

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 671 B

(21) A bejelentés száma: 336/91
(22) A bejelentés napja: 1988. 11. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
87/27157 1987. 11. 19. GB

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 229/34
C 07 B 63/00

(40) A közzététel napja: 1991. 08. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 12. 28. SZKV 92/12

(72) Feltalálók:

Poole, Stephen William, Dartford, Kent (GB)
Stanley, Timothy Paul, Dartford, Kent (GB)
Divall, Geoffrey, Dartford, Kent (GB)
Patcham, Terence William, Dartford, Kent (GB)
Knight, Joseph, Dartford, Kent (GB)

(73) Szabadalmaz:

The Wellcome Foundation Ltd., London (GB)

(54)

Eljárás melfalán tisztítására

(57) KIVONAT

A találmány új eljárás 4-bisz(2-klór-etil)amino-L-fenil-alanin (melfalán) tisztítására, oly módon, hogy a tisztítandó melfalánt 2–4 szénatomos alkanol és sósav elegyében szuszpendálják, a szuszpenziót legfeljebb 5 perc, előnyösen 1–3 perc alatt az alkanol-sósav

elegy forráspontjáig melegítik, majd 0–5 °C hőmérsékletre hűtik, szükség esetén leszűrik és a lehűtött reakcióelegyből a kikristályosodó tiszta melfalán-hidrokloridot elkülönítik.

A találmány tárgya eljárás a 4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-L-fenil-alanin – az alábbiakban (nemzetközi szabad elnevezéssel: melfalán) – tisztítására.

A melfalán jól ismert sejtmembrán, amelyet egy sor neoplazma-betegség, így különösen a myeloma multiplex és a méhrák kezelésére alkalmaznak.

A melfalán előállítására már több eljárás ismeretes; ipari megvalósításra alkalmas eljárásokat például a 3 032 584 és 3 032 585 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetnek (v. ö. még Bergel etc.: J. Chem. Soc. 1954, 2409 és 1955, 1223; Larionov, Lancet 1955, II. 169).

Az ismert eljárások közös hátránya, hogy a közvetlenül kapott nyers termék erősen szennyezett és abból a gyógyszerkönyvi előírásoknak megfelelő tisztaságú termék csak bonyolult és költséges tisztítási műveletekkel, például nagynyomású folyadék-kromatográfiával nyerhető. Többlépéses, bonyolult, a melfalán-hidroklorid vizes oldatából kiinduló tisztítási eljárást ismertet az 57 195 számú román szabadalmi leírás.

Szükség volt tehát egy olyan egyszerű, jó hatásfokú és technológiailag könnyen kivitelezhető eljárás kidolgozására, amellyel az ismert módon előállított, szennyezettsége miatt gyógyszeripari feldolgozásra közvetlenül nem alkalmas melfalán a gyógyszerkönyvi előírásokat kielégítő, vagyis legalább 97 tömeg% tisztaságú terméké alakítható.

Meglepő módon azt találtuk, hogy egyszerű és igen hatásos módon nyerhetünk technikai minőségű melfalánból a gyógyszerkönyvi követelményeket is kielégítő, legalább 97% tisztaságú melfalánt hidroklorid alakjában, rövidszénláncú alkanolokból meghatározott körülmények között végzett átkristályosítás útján, ha oly módon járunk el, hogy a melfalánt 2–4 szénatomos alkanol, előnyösen metanol és sósav elegyében szuszpendáljuk és a kapott szuszpenziót vagy zagyt legfeljebb 5, előnyösen 1–3 perc alatt az alkanol-sósav elegy forráspontjáig melegítjük, majd 0 °C közelébe hűtjük, amikor is a melfalán nagy tisztaságú hidroklorid alakjában kikristályosodik és elkülöníthető a sósavas alkanolos közegből.

