

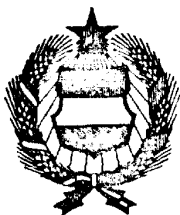
(19) Országkód:

HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198731 B



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1988.03.04.

(21) (1066/88)

(30) Bejelentés elsőbbsége: 52823/87 1987.03.06. JP

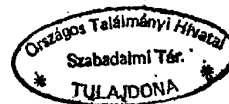
(40) Közzététel napja: 1989.01.30.

(51) Int Cl⁴

C 07 F 15/00

A 61 K 31/295

(45) Megjelent: 1990.04.07.



(72) Feltalálók:

Tsuji-hara Kenji, Urawa-shi, Saitama-ken,
Ohtsuki Osamu, Nagaokakyo-shi, Kyoto-fu,
Nakatani Tadashi, Takatsuki-shi, Osaka-fu
Arai Yoshihisa, Funabashi-shi, Chiba-ken, JP

(73) Szabadalmaz:

Tanabe Seiyaku Co. Ltd., Osaka, JP

(54) Eljárás hatóanyagként szerves platina komplexet tartalmazó gyógyszerkészítmények és a hatóanyagok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű szerves, transz izomer platina komplex előállítására – a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkoxi)-, 1–4 szénatomos alkanoil-, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonil-, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonil-, morfolino-karbonil-, tetrahydro-piránil-oxi-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített 1–5 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkenilcsoport, 1–4 szénatomos alkinilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport, 1–4 szénatomos alkanoilcsoport, aminocsoport, pirrolidonilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-1–4 szénatomos

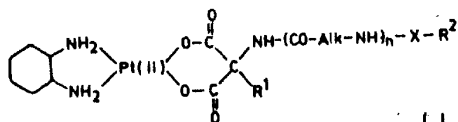
alkilén-karbonil-, 1–4 szénatomos alkanoil-, tetrahydrofuril-karbonil-csoporttal helyettesített pirrolidinilcsoport, vagy furil- vagy tetrahydrofurilcsoport,

Alk jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése karbonilcsoport vagy szulfonilcsoport,

n értéke 1 vagy 2.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy egy (II) általános képletű (1,2-diamino-ciklohexán)-platinát – a képletben X¹ és X² jelentése reakcióképes csoport – egy (III) általános képletű 2-(helyettesített amino)-malonsavval – a képletben R¹, R², Alk, X és n jelentése a fentiekben megadott – vagy ennek sójával reagáltatják.



(I)

A leírás terjedelme: 10 oldal, 3 dbra

HU 198731 B

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű szerves platina komplex előállítására – a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkoxi)-, 1–4 szénatomos alkanol-, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonil-, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonil-, morfolino-karbonil-, tetrahydro-piranyl-oxi-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített 1–5 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkenilcsoport, 1–4 szénatomos alkinilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxilcsoport, 1–4 szénatomos alkanolcsoport, aminocsoport, pirrolidonilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-1–4 szénatomos alkilén-karbonil-, 1–4 szénatomos alkanol-, tetrahydrofuril-karbonil-csoporttal helyettesített pirrolidinilcsoport, vagy furil- vagy tetrahydrofurilcsoport,

Alk jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése karbonilcsoport vagy szulfonilcsoport,

n értéke 1 vagy 2.

A találmány szerinti eljárással előállított szerves platina komplexek kiváló anti-tumor hatású vegyületek.

Mióta felismerték, hogy a cisz-platina (vegyi neve: cisz-diklór-diamino-platina /II/) anti-tumor hatású (Nature 222. kötet, 385. old. /1969/) számos platina komplexet állítottak elő, amelyekben ligandumként különböző diamint alkalmaztak és vizsgálták ezeknek a vegyületeknek az anti-tumor hatását.

Ismert, hogy ezek a platina komplexek gyermekekre és a hallószervekre toxikus hatásúak (Cancer and Chemotherapy, 3. kötet, 133. old. /1981/). Ezenkívül az ismert szerves platina komplexek vízben kevésbé oldódnak, így alig alkalmazhatók orális vagy parenterális gyógyszerkészítmények előállítására, továbbá in vivo módon nem könnyen juttathatók a szervekbe (Science, 1982. kötet, 774. oldal /1976/).

Ezért kívánatos volt olyan új platina szerves komplexek előállítása, amelyek kiváló anti-tumor hatásúak és amelyek kevésbé toxikusak és jó a vízoldhatóságuk.

A találmány tárgya eljárás különböző tumoros megbetegedésekkel szemben kiváló antitumor hatású és jó vízoldhatóságú szerves platina komplex előállítására. A találmány tárgya továbbá egy eljárás hatóanyagként ezeket a szerves platina komplex vegyületeket tartalmazó anti-tumor hatású gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított szerves platina komplex kiváló antitumor hatású szer különböző tumoros megbetegedések esetén alkalmazhatók, így szarkóma 180, Ehrlich carcinoma, leukémia L1210, P388, Yoshida szarkóma, és ascites hepatoma és hasonló betegségek ellen. Ezért alkalmazható melegvérű állatok (beleértve az embert) túlélésének meghosszabbítására és/vagy az említett állatok tumoros sejt növekedésének csökkentésére.

A találmány szerinti eljárással kapott szerves platina komplex előnye például, hogy gyermekekre kevésbé toxikus és észrevehetően jobb a vízoldhatósága, mint az ismert szerves platina komplexeknek. Így például, ha [2-N-(N-formilglicil)-amino/-malonát] (transz-1,2-diamino-ciklohexán)-platinát (II), egereknek L 1210 tumoránál 100%-os túlélést biztosító dózisban adagolunk, akkor nem tapasztalunk semmilyen hatást a veseműködésre, tekintettel a kreatininre és a vér karbamid-nitrogénjére, valamint az említett platina komplex vízoldhatósága hússzorosa a cisz-platinánál tapasztaltaknak.

