 (t, J = 7,3Hz, 6H, 2CH₃); 1,68 (q, J = 7,3Hz, 4H, 2CH₂); 3,08 (s, 6H, 2SO₂CH₃); 4,08-4,22 (m, 2H, 2CH); 4,22-4,44 (m, 4H, CH₂)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 7,85; 30,17; 37,67; 67,85; 75,53; 114,85

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán előállítása

4,26 g (12,3 mmol) 2,3-O-dietil-metilén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 2,65 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolánt kapunk halványsárga olaj formájában.

Hozam: 90%

$[\alpha]_D^{20} = +105,89^\circ$ (N_3)

IR(tiszta): 2104 cm^{-1} (N_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,93 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,70 (q, $J = 7,3\text{Hz}$, 4H, 2CH_2); 3,27-3,63 (m, 4H, 2CH_2); 3,89-4,10 (m, 2H, 2CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7,91; 30,21; 51,75; 77,13; 114,16

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán előállítása

2,62 g (10,9 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon redukálunk, így 2,05 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolánt kapunk szintelen olajként.

Hozam: 100%

IR(tiszta): $3374, 3299\text{ cm}^{-1}$ (NH_2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,91 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,39 (s, 4H, 2NH_2); 1,65 (q, $J = 7,3\text{Hz}$, 4H, 2CH_2); 2,68-3,04 (m, 4H, 2CH_2); 3,60-3,87 (m, 2H, 2CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8,01; 30,56; 44,24; 80,50; 112,41

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

2,05 g (10,9 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 6,35 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyagként.

Hozam: 91%

16. előállítási példa

(1) 2,3-O-(1-Metil-propilidén)-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

3,50 g (12,6 mmol) D-reit-1,4-bisz(metánszulfonát), 70 ml 2-butanon, 3,01 g (18,9 mmol) vízmentes réz(II)-szulfát és 0,1 ml tömény kénsav elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet 28%-os ammónium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot abszolút

etanolból kristályosítva 3,69 g 2,3-O-(1-metil-propilidén)-D-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 98%

Op.: 71,5-72,5°C

IR(KBr): 1352, 1332, 1182 cm^{-1} (O-SO₂)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,94 (t, J = 7,3Hz, 3H, CH₃); 1,38 (s, 3H, CH₃); 1,70 (q, J = 7,3Hz, 2H, CH₂); 3,08 (s, 6H, 2SO₂CH₃); 4,02-4,27 (m, 2H, 2CH); 4,31-4,45 (m, 4H, 2CH₂)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 8,01; 24,59; 32,69; 37,70; 67,74; 67,97; 75,02; 75,60; 112,90

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán előállítása

3,50 g (11,7 mmol) 2,3-O-(1-metil-propilidén)-D-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1.előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 2,35 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolánt kapunk világossárga olaj alakjában.

Hozam: 88%

$[\alpha]_D^{20} = +128,24^\circ$ (aceton)

IR(tiszta): 2105 cm^{-1} (N₃)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,96 (t, J = 7,3Hz, 3H, CH₃); 1,41 (s, 3H, CH₃); 1,73 (q, J = 7,3Hz, 2H, CH₂); 3,23-3,65 (m, 4H, 2CH₂); 3,88-4,18 (m, 2H, 2CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 8,04; 24,53; 32,82; 51,61; 51,70; 76,65; 77,32; 112,28

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán előállítása

2,70 g (11,90 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon redukálunk, így 2,08 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolánt kapunk olaj alakjában.

Hozam: 100%

IR(tiszta): 3373, 3319 cm^{-1} (NH₂)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,94 (t, J = 7,4Hz, 3H, CH₃); 1,35 (széles s, 7H, CH₃ és 2NH₂); 1,68 (q, J = 7,4Hz, 2H, CH₂); 2,71-3,03 (m, 4H, 2CH₂); 3,63-3,93 (m,

2H, 2CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8,10; 25,01; 33,01; 43,99; 44,24; 79,84;
80,55; 110,49

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

2,08 g (11,90 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 7,12 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyagként.

Hozam: 96%

17. előállítási példa

(1) 2,3-O-Butilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

3,50 g (12,6 mmol) D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát), 1,00 g (13,8 mmol, 1,25 ml) n-butiraldehid, 3,01 g (18,9 mmol) vízmentes réz(II)-szulfát és 3 csepp metánszulfonsav elegyét 35 ml vízmentes toluolban szobahőmérsékleten és nitrogénatmoszférában keverjük 16 órán át. A reakcióelegyhez 0,3 g vízmentes kálium-karbonátot adunk, és az elegyet további 20 percig keverjük, majd szűrjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot abszolút etanolból kristályosítjuk, így 4,10 g 2,3-O-butilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk fehér kristályok alakjában.

Hozam: 98%

Op. 59,0-59,5°

IR(KBr): 1360, 1332, 1782 cm^{-1} (O-SO₂)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,95 (d, J = 7,4Hz, 3H, CH₃); 1,45 (m, 2H, CH₂); 1,66 (m, 2H, CH₂); 3,08 (s, 6H, 2SO₂CH₃); 4,10-4,27 (m, 2H, 2CH); 4,27-4,50 (m, 4H, 2CH₂); 5,10 (t, J = 4,6Hz, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 13,88; 17,02; 35,83; 37,74; 67,80; 68,06; 75,06; 75,69; 105,49

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-propil-1,3-dioxolán előállítása

4,01 g (12,1 mmol) 2,3-O-butilidén-D-treit-1,4-bisz-

(metánszulfonát)-ot az 1. előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 2,45 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-propil-1,3-dioxolánt kapunk világossárga olaj formájában.

Hozam: 90%

$[\alpha]_D^{20} = +119,96^\circ$ (acetone)

IR(tiszta): 2104 cm^{-1} (N_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,96 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,46 (m, 2H, CH_2); 1,67 (m, 2H, CH_2); 3,30-3,60 (m, 4H, 2 CH_2); 4,01 (széles s, 2H, 2CH); 5,10 (t, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 13,92; 17,11; 36,09; 51,87 ; 51,96; 76,89; 77,90; 105,02

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolán előállítása

2,37 g (10,5 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-propil-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon redukálunk, így 1,81 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolánt kapunk olajos anyagként.

Hozam: 99%

IR(tiszta): $3368, 3297\text{ cm}^{-1}$ (NH_2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,95 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,45 (m, 2H, CH_2); 1,63 (m, 2H, CH_2); 1,68 (s, 4H, 2 NH_2); 2,70-3,05 (m, 4H, 2 CH_2); 3,75 (széles s, 2H, 2CH); 5,03 (t, $J = 4,2\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 14,01; 17,23; 36,27; 43,94; 44,24; 80,15; 81,01; 103,71

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

1,81 g (10,4 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 4,73 g cisz-dijodo[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyag formájában.

Hozam: 87%

18. előállítási példa

(1) 2,3-O-Izopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)

előállítása

3,50 g (12,6 mmol) D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot 1,19 g (13,8 mmol, 1,48 ml) izovalerilaldehiddel a 17. előállítási példában leírt módon reagáltatunk, így 4,18 g 2,3-O-izopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk fehér kristályok formájában.

