

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 382

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 F 15/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999-3458

(22) Přihlášeno: 29.09.1999

(40) Zveřejněno: 16.05.2001
(Věstník č. 05/2001)

(47) Uděleno: 14.10.04

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 15.12.2004
(Věstník č. 12/2004)

(73) Majitel patentu:

PLIVA-LACHEMA A.S., Brno, CZ

(72) Původce:

Žák František ing., Brno, CZ
Poulová Anna Mgr., Ivančice, CZ

(74) Zástupce:

ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy cis-dichloro-(trans-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatého komplexu

(57) Anotace:

Způsob přípravy cis-dichloro-(trans-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatého komplexu působením na 1 mol tetrachloroplatnatého alkalického kovu ve vodném roztoku 0,9 až 1,7 mol trans-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu při alkalickém pH reakční směsi dosaženém zalkalizováním hydroxidem alkalického kovu, načež se pevný produkt oddělí od vodného reakčního prostředí, jehož podstata spočívá v tom, že se alkalické pH reakční směsi udržuje na hodnotě pH z rozmezí 7 až 12 opakovanými přídávky hydroxidu alkalického kovu.

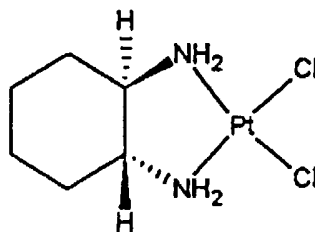
CZ 294382 B6

Způsob přípravy *cis*-dichloro-(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatého komplexu

Oblast techniky

5

Vynález se týká nového způsobu přípravy protinádorově účinného *cis*-dichloro-(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatého komplexu vzorce



10 který je meziproduktem při přípravě protinádorového metalofarmaka oxaliplatina, kterým je (*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)-(oxalato)platnatý komplex.

Dosavadní stav techniky

15 Podle patentového dokumentu US 4 169 846 se *cis*-dichloro-(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatý komplex až dosud připravoval dlouhotrvající reakcí tetrachloroplatnatanu draselného s *trans*-1-1,2-cyklohexandiaminem a následnou rekrystalizací získaného surového produktu z vroucí 0,1 N kyseliny chlorovodíkové. Tento známý způsob však má několik výrazných
20 nedostatků. Jedním z těchto nedostatků je, že výchozí opticky aktivní izomer *trans*-1-1,2-cyklohexandiamin je relativně velmi drahou výchozí surovinou. Další nedostatek spočívá v tom, že rekrystalizace získaného surového produktu vyžaduje veliké objemy zředěné kyseliny chlorovodíkové vzhledem k malé rozpustnosti *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin) platnatého komplexu a dosažené výtěžky tohoto finálního produktu jsou poměrně nízké. Konečně lze uvést, že i druhá výchozí látka, tj. krystalický tetrachloroplatnatan draselný je relativně drahý.

25 V příkladu 2 patentového dokumentu FR 2 558 469 je popsán způsob přípravy dichloro[*trans*(-)-1,2-diaminocyklohexan] platiny reakcí 1,2-diaminocyklohexan-*trans*(-)-monovinanu s K_2PtCl_4 při počátečně nastavené hodnotě pH hydroxidem sodným na hodnotu 12,6. Vedle relativně nízkého výtěžku je hlavním nedostatkem tohoto postupu skutečnost, že se uvedeným způsobem
30 nezíská požadovaný produkt, jehož čistota by odpovídala nárokům kladeným na čistotu meziproductu, z něhož má být následně získáno protinádorové léčivo oxaliplatina.

Cílem vynálezu je najít nový způsob přípravy *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatého komplexu, který by neměl výše uvedené nedostatky.

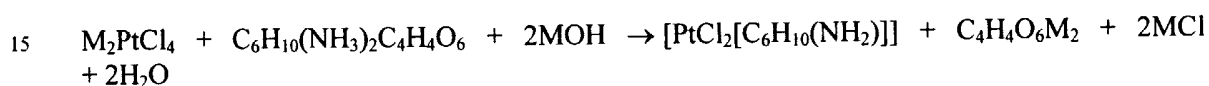
35

Podstata vynálezu

40 Uvedené nedostatky nemá způsob přípravy *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin) platnatého komplexu působením na 1 mol tetrachloroplatnatanu alkalického kovu ve vodném roztoku 0,9 až 1,7 mol *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu při alkalickém pH reakční směsi dosaženém zalkalizováním hydroxidem alkalického kovu, načež se pevný produkt oddělí z vodného reakčního prostředí, jehož podstata spočívá v tom, že se alkalické pH reakční směsi udržuje na hodnotě pH z rozmezí 7 až 12 opakovanými přidávkami hydroxidu alkalického kovu. Pod pojmem opakované přidávky hydroxidu alkalického kovu se zde rozumí i plynulé přidávání hydro-
45