A találmány szerint kapott szerves platina komplex vegyületekre azokat nevezzük meg példaként, amelyek (I) általános képletében R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R² jelentése

(i) hidrogénatom,

(ii) 1–5 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy két szubsztituenszt tartalmaz, így például hidroxilcsoportot, 1–4 szénatomos alkoxilcsoportot, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonil-csoportot, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonil-csoportot, 1–4 szénatomos alkanolcsoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil-oxi-csoportot, halogénatomot, morfolino-karbonil-csoportot és tetrahydropiranyl-oxi-csoportot,

(iii) 2–5 szénatomos alkenilcsoport,

(iv) 2–5 szénatomos alkinilcsoport,

(v) 1–4 szénatomos alkoxilcsoport,

(vi) 1–4 szénatomos alkanolcsoport,

(vii) aminocsoport,

(viii) pirrolidonilcsoport, 1–4 szénatomos alkanolcsoporttal, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkanol)-csoporttal vagy tetrahydro-furil-karbamid-csoporttal helyettesített pirrolidinil-csoport, vagy

(ix) furilcsoport, tetrahydrofurilcsoport;

X jelentése karbonilcsoport vagy szulfonilcsoport, és

n értéke 1 vagy 2.

Előnyösek azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében

R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi- 1–5 szénatomos alkilcsoport, (1–4 szénatomos alkil-szulfonil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, halogén-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, aminocsoport vagy pirrolidonil-csoport,

Alk jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport,

X jelentése karbonilcsoport vagy szulfonilcsoport,

n értéke 1 vagy 2.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése hidrogénatom vagy klór-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

Alk jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése karbonilcsoport,

n értéke 1 vagy 2.

Az (I) általános képletű szerves platina komplexekben az 1,2-diamino-ciklohexán ligandum az 1- és a 2-helyzetben aszimmetriás szénatomokat tartalmaz, és így ezeknek három izomerjük van (így transz-l, transz-d, és cisz-izomer) (mezofor-ma). A találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű szerves platina komplexek közé tartoznak azok a komplexek, amelyekben a ligandumok izomerek, előnyösen transz-izomerek, különösen előnyösen transz-l.

Ezenkívül a találmány szerinti eljárással kapott szerves platina komplexben egy másik ligandum, a 2-(helyettesített amino) malonát ionnal is van egy aszimmetriás szénatomja a 2-helyzetben és így ezek két optikai izomert jelentenek, továbbá az Alk és/vagy az R^2 csoportokban és a szulfonilcsoportokban lévő aszimmetriás szénatomok miatt egy másik optikai izomer is lehetséges.

A találmány szerinti eljárással úgy állítjuk elő a (I) általános képletű szerves platina komplexeket – a képletben R^1 , R^2 , Alk, X és n jelentése a már megadott – hogy egy (II) általános képletű 1,2-diamino-ciklohexán platina komplexet – a képletben X^1 és X^2 jelentése egy reakcióképes csoport – egy (III) általános képletű 2-(helyettesített amino)-malonsavval – a képletben R^1 , R^2 , Alk, X és n jelentése a már megadott – vagy ennek egy sójával reagáltatjuk.

Az 1,2-diamino-ciklohexán platina komplex magába foglalja azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben X^1 és X^2 jelentése külön-külön például nitrát-, hidroxocsoport, halogénocsoport (így kloro-, fluoro-, bromo-, jodo-csoport) vagy együttesen szulfátocsoportot alkotnak.

A (II) általános képletű 1,2-diamino-ciklohexán-platina komplex és a (III) általános képletű 2-(helyettesített amino) malonsav vagy ennek sója között zajló reakciót vízben vagy vizes szerves oldószerben folytatjuk le (így vizes alkanolban, vizes acetonban). Így például ha egy (II) általános képletű 1,2-diamino-ciklohexán-platina komplexet – a képletben X^1 és X^2 jelentése külön-külön nitrátocsoport vagy együttesen szulfátocsoportot jelentenek – akkor előnyösen egy (III) általános képletű 2-(helyettesített amino) malonsav alkálifémsójjával, így nátrium- vagy kálium sójával reagáltatjuk. Ha a (II) általános képletű platina komplexben X^1 és X^2 jelentése külön-külön hidroxocsoport, akkor előnyösen egy (III) általános képletű szabad 2-(helyettesített amino)-malonsavval reagáltatjuk. Ezeket a reakciókat előnyösen 20–40 °C hőmérsékleten végezzük. Abban az esetben, ha a (II) általános képletű 1,2-diamino-ciklohexán platina komplex képletében X^1 és X^2 jelentése halogénocsoport, akkor előnyösen a reakciót szobahőmérsékleten, fénykizárás közben a (III) általános képletű 2-(helyettesített amino)-malonsav ezüst sójával folytatjuk le.

Az eljárásban alkalmazott (III) általános képletű kiindulási anyag új vegyület, amelyet úgy állítunk elő, hogy például egy (IV) általános képletű amint – a képletben

R^1 és Alk jelentése a már megadott,

R^3 és R^4 jelentése azonos vagy eltérő és jelentik a hidrogénatomot vagy egy észtercsoportot,

h jelentése egész szám, de nagyobb, mint n, vagyis 0, 1 vagy 2 – vagy ennek egy sóját egy (V) általános képletű savval – a képletben X, R^2 , Alk, n és h jelentése a már megadott – dehidratálószer jelenlétében vagy alternatívként egy (IV) általános képletű amint egy (V) általános képletű sav reakcióképes származékával (így savkloriddal) savmegkötőszer jelenlétében reagáltatunk és az így kapott (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , X, R^3 , R^4 , Alk és n jelentése a már megadott – és ha R^3 és/vagy R^4 jelentése észtercsoport (így kis szénatomszámú alkilcsoport) ismert módon hidrolizáljuk.