Hozam: 96%

Op.: 85,5-86°C

IR(KBr): 1356, 1333, 1181 cm^{-1} (O-SO₂)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,95 (d, J = 6,6Hz, 6H, 2CH₃); 1,58 (dd, J = 4,9Hz, J = 6,8Hz, 2H, CH₂); 1,79 (m, 1H, CH); 3,09 (s, 6H, 2SO₂CH₃); 4,18 (széles s, 2H, 2CH); 4,27-4,50 (m, 4H, 2CH₂); 5,13 (t, J = 4,9Hz, 1H, CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 22,82; 22,88; 24,38; 37,80; 42,67; 67,75; 68,05; 74,98; 75,73; 104,91

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolán

előállítása

4,08 g 2,3-O-izopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot az 1. előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 2,78 g (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolánt kapunk világos sárga olaj formájában.

Hozam: 98%

$[\alpha]_D^{20} = +118,44^\circ$ (aceton)

IR(tiszta): 2103 cm^{-1} (N₃)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0,96 (d, J = 6,6Hz, 6H, 2CH₃); 1,59 (dd, J = 5,1Hz, J = 6,6Hz, 2H, CH₂); 1,83 (m, 1H, CH); 3,30-3,60 (m, 4H, 2CH₂); 4,01 (széles s, 2H, 2CH); 5,13 (t, J = 5,1Hz, 1H, CH)

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 22,81; 22,89; 24,44; 42,89; 51,88; 51,96; 76,77; 77,85; 104,38

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolán

előállítása

2,71 g (11,3 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon

redukálunk, így 2,12 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolánt kapunk olaj alakjában.

Hozam: 100%

IR(tiszta): 3370, 3295 cm^{-1} (NH_2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,95 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 1,55 (dd, $J = 4,9\text{Hz}$, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H, CH_2); 1,81 (m, 1H, CH); 2,03 (s, 4H, 2NH_2); 2,73-2,93 (m, 4H, 2NH_2); 3,73 (széles s, 2H, 2CH); 5,06 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 22,98; 24,46; 43,06; 43,78; 44,13; 79,88; 80,89; 103,07

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

2,11 g (11,2 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolánt az 1.előállítási példában leírt módon kálium-tetraiodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatjuk, így 5,36 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izobutil-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyagként.

Hozam: 89%

19. előállítási példa

(1) 2,3-O-Neopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát) előállítása

3,50 g (12,6 mmol) D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot 1,19 g (13,8 mmol, 1,50 ml) trimetil-acetaldehiddel reagáltatunk a 17. előállítási példában leírt módon, így 2,08 g 2,3-O-neopentilidén-D-treit-1,4-bisz(metánszulfonát)-ot kapunk fehér kristályos anyagként.

Hozam: 48%

Op.: 100,0°C

IR(KBr): 1358, 1331, 1181 cm^{-1} (O-SO_2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,92 (s, 9H, 3CH_3); 3,07 (s, 3H, SO_2CH_3); 3,08 (s, 3H, SO_2CH_3); 4,10-4,24 (m, 2H, 2CH); 4,24-4,50 (m, 4H, 2CH_2); 4,74 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 24,06; 34,19; 37,74; 37,79; 67,81; 67,91; 75,49; 75,67; 110,98

(2) (4R,5R)-4,5-Bisz(azido-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolán előállítása

1,98 g (5,7 mmol) 2,3-O-neopentilidén-D-treitol-1,4-bisz-(metánszulfonát)-ot az 1. előállítási példában leírt módon nátrium-aziddal reagáltatunk, így 1,36 g (4R,5R)-4,5-bisz-(azido-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolánt kapunk világossárga olajként.

Hozam: 99%

$[\alpha]_D^{20} = +104,69^\circ$ (acetone)

IR(tiszta): 2103 cm^{-1} (N_3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,94 (s, 9H, 3CH_3); 3,32-3,49 (m, 4H, 2CH_2); 3,92-4,04 (m, 2H, 2CH); 4,74 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 24,05; 34,16; 51,73; 51,88; 77,31; 77,91; 110,53

(3) (4R,5R)-4,5-Bisz(amino-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolán előállítása

1,29 g (5,4 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(azido-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon redukálunk, így 1,00 g (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolánt kapunk olaj formájában.

Hozam: 99%

IR(tiszta): $3366, 3295\text{ cm}^{-1}$ (NH_2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,92 (s, 9H, 3CH_3); 1,49 (s, 4H, 2NH_2); 2,70-3,00 (m, 4H, 2CH_2); 3,66-3,80 (m, 2H, 2CH); 4,66 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 24,31; 34,33; 44,03; 44,18; 80,43; 80,96; 109,50

(4) cisz-Dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-terc-butil-1,3-dioxolán]-platina(II) előállítása

0,99 g (5,3 mmol) (4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolánt az 1. előállítási példában leírt módon kálium-tetrajodo-platinát(II) vizes oldatával reagáltatunk, így 2,55 g cisz-dijodo-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-(terc-butil)-1,3-dioxolán]-platina(II)-t kapunk sárga szilárd anyagként.

Hozam: 90%

A fentebb leírt eljárásoknak megfelelően előállított

vegyületek in vitro és in vivo daganatellenes hatását vizsgáltuk; vízben való oldhatóságukat és toxicitásukat szintén meghatároztuk a következőkben bemutatott módon.

1. Növekedésgátlás vizsgálata tenyésztett L1210 egérsejteken

L1210 egér leukémia sejteket (1×10^5) a fenti példákban előállított vegyületekkel - a vegyületek különböző koncentrációit alkalmazva - 10% főtális borjúszérummal kiegészített RPMI 1640 táptalajon kezeltünk és 5% CO₂-t tartalmazó nedvesített inkubátorban 37°C-on 48 órán át tenyésztettünk. Életképességüket 0,17%-os Trypan kékkel való festés alapján becsülve az azonos táptalajon, de vegyületek nélkül tenyésztett kontroll sejtekével hasonlítottuk össze. A meghatározást legalább hat különböző koncentráció alkalmazásával végeztük, és az IC₅₀ értékeket (a növekedés 50%-os gátlásához szükséges koncentrációk µg/ml-ben kifejezve) a logaritmikus dózis-válasz görbékből számítottuk. Az eredmények az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat

Vegyület	IC ₅₀ (µg/ml)
1.példa	0,36
2.példa	0,15
3.példa	0,10
4.példa	0,08
5.példa	0,35
6.példa	0,22
7.példa	0,06
8.példa	0,06
9.példa	0,08
10.példa	0,13
11.példa	0,10
12.példa	0,10
13.példa	0,55
14.példa	0,46
15.példa	0,33
16.példa	0,34

17.példa	0,44
18.példa	0,32
19.példa	0,29
20.példa	1,28
21.példa	2,08
22.példa	0,90
23.példa	1,75
24.példa	0,55
25.példa	1,02
26.példa	0,65
27.példa	2,36
28.példa	1,14
29.példa	2,12
30.példa	0,55
31.példa	1,75
32.példa	1,05
33.példa	0,50
34.példa	0,60
35.példa	0,44
36.példa	0,76
37.példa	0,42
38.példa	0,43
39.példa	0,31
40.példa	0,52
41.példa	0,44
42.példa	0,54
43.példa	0,72
44.példa	0,47
45.példa	1,40
46.példa	2,23
ciszplatin	0,06
karboplatin	1,98

Amint az az 1. táblázatból látható, a jelen találmány szerinti vegyületek a rákos sejtek növekedését alacsony koncentrációban képesek gátolni.