A reakcióelegy melegítési szakaszában esetleg reagálatlanul maradó szabad melfalánt célszerű közvetlenül a reakcióelegy lehűtése után, még a hidroklorid kikristályosodásának megkezdődése előtt kiszűrni, mert a reakcióelegyben a reagálatlan melfalán könnyen észtereződik az alkanollal és a keletkező észter szennyezi a tiszta melfalán-hidroklorid terméket.

A tisztítandó melfalán szuszpendálására alkalmazott alkanol-sósav elegyben legalább a tisztítandó melfalánnal ekvimolekuláris, célszerűen ezt meghaladó mennyiségű sósavnak kell jelen lennie. Az alkanolos, előnyösen etanolos sósavoldatban a sósav koncentrációjának ugyan nincsen döntő jelentősége az eljárás kivitelezése szempontjából, a legkedvezőbb oldhatósági viszonyok kialakítása érdekében azonban előnyös, ha a tisztítandó, például technikai minőségű melfalánt 0,3–0,5 mólos etanolos sósavoldatban szuszpendáljuk.

A találmány szerinti eljárás első lépésében a szennyezések minimálisra csökkentése érdekében a melegítést a lehető legrövidebb idő alatt, 5 percen, előnyösen 1–3 percen belül kell elvégezni. Előnyösen folyamatos eljárást alkalmazunk, amelyben a szuszpenziót 10–20 °C-on alakítjuk ki, majd melegített rendszeren, például fűtőkígyón átvezetve melegítjük a szuszpenzió forrási hőmérsékletéig, majd 0–5 °C-ra hűtjük, és az esetleg visszamaradó reagálatlan melfalánt eltávolítása végett leszűrjük és a melfalán-hidrokloridot a szűrletből hagyjuk kikristályosodni.

A találmány szerinti eljárás célszerű kiviteli módját közelebbről az alábbi példa szemlélteti:

Példa

2,0 kg melfalán szuszpenziót elkeverünk 18,0 dm³ 0,36 mólos etanolos sósavoldattal, majd kb. 2 perc alatt fűtött csőkígyón vezetjük át, a kilépő átlátszó oldatot közvetlenül a kimenetnél folyamatosan szűrjük. A szűrletet ezután 0–5 °C-on 18 órát keverjük. A kikristályosodott szilárd anyagot leszűrjük, dietil-éterrel mosuk, és 30–40 °C-on vákuumban szárítjuk. 1586 g melfalán-hidrokloridot kapunk, 71%-os kitermeléssel.

Nagynyomású folyadék-kromatográfiával (HPLC) meghatározott tisztasága: 97,5%.

Elemzés

C₁₃H₁₉O₂N₂Cl₃-ra

számítva:

45,7% C, 5,6% H, 8,2% N, 31,13% Cl

a termékben:

45,82% C, 5,37% H, 8,06% N, 31,08% Cl.

A termék infravörös színepe megfelelt a melfalán-hidroklorid szerkezetének.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 4-[bisz(2-klór-etil)-amino]-L-fenil-alanin (melfalán) tisztítására, *azzal jellemezve*, hogy a tisztítandó melfalánt 2–4 szénatomos alkanol és sósav elegyében szuszpendáljuk, a szuszpenziót legfeljebb 5 perc, előnyösen 1–3 perc alatt az alkanol-sósav elegy forráspontjáig melegítjük, majd 0–5 °C hőmérsékletre hűtjük, szükség esetén leszűrjük és a lehűtött reakcióelegyből a kikristályosodó tiszta melfalán-hidrokloridot elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkanolként etanolt alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alkanol-sósavas szuszpenziót lehűtés után, de még a hidroklorid kikristályosodása előtt leszűrjük.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alkanol-sósav elegyben a tisztítandó melfalánnal legalább ekvimolekuláris, előnyösen azt meghaladó mennyiségű sósavat alkalmazunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tisztítandó melfalánt 0,3–0,5 mólos etanolos sósavoldatban szuszpendáljuk.