Azt a kiindulási vegyületet, amelynek (III) általános képletében R^2 jelentése aminocsoport és X jelentése karbonilcsoport, úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű amint izocianáttal reagáltatunk, és azt a (III) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 jelentése tetrahidropiránil-oxi-csoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport, úgy állítjuk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben R^2 jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport – dihidropiránáll sav jelenlétében reagáltatjuk, majd adott esetben a terméket hidrolizáljuk.

Azt a (III) általános képletű vegyületet, amelynek képletében

R^2 jelentése kis szénatomszámú alkil-szulfonil- vagy kis szénatomszámú alkil-szulfonil-csoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkil-csoport és

X jelentése karbonilcsoport – úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű amint egy kis szénatomszámú alkil-szulfenil-csoporttal helyettesített kis szénatomszámú zsírsavval reagáltatjuk, majd a reakcióterméket oxidáljuk. Azt a (III) általános képletű vegyületet, amelynek képletében

R^1 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, úgy állítjuk elő, hogy az R^1 jelentésében hidrogénatomot tartalmazó (III) általános képletű kiindulási vegyületben a 2-helyzetbe a malonészter szintézis hagyományos módszerének megfelelően kis szénatomszámú alkilcsoportot juttatunk, és ha szükséges, a terméket hidrolizáljuk.

Az ily módon előállított (III) általános képletű kiindulási vegyületet vagy ennek sóját izolálás nélkül alkalmazhatjuk a (II) általános képletű 1,2-diamino-ciklohexán platina komplexszel zajló reakcióban.

Az (I) általános képletű találmány szerinti eljárással előállított szerves platina komplex kiváló anti-tumor hatású vegyület és alkalmazható különböző tumoros megbetegedések kezelésére, így prosztata tumor, orchis tumor, petefészek tumor, rosszindulatú nyirokcsomó-daganat, leukémia, mellrák és egyéb betegségek kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű szerves platina komplex jól oldódik vízben és így orális vagy parenterális úton előnyösen parenterálisan adagolható. Ezek az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók

parenterális vagy orális adagolású gyógyszerkészítmények előállítására. A gyógyszerkészítmények lehetnek szilárd készítmények, így tableták, kapszulák és folyékony készítmények, így oldatok, szuszpenziók, emulziók. Ha az (I) általános képletű szerves platina komplexet parenterálisan adagoljuk, akkor ez történhet injekciószerűen vagy kúp formájában, előnyösen injekciószerűen. A gyógyszerkészítményeket hagyományos módon állítjuk elő, gyógyászati el fogadható vízfő és higítószerrel történő keveréssel. Megfelelő gyógyászati el fogadható vízfő- vagy higító anyagok például a zselatin, a laktóz, a glükóz, a nátrium-klorid, a keményítő, a magnézium-sztearát, a hintőpor, a növényi olajok. Injekcióhoz izotóniás oldatok alkalmazhatók, amelyeket úgy állítunk elő, hogy a (I) általános képletű vegyületet izotóniás szerrel, így mannitollal, nátrium-kloriddal, glükózzal, szorbittal, glicerollal, xilitollal, fruktózzal, maltózzal, mannózzal keverjük. A gyógyszerkészítményeket sterilizálhatjuk és/vagy tartalmazhatnak tartósítószerrel vagy stabilizálószerrel. Az (I) általános képletű szerves platina komplex dózisát az adagolási módnak, a beteg korának, tömegének és állapotának, a betegség súlyosságának megfelelően változtathatjuk. Rendszerint azonban a dózis 20–10,000 mg/m², előnyösen 40–300 mg/m².

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

(1) 0,68 g Dietil-2-[(N-(klór-acetil)-glicil)-amino]-malonátot adunk 4,7 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldathoz és az elegyet szobahőmérsékleten 10 órán keresztül reagáltatjuk, majd a reakcióelegyet betöményítjük. A maradékot metanolal mossuk és így 0,65 g dinátrium-[(N-(klór-acetil)-glicil)-amino]-malonátot kapunk. IR_{max} Nujol (cm⁻¹): 3310 (széles), 1620 (széles).

5

10

15

20

25

30

35

40

(2) 0,87 g dinitráto(transz-l-1,2-diamino-ciklohexán)-platinát feloldunk 30 ml vízben és hozzáadunk 0,65 g (1) terméknek 5 ml vizes oldatát, majd az elegyet szobahőmérsékleten öt órán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük és lehűtjük. A csapadékot szűrjük, hideg vízzel és etanollal mossuk, majd megszárítjuk és így 0,81 g halványsárga port kapunk, amely [2-[(N-(klór-acetil)-glicil)-amino]-malonát](transz-l-1,2-diamino-ciklohexán)-platinát (II). Op.: > 250 °C. IR_{max} Nujol (cm⁻¹): 3280, 3210, 3070, 1690, 1640.

2. példa

0,87 g dinitráto(transz-l-1,2-diamino-ciklohexán)-platinát (II) feloldunk 30 ml vízben és hozzáadunk 0,60 g az I-(1) példa alapján a megfelelő dietil-észterből előállított dinátrium-2-[(N-acetil-glicil)-amino]-malonát 5 ml vizes oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten öt órán keresztül állni hagyjuk.