2. In vivo daganatellenes hatás vizsgálata L1210 egér leukémia sejteken

L1210 egér leukémia sejteket 6-hetes hím DBA/2 egerek hasüregében tartottunk fenn hetenkénti átvitellel a Cancer Chemotherapy Reports, Part 3, 3(2), 7 (1972) irodalmi helyen leírt módon. 21 ± 3 g tömegű 6-hetes hím BDF₁ egerek hasüregébe 1×10^6 leukémia sejtet oltottunk a 0. napon. Minden kezelt csoport hét egérből állt. A vizsgálandó vegyületeket 0,5%-os karboxi-metil-cellulóz vizes oldatában oldottuk vagy szuszpendáltuk, és a daganat beoltását követő 1., 5. és 9. napon intraperitoneálisan adtuk be.

30 darab 6-hetes, 21 ± 3 g tömegű hím BDF₁ egér képezte a kontroll csoportot, amelynek tagjaiba csak CMC-oldatot injektáltunk a fentiekkel azonos módon.

A vegyületek daganatellenes hatását T/C%-ként fejeztük ki, amely értéket a vegyülettel kezelt csoport átlagos túlélési idejéből (T) és a kontroll csoport átlagos túlélési idejéből (C) számítással kaptunk.

a vegyülettel kezelt csoport
átlagos túlélési ideje

$$T/C(\%) = \frac{\text{a vegyülettel kezelt csoport átlagos túlélési ideje}}{\text{a kontroll csoport átlagos túlélési ideje}} \times 100$$

2. táblázat

T/C(%)							
Dózis							
(mg/kg)	1,5	3,1	6,2	12,5	25	50	100
Vegyület							
1.példa	ND	95	132	137	160	T	ND
2.példa	ND	112	179	201	T	T	ND
3.példa	ND	154	161	295	T	T	ND
4.példa	ND	102	146	233	231	T	ND
5.példa	ND	104	136	154	167	T	ND
6.példa	ND	113	162	205	T	T	ND



7.példa	ND	155	166	191	T	T	ND
8.példa	ND	154	198	245	T	T	ND
9.példa	ND	148	187	231	T	T	ND
10.példa	ND	154	161	201	T	T	ND
11.példa	ND	102	146	191	T	T	ND
12.példa	ND	104	136	154	167	T	ND
13.példa	ND	ND	ND	178	207	92	ND
14.példa	ND	ND	ND	213	T	T	ND
15.példa	ND	ND	ND	225	243	192	ND
16.példa	ND	ND	ND	204	227	T	ND
17.példa	ND	ND	ND	201	327	139	ND
18.példa	ND	ND	ND	206	165	T	ND
19.példa	ND	ND	ND	208	232	T	ND
20.példa	ND	ND	122	187	137	193	271
22.példa	ND	ND	125	129	247	262	382
23.példa	ND	ND	108	115	150	201	254
24.példa	ND	ND	122	130	193	208	391
26.példa	ND	ND	124	170	217	283	317
27.példa	ND	ND	112	106	124	148	142
28.példa	ND	ND	113	106	126	133	130
30.példa	ND	ND	109	122	110	148	185
31.példa	ND	ND	102	109	94	106	117
33.példa	ND	ND	ND	146	133	276	ND
34.példa	ND	ND	ND	140	156	241	ND
35.példa	ND	ND	ND	144	204	245	ND
36.példa	ND	ND	ND	133	179	190	ND
37.példa	ND	ND	ND	130	180	231	ND
38.példa	ND	ND	ND	123	148	220	ND
39.példa	ND	ND	ND	217	169	203	ND
40.példa	ND	ND	ND	ND	213	165	248
41.példa	ND	ND	ND	ND	123	174	204
42.példa	ND	ND	ND	ND	172	160	150
43.példa	ND	ND	ND	ND	197	245	T
44.példa	ND	ND	ND	ND	137	169	243
45.példa	ND	ND	ND	ND	147	232	216
ciszplatin	142	167	82	T	T	ND	ND
karboplatin	ND	ND	107	125	148	196	197

ND: nem határoztuk meg

T: toxikus

A 2. táblázat adatai azt mutatják, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek kiváló életet-meghosszabbító hatással rendelkeznek L1210 egér leukémia sejtekkel beoltott egerek esetében.

3. A vízzoldhatóság vizsgálata

Egy standard minta 220 nm-en mutatott UV fény elnyelését a koncentráció függvényében ábrázoltuk, és a vízzoldhatóságot ennek alapján határoztuk meg. A standard oldatot vízben vagy 10%-os vizes etanolban készítettük, amennyiben a vegyület vízben rosszul oldódott.

Az oldhatósági vizsgálatokhoz a vegyületből telített vizes oldatot készítettünk, oly módon, hogy vízben egymást követően vortex keverővel 60 másodpercig, ultrahanggal 60 másodpercig, vortex keverővel 180 másodpercig, ultrahanggal 60 másodpercig és végül vortex keverővel 5 percig kevertük. Az elegyet aztán 0,45 mikronos eldobható membránszűrőn engedték át, majd hígítottuk és megmértük az UV fény elnyelését. A vízzoldhatósági adatokat a 3. táblázatban látható, a példákban előállított vegyületek esetében határoztuk meg.

3. táblázat

Vegyület	Oldhatóság vízben (mg/ml, 20°C)
1. példa	>30
2. példa	17,5
3. példa	5,8
4. példa	2,9
5. példa	>50
6. példa	>50
7. példa	>30
8. példa	>30
9. példa	11,6
10. példa	>30

7087

11. példa	4,6
12. példa	2,1
13. példa	>100
14. példa	>100
15. példa	4,9
16. példa	3,8
17. példa	>100
18. példa	>100
19. példa	>100
20. példa	3,1
21. példa	3,1
22. példa	24,9
23. példa	22,1
24. példa	12,0
25. példa	11,8
26. példa	2,0
27. példa	1,9
28. példa	2,1
29. példa	2,0
30. példa	1,9
31. példa	1,9
32. példa	0,9
33. példa	21,9
34. példa	>50
35. példa	>30
36. példa	27,1
37. példa	2,0
38. példa	4,1
39. példa	5,3
40. példa	11,3
41. példa	>30
42. példa	6,7
43. példa	7,9
44. példa	7,8
45. példa	2,7
46. péld	0,9
Ciszplatin	1,2
Karboplatin	10,0

A 3. táblázat adataiból látható, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek közül igen sok oldódik jól vízben.

4. A nefrotoxicitás vizsgálata

A jelen találmány szerinti vegyületeket 0,5%-os vizes CMC-oldatban oldottuk vagy szuszpendáltuk és intraperitoneálisan adtuk be egy alkalommal 8-hetes, 30 ± 3 g testtömegű hím ICR egereknek. Minden kezelt és kontroll csoport hat egérből állt.