xidu alkalického kovu do reakční směsi. Výhodně se při způsobu podle vynálezu na 1 mol tetrachloroplatnatanu alkalického kovu působí 1,1 až 1,3 mol *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu. Výhodně se alkalita reakční směsi udržuje opakovanými přídávky hydroxidu alkalického kovu v průběhu reakce z rozmezí hodnot pH 8 až 11. Výhodně se vodná suspenze *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu nejprve zalkalizuje hydroxidem alkalického kovu na hodnotu pH vyšší než 8 a získaný roztok se před smísením s vodným roztokem tetrachloroplatnatanu alkalického kovu oddělí od přítomných nerozpustných nečistot. Výhodně se jako vodný roztok tetrachloroplatnatanu alkalického kovu použije surový vodný roztok tetrachloroplatnatanu draselného, získaný redukcí vodného roztoku tetrachloroplatičitanu draselného dichloridem hydrazinia, oddělením nerozpustného podílu a neutralizací volné kyseliny chlorovodíkové v získaném vodném roztoku hydroxidem alkalického kovu.

Způsob podle vynálezu probíhá podle následujícího reakčního schéma:



ve které obecný symbol M znamená alkalický kov. Reakční teplota není kritickým parametrem způsobu podle vynálezu. Získaný *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatý komplex se z reakční směsi oddělí obvyklými separačními postupy, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou nebo/a vodou nebo/a organickým rozpouštědlem mísitelným s vodou, výhodně níže vroucím alkoholem, a případně i etherem, a následně vysuší. Opticky aktivní *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinan se předem připraví reakcí *trans*-1,2-cyklohexandiaminu s kyselinou L(+)-vinnou, přičemž tento produkt není třeba převádět náročným způsobem, velmi citlivým na přítomnost i stopových množství vzduchu, na *trans*-1-1,2-cyklohexandiamin (rozklad, extrakce uvolněného diaminu organickým rozpouštědlem a jeho oddestilování a vakuová destilace *trans*-1-1,2-cyklohexandiaminu).

Při použití malého přebytku *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu se dosáhne prakticky teoretického využití tetrachloroplatnatanu alkalického kovu, který představuje nejdražší složku systému, přičemž případné ztráty jsou dány pouze ztrátami manipulačními.

Výhodou způsobu přípravy *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin) komplexu podle vynálezu je i možnost kontinuálního udržování alkality reakční směsi přidáváním hydroxidu alkalického kovu na přibližně konstantní hodnotě pH, výhodně z rozmezí pH 8 až 11. Tím se omezí tvorba reakčních zplodin a vedlejších produktů. Ukončení reakce je indikováno tím, že pH reakčního systému bez přídávky hydroxidu alkalického kovu již neklesá a zůstává konstantní.

Použitý *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinan může být před vlastní reakcí s tetrachloroplatnatnem alkalického kovu zbaven přítomných nerozpustných nečistot tak, že se jeho vodná suspenze zalkalizuje hydroxidem alkalického kovu na hodnotu pH vyšší než 8 a získaný roztok se po oddělení nečistot uvede do reakce.

Další výhoda způsobu přípravy *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatého komplexu podle vynálezu spočívá v možnosti použití surového roztoku tetrachloroplatnatanu draselného, získaného redukcí hexachloroplatičitanu draselného dichloridem hydrazinia, oddělením nerozpustného podílu a neutralizací volné kyseliny chlorovodíkové hydroxidem alkalického kovu, jako roztoku tetrachloroplatnatanu alkalického kovu. Takto odpadá nutnost přípravy krystalického chloroplatnatanu draselného, která představuje zahušťování velkých objemů roztoku tetrachloroplatnatanu draselného obsahujícího větší množství volné kyseliny chlorovodíkové a srážení produktu pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové, což je pracné a z hlediska exhalací rizikové.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků. V rámci těchto příkladů byly jednotlivé operace prováděny, pokud to bylo nutné a možné, s omezenou přítomností vzduchu a používá voda byla předběžně probublána dusíkem.