A reakcióelegyet nagypórusú HP–20 gyantán megkötjük (a gyanta gyártója Mitsubishi Chemical Industries Limited). A gyantát vízzel mossuk, majd a terméket metanol/víz 1:1 arányú elegyével eluáljuk és az eluátumot csökkentett nyomáson betöményítjük, majd a maradékhoz adunk etanol/acetont 1:1 arányú elegyét. A csapadékot leszűrjük és szárítjuk. Így módon 0,70 g [2-[(N-(acetil-glicil)-amino)-malonát](transz-l-1,2-diamino-ciklohexán)-platinát kapunk. A termék halványsárga por. Op.: 257 °C (bomlik). IR_{max} Nujol (cm⁻¹): 3300, 3220, 3070, 1680, 1640.

3–30. példa

Az 1. vagy a 2. példákban leírtak alapján a megfelelő kiindulási vegyületekből az 1. táblázatban közölt vegyületeket állíthatjuk elő.

1. táblázat

(3–28. és 30. példákban: n = 1, és a 29. példában n = 2, 3–27., 29. és 30. példákban X = CO, és a 28. példában X = SO₂, továbbá a 3–29. példákban R¹ = H, a 30. példában R¹ = CH₃)

Példa száma	a (I) ^x komplex R ²	Op.	Fizikai állandó	IR _{max} Nujol (cm ⁻¹)
3.	-H	Halványsárga por, op.: > 250 °C		3300, 320, 3070, 1690, 1640
4.	-CH ₂ CH ₃	fehér por, op.: 240–245 °C (bomlik)		3300, 3220, 3080, 1680, 1640
5.	-CH = CH ₂	halványsárga por, op.: > 250 °C		3460, 3260, 3100, 1670, 1640, 1610
6.	-CH ₂ OH	fehér por, op.: > 250 °C		3370, 3330, 3220, 3080, 1690, 1640

1. táblázat
(folytatás)

Példa száma	a (I) ^x komplex R ²	Fizikai állandó	
		Op.	IR _ν ^{Nujol} _{max} (cm ⁻¹)
7.	-CH ₂ OCH ₃	fehér por, op.: 230 °C (bomlik)	3570, 3290, 3210, 3110, 3050, 1680, 1650, 1630
8.	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	fehér por op.: 225 – 230 °C	3380, 3320, 3220, 3060, 1680, 1650
9.	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ . OCH ₃	fehér por op.: 200 °C (bomlik)	3300, 3220, 3080, 1690, 1640, 1101
10.	-OCH ₂ CH ₃	fehér por, op.: > 250 °C	3300, 3220, 3080, 1720, 1690, 1640
11.	-C≡CH	halványsárga por, op.: > 250 °C	3220, 3080, 2100, 1680, 1640
12.	-CH ₂ COCH ₃	halványsárga por, op.: > 250 °C	3300, 3220, 3070, 1710, 1680, 1640
13.	-NH ₂	fehér por, op.: > 250 °C	3350, 3220, 3080, 1680, 1640
14.	-CH ₂ SOCH ₃ op.: > 250 °C	fehér por, 1650, 1030	3400, 3220, 3080,
15.	-CH ₂ SO ₂ CH ₃	fehér por, op.: > 250 °C	3370, 3270, 3210, 3130, 1690, 1670, 1640
16.	tetrahidro-2-furil	fehér por, op.: 235 °C (bomlik)	3440, 3300, 3220, 3070, 1680, 1640
17.	2-pirrolidon-4-il(l)	fehér por, op.: > 250 °C	3400, 3300, 3220, 3080, 1680, 1660, 1640
18.	-COCH ₃	fehér por, op.: > 250 °C	3400, 3230, 3120, 1640
19.	a) képletű csoport	fehér por, op.: 215 °C (bomlik)	3420, 3220, 3100, 1650
20.	b) képletű csoport	fehér por, op.: 235 °C (bomlik)	3420, 3230, 3110, 1650
21.	2-furil	fehér por, op.: > 250 °C	3300, 3220, 3070, 1680, 1640
22.	-C(OH)(CH ₃) ₂	fehér por, op.: 249 – 251 °C (bomlik)	3400, 3200, 3120, 1650, 1620

1. táblázat
(folytatás)

Példa száma	a (I) ^x komplex R ²	Op.	Fizikai állandó	IR _{ν_{max}} ^{Nujol} (cm ⁻¹)
23.	--CH(OH)CH ₃ (l)	halványsárga por, op.: 244 – 245 °C (bomlik)		3280, 3210, 3070, 1680, 1640
24.	-CH(OCH ₃) ₂	fehér por, op.: 230 °C (bomlik)		3300, 3260, 3210, 3060, 1680, 1640
25.	-CH(OH)CH ₂ CH ₃	fehér por, op.: 235 – 236 °C (bomlik)		3300, 3210, 3060, 1680, 1640
26.	c) képletű csoport	fehér por, op.: 240 °C (bomlik)		3310, 3220, 3070, 1690, 1640
27.	d) képletű csoport	fehér por, op.: 230 °C (bomlik)		3400, 3200, 3100, 1640
28.	-CH ₃	fehér por, op.: 240 – 245 °C (bomlik)		3400, 3220, 3080, 1680, 1640, 1320, 1150
29.	-CH ₂ Cl	fehér por, op.: > 250 °C		3400, 3220, 3100, 1650, 1550
30.	-H	fehér por, op.: 249 – 251 °C (bomlik)		3400, 3220, 3100, 1650, 1590

x (l) és (dl) sztereoizomereket jelentenek.

40

lelő kiindulási anyagokból a következő, 2. táblázatban felsorolt vegyületeket állíthatjuk elő.