A vizsgálandó vegyületből a 2. táblázatban megadott optimális dózis 1,5-szeresét vagy annál nagyobb mennyiséget adtunk be. A beadást követő 1., 4. és 8. napon éteres altatás közben vért vettünk az állatoktól, és a vér karbamid-nitrogén (BUN) és kreatinin koncentrációját mértük. Az eredményeket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

Egy pár vesét kivettünk, tömegét azonnal megmértük, majd a vesét 10%-os, semlegesre pufferelt formalinoldatban tároltuk. Az eredmények az 5. táblázatban láthatók. A táblázatban feltüntetett testtömeg arányok a vegyület beadását követő 1., 4. és 8. napon mért testtömeg és a beadás napján mért testtömeg hányadosai.

4. táblázat

Vegyület Dózis Egerek BUN(mg/100 ml)^a Kreatinin(mg/100 ml)^a
 (péllda (mg/kg) száma 1.nap 4.nap 8.nap 1.nap 4.nap 8.nap
 száma)

Kontrol	0.5% CMC	6	26.0 ± 1.3	29.7 ± 2.2	27.8 ± 2.1			
1.	37.5	6	28.07 ± 0.98	94.42 ± 45.22	27.44 ± 2.79			
2.	18.8	6	25.87 ± 1.45	22.13 ± 2.22	31.13 ± 2.73			
3.	18.8	6	26.45 ± 0.08	20.04 ± 0.55	40.86 ^c ± 3.88			
4.	37.5	6	24.23 ± 0.64	22.13 ± 1.44	25.54 ± 1.23			
5.	37.5	6	25.33 ± 1.63	73.66 ± 25.47	28.70 ± 0.97			
6.	18.8	6	22.41 ± 1.00	22.67 ± 1.18	30.41 ± 0.92			
7.	18.8	6	23.69 ± 1.28	22.04 ± 1.21	31.73 ± 1.51			
8.	18.8	6	27.1 ± 1.2	22.4 ± 4.2	28.4 ± 1.5			
9.	18.8	6	26.2 ± 1.4	21.8 ± 5.2	30.1 ± 1.7			
15.	18.8	6	19.4 ^b ± 1.1	22.1 ^c ± 1.1	27.1 ± 1.9			
19.	18.8	6	38.6 ^b ± 1.6	27.9 ± 5.2	50.7 ± 17.3			
20.	150	6	25.4 ± 3.4	64.3 ^c ± 15.7	30.1 ± 3.1	0.30 ± 0.04	0.53 ^c ± 0.09	0.28 ± 0.05

Vegyület Dózis Egerek BUN(mg/100 ml)^a Kreatinin(mg/100 ml)^a
 (példa (mg/kg) száma 1.nap 4.nap 8.nap 1.nap 4.nap 8.nap
 száma)

22.	150	6	26.0 ± 1.3	36.0 ± 3.9	26.7 ± 2.8	0.28 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.23 ± 0.03
23.	150	6	24.8 ± 0.9	32.1 ± 3.1	42.0 ^b ± 2.3	0.26 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.28 ± 0.02
24.	150	6	26.7 ± 1.6	20.9 ± 2.3	36.1 ^c ± 2.5	0.25 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.30 ± 0.00
26.	150	6	26.7 ± 2.2	23.7 ± 6.0	30.0 ± 1.6	0.24 ± 0.05	0.22 ± 0.04	0.27 ± 0.02
27.	150	6	28.9 ± 1.8	27.2 ± 2.3	35.3 ^b ± 0.5	0.23 ± 0.02	0.28 ± 0.02	0.29 ± 0.02
30.	150	6	33.0 ^c ± 2.1	21.4 ± 3.2	30.7 ± 3.1	0.32 ± 0.04	0.20 ± 0.03	0.31 ± 0.02
34.	150	6	43.1 ^b ± 5.8	mind elp.	mind elp.	0.35 ± 1.3	mind elp.	mind elp.
37.	75.0	6	27.5 ± 2.2	26.4 ± 3.2	28.4 ± 1.7			
38.	75.0	6	22.6 ± 1.6	27.0 ± 2.2	28.3 ± 1.5			
39.	75.0	6	26.5 ± 1.2	29.1 ± 4.2	23.7 ± 1.5			
Ciszplatin	6	6	42.8 ^c ± 5.5	343.0 ^b ± 82.9	38.3 ^c ± 0.8	0.32 ± 0.04	2.86 ^b ± 0.44	0.35 ± 0.05

a: Az értékek átlagok plusz vagy minusz a standard hiba
 milligramm/100 ml vér egységben megadva

b: Szignifikánsan különbözik a kontroll csoporttól; p < 0,01

c: Szignifikánsan különbözik a kontroll csoporttól; p < 0,05

elp.: elpusztult

5. táblázat

Vegyület (példa száma)	Dózis (mg/kg)	1. nap		4. nap		8. nap	
		BWR ^a	Veset. ^b	BWR ^a	Veset. ^b	BWR ^a	Veset. ^b
Kontrol	-	1.00	528± 24.5	1.01	563± 26.0	1.08	530± 25.6
20.	150	0.95	470± 62.0	0.79	465± 19.5 ^c	0.93	552± 39.0
22.	150	0.98	497± 17.2	0.82	425± 12.5 ^c	0.97	465± 31.8
23.	150	0.98	492± 22.7	0.96	535± 16.3	0.99	527± 13.8
24.	150	0.96	487± 19.0	0.97	538± 23.6	1.02	532± 30.7
26.	150	0.97	532± 29.8	0.85	457± 41.0	1.03	516± 24.4
27.	150	0.96	497± 22.8	0.98	547± 20.6	1.00	530± 35.0
28.	150	0.99	485± 20.8	0.90	487± 39.0	1.04	542± 22.5
31.	150	0.94	485± 15.0	mind elp.	mind elp.	mind elp.	mind elp.
Cisplatin	6	0.94	471± 22.1	0.82	420± 6.3 ^c	0.88	475± 42.9

BWR^a: testtömegarány

Veset.^b: Egy pár vese tömege (mg): az értékek átlagok plusz
vagy minusz standard hiba

c: Szignifikánsan különbözik a kontroll csoporttól; p < 0,05

elp.: elpusztult

A 4. és 5. táblázat adatai azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek esetében mért BUN és kreatinin értékek alacsonyabbak a ciszplatin esetében mérteknél; és megközelítik a 0,5%-os vizes CMC-oldatot kapott kontroll csoportoknál mért értékeket; a vesetömegek alig csökkentek. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek nefrotoxicitása nagyon alacsony.

Akut toxicitás vizsgálata

7-hetes 34 ± 2 g tömegű hím és $31 \sim 2$ g tömegű nőstény ICR egerek szilárd tápot és vizet kaptak (hőmérséklet: $23 \sim 1$; nedvességtartalom: $65 \sim 5\%$) a vizsgálat előtt.

Minden kezelt csoport hat egérből állt. A vegyületeket intraperitoneálisan adagoltuk.