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad 1

1084,6 g meziprojektu z výroby *cis*-diammin-dichloroplatnatého komplexu, tvořeného vodným roztokem s obsahem 100,0 g tetrachloroplatnatanu draselného, bylo ponecháno stát po dobu tří dnů při teplotě 5 °C, načež byl odfiltrován vyloučený podíl nezreagovaného hexachloroplatičitanu draselného. Silně kyselý filtrát byl předložen do 2 l baňky opatřené míchadlem, kombinovanou pH elektrodou, přívodem dusíku a reakčních složek, a neutralizován vodným roztokem hydroxidu draselného (asi 2 M KOH) na hodnotu pH = 5,7. K takto upravenému roztoku tetrachloroplatnatanu draselného byl přidán přefiltrovaný roztok, připravený suspendováním 73,5 g předem připraveného *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu v 600 ml vody a alkalizací na hodnotu pH = 8,3 roztokem hydroxidu draselného uvedené koncentrace. Dále bylo pH reakční směsi udržováno přidáváním roztoku hydroxidu draselného (asi 2 M KOH) pomocí peristaltického čerpadla na hodnotě pH 9,5 až 10,0. Po 10 h míchání, kdy již bylo pH konstantní, se vytvořený *cis*-dichloro(*trans*-1,2-cyklohexandiamin) platnatý komplex odfiltroval, promyl demineralizovanou vodou, ethanolem a etherem a vysušil ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti. Výtěžek činil 89,0 g *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin) platnatého komplexu, tj. 97,3 % teoretického výtěžku, vztaženo na obsah tetrachloroplatnatanu draselného ve vstupní surovině.

30

Příklad 2

47,6 g předem připraveného *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu bylo suspendováno ve 400 ml vody a pH získané suspenze bylo upraveno vodným roztokem hydroxidu draselného (asi 2 M KOH) na hodnotu 8,15. Získaný roztok byl přefiltrován a předložen společně s 65,0 g krystalického tetrachloroplatnatanu draselného do 1 l baňky opatřené míchadlem, kombinovanou pH elektrodou, přívodem dusíku a roztoku hydroxidu draselného, pH reakčního systému bylo udržováno po dobu 7 hodin na hodnotě asi 10 přidávkou hydroxidu draselného výše uvedené koncentrace. Vytvořený *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatý komplex byl odfiltrován, promyt vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (0,3 M HCl), ethanolem a etherem a vysušen ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti. Výtěžek činil 58,1 g *cis*-dichloro(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatého komplexu, tj. 97,6 % teoretického výtěžku, vztaženo na vstupní tetrachloroplatnatan draselný.

45

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy *cis*-dichloro-(*trans*-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatého komplexu působením na 1 mol tetrachloroplatnatého alkalického kovu ve vodném roztoku 0,9 až 1,7 mol *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu při alkalickém pH reakční směsi dosaženém zalkalizováním hydroxidem alkalického kovu, načež se pevný produkt oddělí od vodného reakčního prostředí, **v y z n a ě n ý t í m**, že se alkalické pH reakční směsi udržuje na hodnotě pH z rozmezí 7 až 12 opakovanými přidavky hydroxidu alkalického kovu.
- 10 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se na 1 mol tetrachloroplatnatanu alkalického kovu působí 1,1 až 1,3 mol *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu.
- 15 3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se alkalita reakční směsi udržuje v průběhu reakce opakovanými přidavky hydroxidu alkalického kovu z rozmezí hodnot pH 8 až 11.
- 20 4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se vodná suspenze *trans*-1-1,2-cyklohexandiamoniumvinanu nejprve zalkalizuje hydroxidem alkalického kovu na hodnotu vyšší než 8 a získaný roztok se před smísením s vodným roztokem tetrachloroplatnatanu alkalického kovu oddělí od přítomných nerozpustných nečistot.
- 25 5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se jako vodný roztok tetrachloroplatnatanu alkalického kovu použije surový vodný roztok tetrachloroplatnatanu draselného, získaný redukcí vodného roztoku hexachloroplatičitanu draselného dichloridem hydrazinia, oddělením nerozpustného podílu a neutralizací volné kyseliny chlorovodíkové v získaném vodném roztoku hydroxidem alkalického kovu.

30

Konec dokumentu