31 – 34. példa

Az 1. vagy a 2. példa szerinti módon a megfe

2. táblázat
(I – α) általános képletű vegyületek (transz-l)

Példa száma	a (I) ^x komplex Alk	R ²	Op.	Fizikai állandó	IR _{ν_{max}} ^{Nujol} (cm ⁻¹)
31.	-CH(CH ₃)- (dl)	-CH ₃	halványsárga por, op.: > 250 °C		3310, 3230, 3090, 1700, 1650
32.	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ OCH ₃	halványsárga por, op.: 220 – 222 °C (bomlik)		3280, 3220, 3070, 1690, 1640
33.	-CH ₂ CH ₂ -	tetrahidro- -2-furil	fehér por, op.: 225 °C (bomlik)		3420, 3300, 3220, 3080, 1690, 1640
34.	-CH ₂ CH ₂ -	(e) képletű csoport	fehér por op.: 221 – 223 °C (bomlik)		3300, 3220, 3080, 1690, 1640

Referencia példák**1. példa**

Tetrahydrofuranba szuszpendált 4,2 g dietil-2-amino-malonát-hidrokloridhoz adunk 2,1 g trietil-amint és 3,0 g N-(klór-acetil)-glicint, majd az elegyet 0–5 °C hőmérsékletre lehűtjük. Az elegyhez adunk 4,3 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet és ugyanezen a hőmérsékleten két órán keresztül keverjük, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyből leszűrjük az oldhatatlan részeket, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékhoz etil-acetátot adunk és az oldhatatlan anyagokat leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük és a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk, így 5,1 g dietil-2-[(N-(klór-acetil)-glicil)-amino]-malonátot kapunk. Op.: 104,4–105 °C.

2. példa

50 ml dimetil-formamidban feloldunk 4,2 g dietil-2-amino-malonát hidrokloridot, 2,3 g formil-glicint és 2,7 g 1-hidroxi-benzotriazol. Az oldathoz adunk 0–5 °C hőmérsékleten 4,33 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet és 2,12 g trietil-amint. Az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten két órán keresztül keverjük, majd a keverést szobahőmérsékleten két órán keresztül keverjük, majd a keverést szobahőmérsékleten még 15 óráig folytatjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékhoz etil-acetátot adunk, és az oldhatatlan anyagokat szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet mossuk, szárítjuk és az oldószerrel elpárologtatjuk. A maradékot szilikagéllel töltött kolonnán kromatográfiásan tisztítjuk (oldószer: kloroform/etil-acetát 1:5 arányú elegye) és így 4,1 g dietil-2-[N-formil-glicil)-amino]-malonátot kapunk. A termék olvadáspontja 95–96 °C.

5

10

15

20

25

30

35

40

4. táblázat

(VI) általános képletű vegyület (R^3 és R^4 külön-külön jelentik az etilcsoportot és X jelentése CO)

Referencia példa száma	Alk	A (VI) általános képletben n	R^2	Op. (°C)
16.	-CH(CH ₃)	1	-CH ₃	137–138
17.	-CH ₂ CH ₂	1	-CH ₂ OCH ₃	87–90
18.	-CH ₂ -	2	-CH ₂ Cl	163–164

19. példa

(1) Tetrahydrofuranban szuszpendálunk 10,6 g dietil-2-amino-malonát-hidrokloridot, majd hozzáadunk 10,5 g N-(benzil-oxi-karbonil)-glicint és 5,1 g trietil-amint.

Az elegyet 0–5 °C hőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadunk 10,8 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet. Az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük és egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyből szűrővel eltávolítjuk az oldhatatlan részeket. A szűrletből desztillálással eltá-

55

60

65

3–15. példa

Az összehasonlító 1. példa szerinti módon a megfelelő kiindulási anyagokból előállítjuk a 3. táblázatban felsorolt vegyületeket.

3. táblázat

(VI) általános képletű vegyületek (R^3 és R^4 külön-külön jelentik az etilcsoportot, Alk jelentése metilencsoport, X jelentése CO és n értéke 1)

Példa sor-száma	R^2 jelentése a (VI) általános képletben	Fizikai állandók (Op. °C)
3.	-CH ₂ OH	100–102
4.	-CH ₂ OCH ₃	68–69
5.	-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	46–52
6.	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	67–68
7.	-C≡CH	78–84
8.	-CH ₂ COCH ₃	103–104,5
9.	2-pirrolidon-5-il (I)	122–124
10.	-C(OH)(CH ₃) ₂	74–76
11.	-CH(OH)CH ₃ (I)	88–90
12.	-CH(OCH ₃) ₂	75,5–76,5
13.	-CH(OH)CH ₂ CH ₃	68–70
14.	c) képletű csoport	125–128
15.	a) képletű csoport	77–81

16–18. példa

Az összehasonlító 1(1) példa szerinti módon a megfelelő kiindulási anyagokból előállítjuk a 4. táblázatban felsorolt vegyületeket.

volítjuk az oldószerrel és a maradékhoz etil-acetátot adunk. Az oldhatatlan anyagokat leszűrjük és a maradékot (etil-acetát) – (izopropil-éter) elegyből átkristályosítjuk, így 16,0 g dietil-2-[(N-(benzil-oxi-karbonil)-glicil)-amino]-malonátot kapunk. Op.: 94,5–95,5 °C.

(2) 1%-os sósav-metanol elegyben feloldunk 15,8 g (1) vegyületet és hozzáadunk palládium-szén katalizátort és a terméket atmoszférikus hidrogénnyomáson egy éjszakán keresztül redukáljuk. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük.

A maradékot etanol-(izopropil-éterből) átkristályosítjuk és így 10,0 g dietil-2-(glicil-amino)-malonát hidrokloridot kapunk. Op.: 97,5–98,5 °C.

(3) Metilén-kloridban feloldunk 5,4 g (2) vegyületet és hozzáadunk 5 g trietil-amint, majd keverés közben 0–5 °C hőmérsékleten 2,2 g

propionil-kloridot csepegtetünk az elegyhez.

A reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten egy órán keresztül keverjük, majd a keverést még két óráig szobahőmérsékleten folytatjuk. A reakcióelegyet vízzel mossuk, szárítjuk és betöményítjük, majd a maradékot kloroform-(izopropil-éterből) átkristályosítjuk és így 4,1 g dietil-2-[(N-(propionil)-glicil)amino]-malonátot kapunk. Op.: 120–122 °C.

20–29. példa

A 19(3) példa szerinti módon a megfelelő kiindulási anyagokból az 5. táblázatban felsorolt vegyületeket állítjuk elő.

5. táblázat

(V) általános képletű vegyület

(R³ és R⁴ külön-külön jelentik az etilcsoportot és n értéke 1; a 20–28. összehasonlító példákban X = CO és a 29. összehasonlító példában X = SO₂, és a 20–27. és 29. összehasonlító példákban Alk = -CH₂-, és a 28. összehasonlító példában Alk = -CH₂CH₂-)

Példa száma	R ² jelentése a (VI) általános képletben	Fizikai állandók Op. °C
20.	-CH ₃	102–104
21.	-CH=CH ₂	93–95
22.	-OCH ₂ CH ₃	96–98
23.	-COCH ₃	113–116
24.	2-furil	103–105
25.	tetrahidro-2-furil	108–110
26.	b) képletű csoport (I)	olaj
27.	d) képletű csoport	88–92
28.	terahidro-2-furil	88–90
29.	-CH ₃	106–108

30. példa

2,7 g dietil-2-(glicil-amino)-malonát hidroklorid vizes oldatához adunk 1,6 g kálium-izocianátot és az elegyet 10 percig keverjük. A reakcióelegyhez adunk 0,7 ml ecetsavat és az elegyet 5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet kloroformmal extraháljuk és az extraktumot csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot etil-acetáttal átkristályosítjuk, így 1,58 g dietil-2-(N-karbamoil-glicil)-amino-malonátot kapunk. Op.: 140–141,5 °C.

31. példa

(1) dietil-2-(glicil-amino)-malonátot és metil-szulfenil-ecetsavat az 1(1) példában leírtaknak megfelelően reagáltatunk és így dietil-2-[(N-metil-szulfenil-acetil)-glicil-amino]-malonátot kapunk. Op.: 87–88,5 °C.

(2) Az (1) lépésben kapott 2,64 g termék metilén-kloridban készített oldatát 0–5 °C hőmérsékleten 2,5 g m-klor-benzoecetát adunk, és az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten 20 percig keverjük. A reakcióelegyet mossuk, szárítjuk és az oldószer desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagél kolonnán kromatografáljuk és így 1,31 g dietil-2-[(N-metil-szulfenil-acetil)-glicil-amino]-malonátot kapunk. Op.: 178–179,5 °C.

32. példa

(1) Dietil-2-amino-malonátot és N-benzil-oxi-karbonil-β-alanint és a 19 (1) és a (2) összehasonlító példa alapján reagáltatjuk, és így dietil-2-[(β-alanil)-amino]-malonát-hidrokloridot kapunk. Op.: 88–92 °C.

(2) Az (1) terméket és glikolsavat az 1(1) összehasonlító példának megfelelően reagáltatunk és így dietil-2-[(N-(hidroxil-acetil)-β-alanil)-amino]-malonátot kapunk. Op.: 94,5–96 °C.

(3) 1,30 g (2) termék metilén-kloridban készített oldatához 1,0 g dihidropiránt és 20 mg p-toluolszulfonsavat adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet mossuk, szárítjuk és az oldószer desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagél kolonnán kromatográfiásan tisztítjuk, így 1,32 g dietil-2-[(N-(tetrahidropirán-2-il-oxi-acetil)-β-alanil)-amino]-malonátot kapunk, amely viszkozus olaj. IR_{ν max}, Nujol (cm⁻¹): 3300, 1766, 1740, 1660.

33. példa

(1) 12,7 g dietil-2-amino-malonát hidrokloridot és 11,9 g benzil-oxi-karbonil kloridot a 19 (3) összehasonlító példának megfelelően reagáltatunk, és így 17,3 g dietil 2-(N-benzil-oxi-karbonil-amino)-malonátot kapunk. Op.: 36,5–37 °C.

(2) 12,4 g (1) terméknek 100 ml tetrahidrofuranban készített oldatához adunk 1,7 g 63%-os nátrium-hidrid olajos diszperzióját. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán keresztül keverjük és hozzácsepegtetünk 6,8 g metil-jodidot.

Az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük és betöményítjük. A maradékhoz vizet és etil-acetátot adunk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és az oldószer lepároljuk. A keletkező maradékot szilikagél kolonnán kromatográfiásan tisztítjuk (oldószer: n-hexán-etil-acetát (3:1), így 11,74 g olajat kapunk. Az olajat etil-acetát és metanol elegyében feloldjuk. Az oldathoz 16 ml 10%-os sósav-metanol elegyet adunk, és az így kapott reakcióelegyet palládium-szén katalizátorral atmoszférikus nyomáson katalitikusan redukáljuk. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet betöményítjük. Így módon 7,25 g dietil-2-amino-2-metil-malonát hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (t, 6H), 1,71 (s, 3H), 4,25 (q, 4H), 9,42 (széles s, 3H).

(3) Az így kapott (2) terméket és formil-glicint a 2. összehasonlító példának megfelelően reagáltatjuk és így dietil-2-[(N-formil-glicil)-amino]-2-metil-malonátot kapunk.