A beadás után 7 napon át feljegyeztük a vizsgált állatok megjelenését és sorsát. Az elpusztult állatokat felboncoltuk és a látható kóros elváltozásokat megfigyeltük. Zsigereiket 10%-os formalinoldatban tároltuk. Az eredményeket a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat

Vegyület Nem Dózis Elpusztult egerek száma Letalitás LD₅₀
 (példa (mg/kg) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7
 száma) napon nap
 alatt

1.	M	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6		1/6		1/6	16.7	61.7
		55.0	0/6	2/6			2/6	33.3	
		71.4	0/6	3/6	1/3		4/6	66.7	
	F	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6		1/6		1/6	16.7	68.0
		55.0	0/6	2/6			2/6	33.3	
		71.4	0/6	2/6	1/4		3/6	50.0	
2.	M	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6	1/6	1/5	1/4	3/6	50.0	
		42.3	0/6	3/6	2/3		5/6	83.3	34.0
		55.0	0/6	4/6	1/2	1/1	6/6	100.0	
		71.4	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0	
	F	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6	2/6	1/4		3/6	50.0	
		42.3	0/6	3/6	1/3		4/6	66.7	35.4
		55.0	0/6	4/6	1/2	1/1	6/6	100.0	
		71.4	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0	
3.	M	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6		1/6		0/6		
		42.3	0/6		1/6		2/6	33.3	43.5
		55.0	0/6	4/6	1/2	1/1	6/6	100.0	
		71.4	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0	
	F	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6		1/6	1/5	2/6	33.3	46.4
		55.0	0/6	4/6	1/2		5/6	83.2	
		71.4	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0	

Vegyület Nem Dózis Elpusztult egerek száma Letalitás LD₅₀
 (példa (mg/kg) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7
 száma) napon nap
 alatt

4.	M	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6				0/6		60.2
		55.0	0/6	2/6	1/4		3/6	50.0	
		71.4	0/6	3/6	1/3		4/6	66.7	
	F	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6				0/6		63.3
		55.0	0/6		1/6	1/5	2/6	33.3	
		71.4	0/6	2/6	1/4	1/3	4/6	66.7	
5.	M	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6				0/6		63.3
		55.0	0/6		1/6		1/6	16.7	
		71.4	0/6		3/6	1/3	4/6	66.7	
	F	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6				0/6		70.4
		55.0	0/6			1/6	1/6	16.7	
		71.4	0/6		2/6	1/4	3/6	50.0	
6.	M	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6		1/6		0/6	16.7	
		42.3	0/6		1/6	2/5	1/3	66.7	38.5
		55.0	0/6		4/6	1/2	1/1	100.0	
		71.4	0/6		4/6	2/2	6/6	100.0	
	F	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6		1/6		1/6	16.7	
		42.3	0/6		1/6	1/5	1/4	50.0	42.3
		55.0	0/6		4/6	1/2	5/6	83.3	
		71.4	0/6		4/6	2/2	6/6	100.0	

7087

- 87 -

Vegyület Nem Dózis Elpusztult egerek száma Letalitás LD₅₀
 (péllda (mg/kg) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7
 száma) napon nap
 alatt

7.	M	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6	1/6		1/5	2/6	33.3	60.0
		55.0	0/6	1/6	1/5		2/6	33.3	
		71.4	0/6	2/6	2/4		4/6	66.7	
	F	25.0	0/6				0/6		
		32.5	0/6				0/6		
		42.3	0/6	1/6			1/6	16.7	61.7
		55.0	0/6	1/6	1/5		2/6	33.3	
		71.4	0/6	3/6	1/3		4/6	66.7	
8.	M	41.3	0/6				0/6	0.0	
		54.9	0/6	2/6	2/4		4/6	66.7	
		71.4	0/6	1/6	4/5		5/6	83.3	54.2
		91.8	0/6	2/6	4/4		6/6	100.0	
	F	41.3	0/6				0/6	0.0	
		54.9	0/6	1/6	2/5		3/6	50.0	
		71.4	0/6		2/6	3/4	5/6	83.7	57.2
		91.8	0/6	1/6	3/5	2/2	6/6	100.0	
9.	M	41.3	0/6		2/6	1/4	0/6	0.0	
		54.9	0/6		2/6	2/4	4/6	66.7	
		71.4	0/6		1/6	2/5	2/3	83.3	43.7
		91.8	0/6	1/6	4/5	1/1	6/6	100.0	
	F	41.3	0/6		2/6		2/6	0.0	
		54.9	0/6	1/6	3/5		4/6	50.0	
		71.4	0/6	1/6	3/5	1/2	5/6	83.7	48.3
		91.8	0/6	2/6	4/4		6/6	100.0	

Vegyület (példa száma)	Nem	Dózis (mg/kg)	Elpusztult egerek száma	Letalitás	LD ₅₀
			1. 2. 3. 4. 5. 6. 7		
			napon	nap alatt	
45.	M	41.3	0/6	0/6	0.0
		54.9	0/6 2/6	2/4 4/6	66.7
		71.4	0/6 4/6 1/2	5/6	83.3
		91.8	0/6 2/6 3/4 1/1	6/6	100.0
	F	41.3	0/6	0/6	0.0
		54.9	0/6 1/6 1/5 1/4	3/6	50.0
		71.4	0/6 1/6 3/5 1/2	5/6	83.7
		91.8	0/6 1/6 2/5 2/3 1/1	6/6	100.0
48.	M	41.3	0/6 1/6 1/5 2/4 4/6	66.7	36.3
		54.9	0/6 1/6 1/5 1/4 1/3 4/6	66.7	
		71.4	0/6 2/6 2/4 1/2 5/6	83.3	
		91.8	0/6 3/6 1/3 1/2 1/1 6/6	100.0	
	F	41.3	0/6 1/6 2/5 3/6	55.0	43.7
		54.9	0/6 1/6 2/5 1/3 4/6	66.7	
		71.4	0/6 1/6 3/5 1/2 5/6	83.3	
		91.8	1/6 1/6 2/5 2/3 1/1 6/6	100.0	
49.	M	41.3	0/6 1/6 2/5 3/6	50.0	43.7
		54.9	0/6 1/6 2/5 1/3 4/6	66.7	
		71.4	0/6 1/6 2/5 2/3 5/6	83.7	
		91.8	0/6 1/6 4/5 1/1 6/6	100.0	
	F	41.3	0/6 1/6 1/5 2/6	33.3	48.3
		54.9	0/6 1/6 2/5 1/3 4/6	66.7	
		71.4	0/6 1/6 3/5 1/2 5/6	83.3	
		91.8	0/6 1/6 2/5 2/3 1/1 6/6	100.0	

Vegyület Nem Dózis Elpusztult egerek száma Letalitás LD₅₀
 (példa (mg/kg) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7
 száma) napon nap
 alatt

20.	M	94	0/6				0/6		
		123	1/6			1/5	2/6	33.3	
		160	0/6		2/6	1/4	2/3	83.3	141.6
		208	0/6		6/6		6/6	100.0	
		270	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0	
	F	94	0/6				0/6		
		123	0/6		2/6		2/6	33.3	
		160	0/6		2/6	2/4	4/6	66.7	144.2
		208	0/6	1/6	5/5		6/6	100.0	
		270	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0	
22.	M	94	0/6				0/6		
		123	0/6				0/6		
		160	1/6		1/5	1/4	1/3	66.7	168.6
		208	0/6		4/6	1/2	5/6	83.3	
		270	0/6	2/6	4/4		6/6	100.0	
	F	94	0/6				0/6		
		123	0/6		1/6		1/6	16.7	
		160	0/6		2/6	1/4	3/6	50.0	159.7
		208	0/6	1/6	4/5		5/6	83.3	
		270	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0	
24.	M	160	0/6				0/6		
		208	0/6	1/6			1/6	16.7	
		270	0/6	1/6	2/5	1/3	1/2	83.3	246.7
		352	1/6	2/5	2/3		1/1	100.0	
		457	0/6	2/6	4/6		6/6	100.0	
	F	160	0/6				0/6		
		208	0/6				0/6		
		270	0/6	1/6	1/5	1/4	3/6	50.0	289.4
		352	0/6		3/6	2/3	5/6	83.3	
		457	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0	

Vegyület Nem Dózis Elpusztult egerek száma Letalitás LD₅₀
 (példa (mg/kg) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7
 száma) napon nap
 alatt

26.	M	160	0/6				0/6			
		208	0/6	1/6			1/6	16.7		
		270	0/6		2/6		2/6	33.3		280.6
		352	0/6	1/6	3/5		4/6	66.7		
		457	0/6	2/6	4/4		6/6	100.0		
	F	160	0/6				0/6			
		208	0/6				0/6			
		270	0/6		1/6		1/6	16.7		304.8
		352	0/6		2/6	2/4	4/6	66.7		
		457	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0		
30.	M	94	0/6				0/6			
		123	1/6				0/6			
		160	0/6		1/6		1/6	16.7		176.4
		208	1/6	1/6	3/5		5/6	83.3		
		270	0/6	2/6	4/4		6/6	100.0		
	F	94	0/6				0/6			
		123	0/6				0/6			
		160	0/6		1/6		1/6	16.7		180.2
		208	0/6		2/6	2/4	4/6	66.7		
		270	0/6	4/6	2/2		6/6	100.0		
37.	M	71.4	0/6	1/6			1/6	16.7		
		91.8	0/6	2/6		2/4	4/6	66.7		84.5
		100.0	0/6		4/6	1/2	5/6	83.3		
		130.0	0/6	2/6	3/4	1/1	6/6	100.0		
	F	100.0	0/6				0/6	0.0		
		130.0	0/6	1/6	1/5	1/4	3/6	50.0		93.6
		169.0	0/6		1/6	3/5	1/2	83.3		
		219.0	0/6	1/6	2/5	2/3	1/1	100.0		

Vegyület Nem Dózis Elpusztult egerek száma Letalitás LD₅₀
 (példa (mg/kg) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7
 száma) napon nap
 alatt

38.	M	100.0	1/6		2/6	1/4		4/6	66.7	86.4
		130.0	0/6		1/6	2/5	1/3	1/2	5/6	
		169.0	0/6			2/6	3/4	1/1	6/6	
		219.0	0/6	1/6	1/5	4/4			6/6	
	F	100.0	0/6				1/6	2/5	3/6	98.1
		130.0	0/6		1/6	2/5	1/3	1/2	5/6	
		169.0	0/6			1/6	1/5	2/2	6/6	
		219.0	0/6	1/6	2/5	2/3	1/1		6/6	
39.	M	71.4	0/6						0/6	93.6
		91.8	0/6		2/6			1/6	3/6	
		100.0	0/6			4/6	1/6		5/6	
		130.0	0/6	2/6	3/6	1/6			6/6	
	F	71.4	0/6						0/6	94.7
		91.8	0/6		1/6	1/6			2/6	
		100.0	0/6			1/6	3/6	1/6	5/6	
		130.0	0/6	1/6	2/6	2/6	1/6		6/6	
Cisz- platin	M	4.7	0/6						0/6	7.7
		6.0	0/6						0/6	
		7.8	0/6	1/6	2/5	1/3			4/6	
		10.1	0/6		4/6	2/3			6/6	
		13.0	0/6	1/6	5/5				6/6	
	F	4.7	0/6						0/6	7.7
		6.0	0/6						0/6	
		7.8	0/6	1/6	1/5	1/4	1/3		4/6	
		10.1	0/6		3/6	2/3	1/1		6/6	
		13.0	0/6	1/6	4/5	1/1			6/6	

M: hím

F: nőstény

A 6. táblázat adataiból látható, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek közepes letális dózisa (LD_{50}) a ciszplatinénál nagyobb; és a vegyületek néhány grammos vagy nagyobb dózisban aránylag ártalmatlanok.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű platina(II) komplex vegyületek, a képletben

R_1 és R_2 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy a közbezárt szénatommal összekapcsolódva cikloalkáncsoportot képeznek;

a két X csoport együtt (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkot, ezekben

R_3 hidrogénatom vagy metilcsoport;

R_4 és R_5 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy a szénatommal együtt ciklobutáncsoportot képeznek;

és a 4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán részben a királis centrumok abszolút konfigurációja (4R,5R) vagy (4S,5S). (Elsőbbsége: 1991. 12. 30.)

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben a megfelelő királis központok abszolút konfigurációja (4R,5R). (Elsőbbsége: 1991. 03. 23.)

3. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben R_1 és R_2 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak ciklopentán- vagy ciklohexáncsoportot alkot; mindkettő metil- vagy etilcsoport; vagy R_1 és R_2 egyike etil- vagy izopropilcsoportot és a másik hidrogénatomot jelent. (Elsőbbsége: 1991. 03. 23.)

4. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben R_3 hidrogénatom, amikor a két X csoport együtt (a) általános képletű csoportot képez, vagy amelyekben R_4 és R_5 egyaránt hidrogénatom, amikor a két X csoport (b) általános képletű csoportot alkot. (Elsőbbsége: 1991. 07. 31.)

5. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben a két X csoport (b) általános képletű csoportot alkot, ahol R_4 és R_5 együtt ciklobutáncsoportot képez. (Elsőbbsége: 1991. 03. 23.)

6. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben a két X csoport (a) általános képletű csoportot alkot, ahol R_3 hidrogénatom. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)

7. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben a két X csoport (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkot, ahol R_3 metilcsoport és R_4 és R_5 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport. (Elsőbbsége: 1991. 07. 31.)

8. (Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II) molekulaszerkezetű platina(II) komplex vegyület. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)

9. (Glikoláto-0,0')-{ciklohexánspiro-2'-[(4'R,5'R)-4',5'-bisz(amino-metil)-1',3'-dioxolán]}-platina(II) molekulaszerkezetű platina(II) komplex vegyület. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)

10. (Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II) molekulaszerkezetű platina(II) komplex vegyület. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)

11. (Glikoláto-0-0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II) molekulaszerkezetű platina(II) komplex vegyület. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)

12. (Glikoláto-0-0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-diethyl-1,3-dioxolán]-platina(II) molekulaszerkezetű platina(II) komplex vegyület. (Elsőbbsége: 1991. 11. 11.)

13. (Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolán]-platina(II) molekulaszervezetű platina(II) komplex vegyület. (Elsőbbsége: 1991. 11. 11.)

14. (Glikoláto-0,0')-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolán]-platina(II) molekulaszervezetű platina(II) komplex vegyület. (Elsőbbsége: 1991. 11. 11.)

15. *cisz*-Ciklobután-1,1-dikarboxiláto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolán]-platina(II). (Elsőbbsége: 1991. 03. 23.)

16. *cisz*-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolán]-platina(II). (Elsőbbsége: 1991. 12. 27.)