Op.: 98 – 99 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű szerves, transz izomer platina komplex előállítására – a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkoxi)-, 1–4 szénatomos alkanol-, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonil-, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonil-, morfolino-karbonil-, tetrahidro-piranil-oxi-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített 1–5 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkenilcsoport, 1–4 szénatomos alkinilcsoport, 1–4 szénatomos alkoilcsoport, 1–4 szénatomos alkanolcsoport, aminocsoport, pirrolidonil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-1–4 szénatomos alkilén-karbonil-, 1–4 szénatomos alkanol-, tetrahidrofuril-karbonil-csoporttal helyettesített pirrolidinilcsoport, vagy furil- vagy tetrahidrofurilcsoport,

Alk jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése karbonilcsoport vagy szulfonilcsoport,

n értéke 1 vagy 2 – azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű (1,2-diamino-ciklohexán)-platinát – a képletben X^1 és X^2 jelentése reakcióképes csoport, előnyösen nitro-, hidroxo- vagy halogeno-csoport, egy (III) általános képletű 2-(helyettesített amino)-malonsavval – a képletben R^1 , R^2 , Alk, X és n jelentése a tárgyi körben megadott – vagy ennek egy sójával reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1988. 03. 04.)

2. Eljárás az (I) általános képletű szerves transz izomer platina komplex előállítására – a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése hidrogénatom; 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítve lehet: hidroxil-csoporttal, 1–4 szénatomos alkoilcsoporttal, (1–4 szénatomos alkil)-SO-csoporttal, (1–4 szénatomos alkil)-SO₂-csoporttal vagy halogénatommal vagy 2–5 szénatomos alkanol-csoporttal, morfolino-karbonil-csoporttal, tetrahidropiranil-oxi-csoporttal vagy 2–9 szénatomos alkoxi-alkoxi-csoporttal, 2–5 szénatomos alkenilcsoport; 2–5 szénatomos alkinilcsoport; 1–4 szénatomos alkoilcsoport; 2–5 szénatomos alkanolcsoport; aminocsoport; pirrolidonilcsoport vagy pirrolidinilcsoport, amely helyettesítve lehet: 2–5 szénatomos alkanol-, (1–4 szénatomos alkanol)-csoporttal vagy tetrahidrofuril-karbonil-csoporttal; furilcsoport vagy tetrahidrofurilcsoport;

Alk jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése karbonilcsoport vagy szulfonilcsoport,

n értéke 1 vagy 2 – azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű (1,2-diamino-ciklohexán)-platinát – a képletben X^1 és X^2 jelentése reak-

cióképes csoport, előnyösen nitrato-, hidroxo- vagy halogeno-csoport, egy (III) általános képletű 2-(helyettesített amino)-malonsavval – a képletben R^1 , R^2 , Alk, X és n jelentése a tárgyi körben megadott – vagy ennek egy sójával reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 03. 06.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében

R^2 jelentése hidrogénatom; 1–4 szénatomos alkilcsoport; 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely 1 vagy 2 következő atomcsoportokkal lehet helyettesítve: hidroxilcsoport, 1–4 szénatomos alkoilcsoport, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonilcsoport, (1–4 szénatomos alkil)-szulfonilcsoport, 1–4 szénatomos alkanolcsoport, (1–4 szénatomos alkoxi)-(4–4 szénatomos alkil-oxi)-csoport, halogénatom, morfolino-karbonil-csoport és tetrahidropiranil-oxi-csoport; 2–5 szénatomos alkenilcsoport; 2–5 szénatomos alkinilcsoport; 1–4 szénatomos alkoilcsoport; 1–4 szénatomos alkanolcsoport, aminocsoport; N-(1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkanol)-pirrolidinil-csoport; N-(1–4 szénatomos alkanol)-pirrolidinil-csoport; oxo-pirrolidinil-csoport; (tetrahidrofuril-karbonil)-pirrolidinil-csoport; furilcsoport vagy tetrahidrofurilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1988. 03. 04.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében az R_1 és R_2 alkilcsoportként 1–3 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoportként 2 vagy 3 szénatomos alkenilcsoport, alkinilcsoportként 2 vagy 3 szénatomos alkoilcsoport, alkanolcsoportként 2 vagy 3 szénatomos alkanolcsoport,

Alk jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1988. 03. 04.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport, a következő atomcsoportokkal helyettesített 1–3 szénatomos alkilcsoport: 1–3 szénatomos alkoilcsoport, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, halogénatom, aminocsoport, oxo-pirrolidinil-csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 03. 06.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^2 jelentése hidrogénatom vagy klór-(1–3 szénatomos alkil)-csoport,

X jelentése karbonilcsoport és

n értéke 1, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 03. 06.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárások azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése hidrogénatom vagy klór-metil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 03. 06.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás [2-[N-(N-(klór-acetil)-glicil)-amino]-malonát] (transz-1,2-diamino-ciklohexán)-platina előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 03. 06.)

9. A 7. igénypont szerinti eljárás [2-[N-(N-formil-glicil)-amino]-malonát] transz-1,2-diamino-ciklohexán)-platina előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 03. 06.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletben X^1 és X^2 jelentése hidroxilcsoport, nitrátocsoport vagy halogenocsoport, vagy X^1 és X^2 együttesen szulfátocsoportot jelentenek.

(Elsőbbsége: 1988. 03. 04.)

11. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletben X^1 és X^2 jelentése hidroxilcsoport, nitrátocsoport vagy halogenocsoport, vagy X^1 és X^2 együttesen szulfátocsoportot jelentenek.