17. *cisz*-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-2-izopropil-1,3-dioxolán]-platina(II). (Elsőbbsége: 1991. 07. 31.)

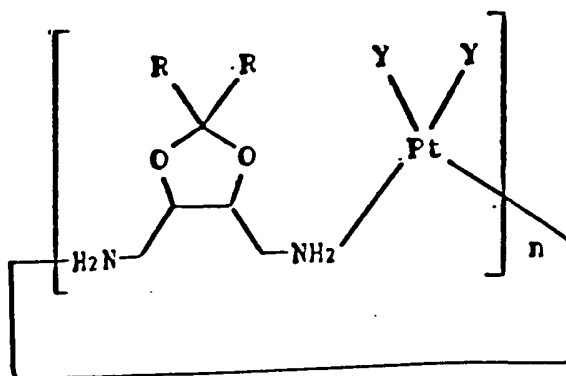
18. *cisz*-Malonáto-[(4R,5R)-4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán-2-spiro-1'-ciklopentán]-platina(II). (Elsőbbsége: 1991. 07. 31.)

19. (X) általános képletű 4,5-bisz(amino-metil)-1,3-dioxolán, a képletben R_1 , R_2 jelentése és az abszolút konfigurációk az 1. igénypontban megadottak, azzal a kivétellel, hogy R_1 és R_2 nem jelenthet egyidejűleg metilcsoportot. (Elsőbbsége: 1991. 03. 23.)

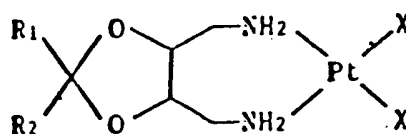
20. (IX) általános képletű 4,5-bisz(azido-metil)-1,3-dioxolán vegyületek, a képletben R_1 , R_2 jelentése és az abszolút konfigurációk az 1. igénypontban megadottak, azzal a kivétellel, hogy R_1 és R_2 nem jelenthet egyidejűleg metilcsoportot. (Elsőbbsége: 1991. 03. 23.)

6 m²
Gwala

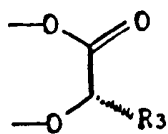
A meghatalmazott
GÓDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi és Védjegy Iroda
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b
Mészáros Enikő
szabadalmi ügyvivő



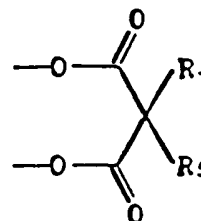
(A)



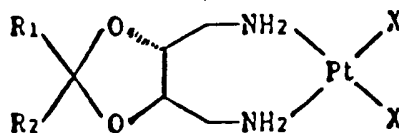
(I)



(a)

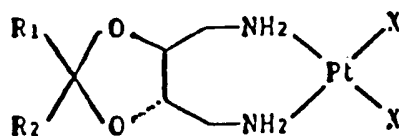


(b)



(4R, 5R)

(I')



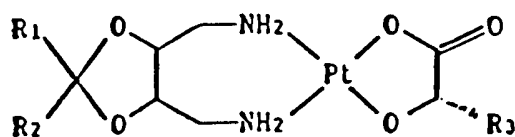
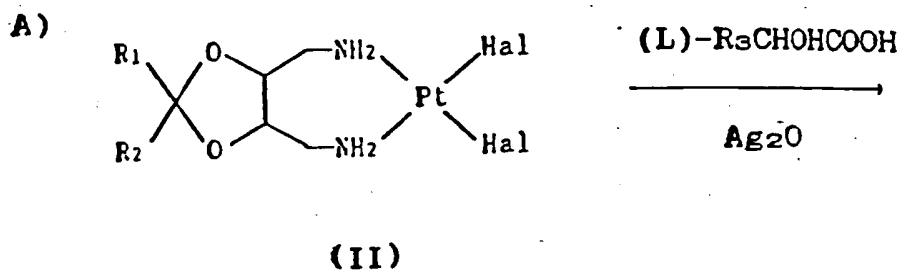
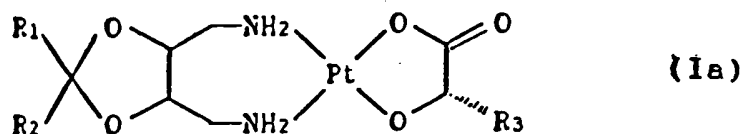
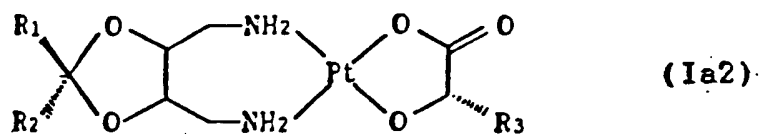
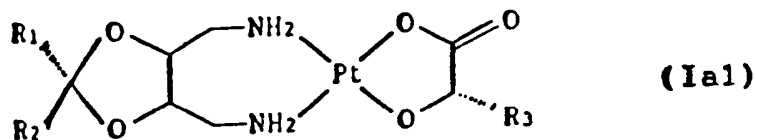
(4S, 5S)

(I'')

02323/95

7087

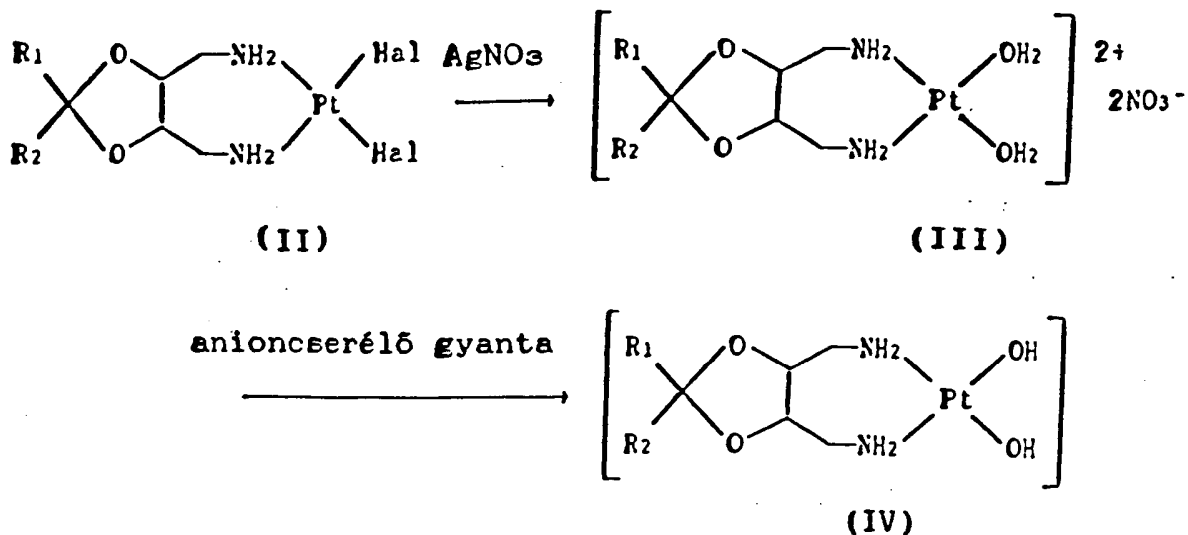
6/2



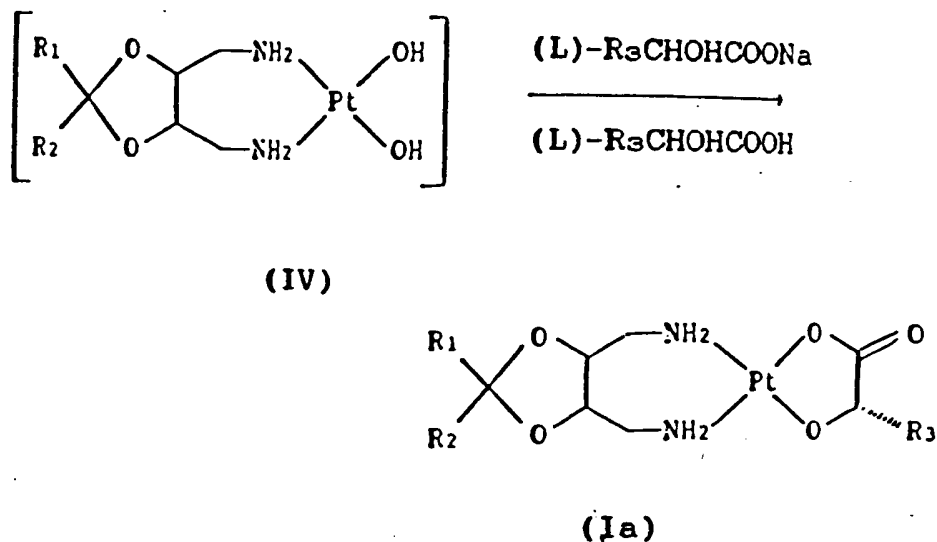
(Ia)

GÖDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi és Védjegy Iroda
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b
Mészáros Enikő
szabadalmi ügyvivő

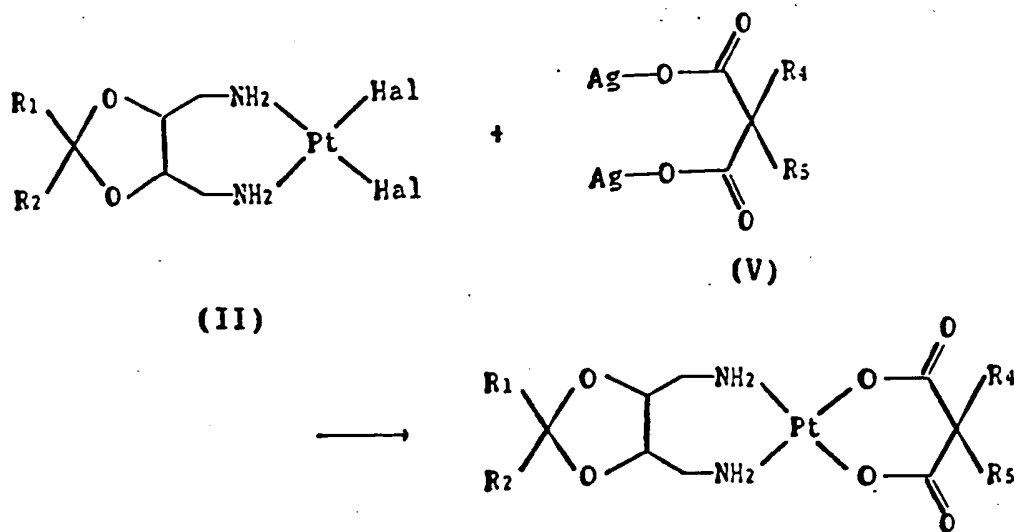
B) 1. lépés



2. lépés

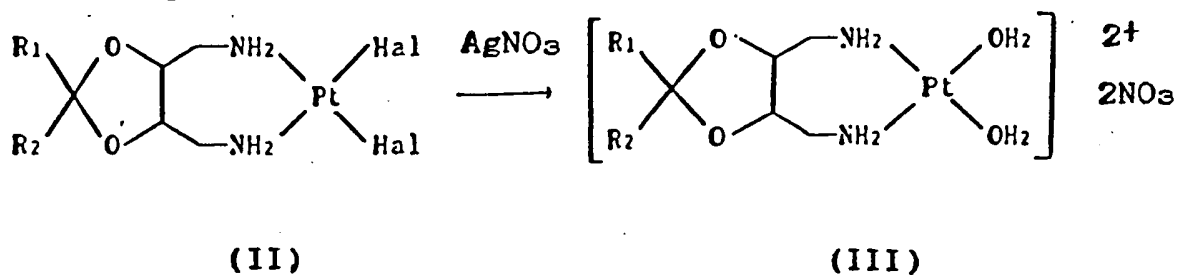


C)

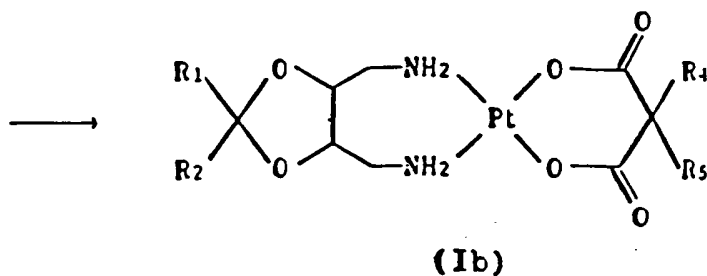
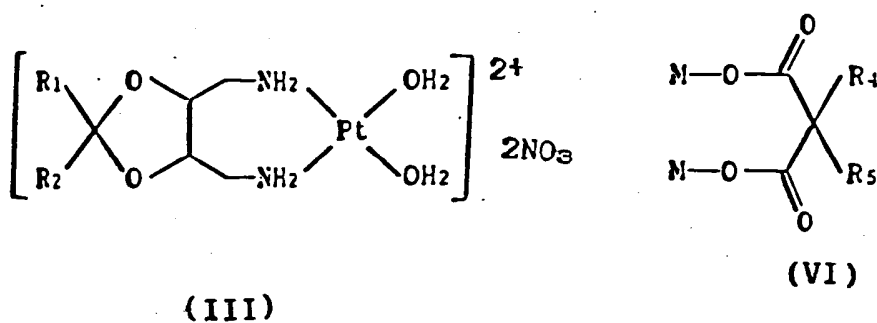


D)

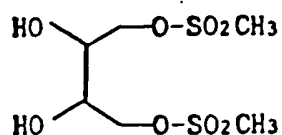
1. lépés



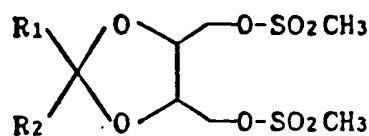
2. lépés



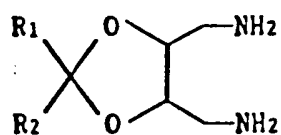
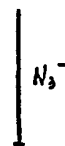
E)



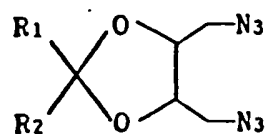
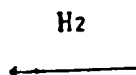
(VII)



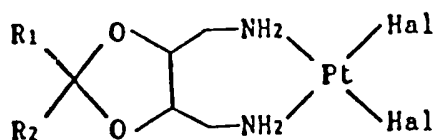
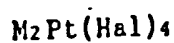
(VIII)



(X)



(IX)



(II)

F)