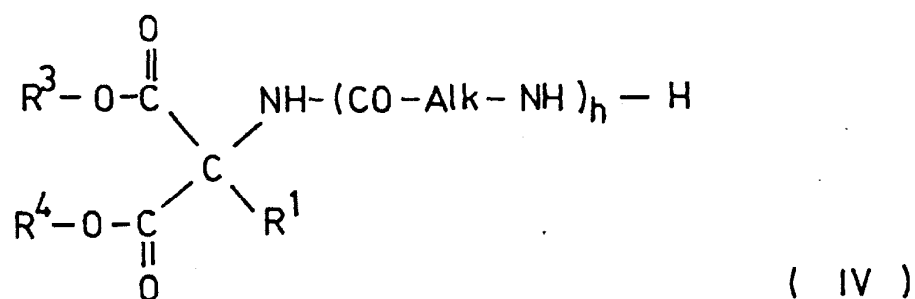
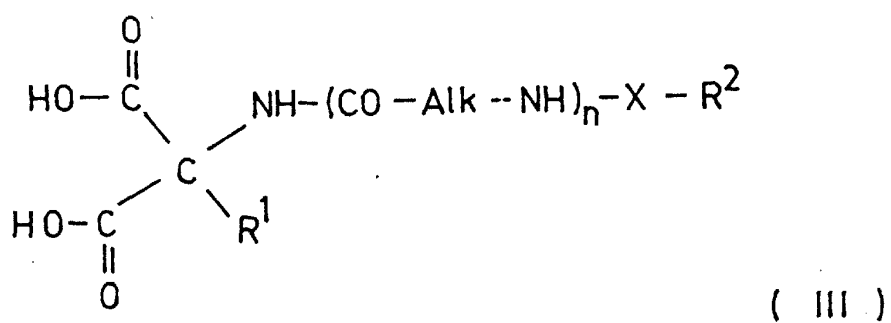
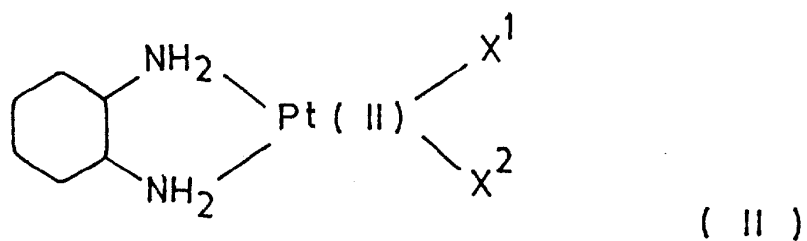
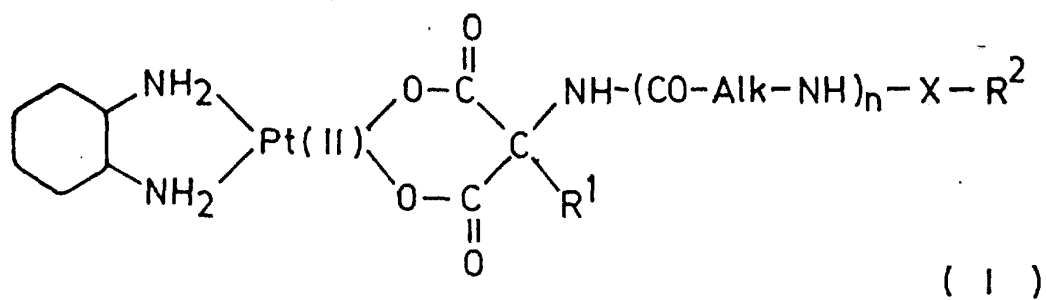
(Elsőbbsége: 1987. 03. 06.)

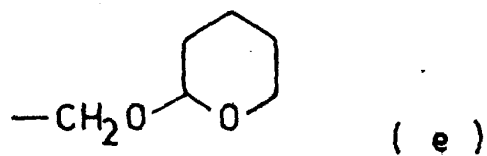
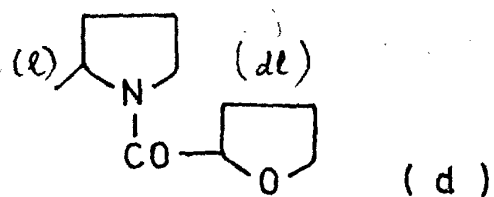
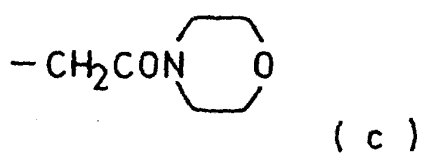
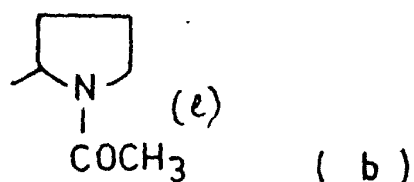
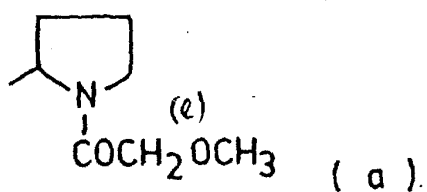
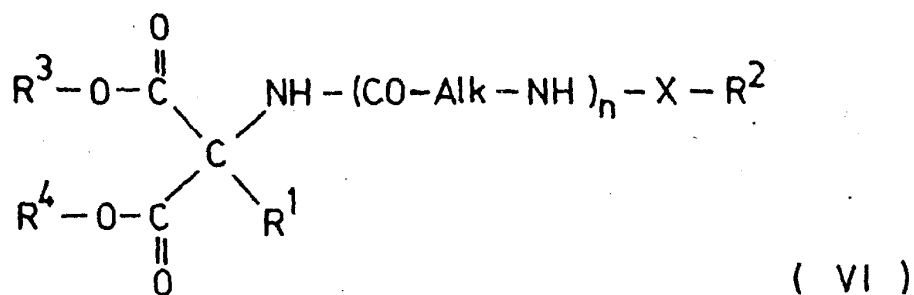
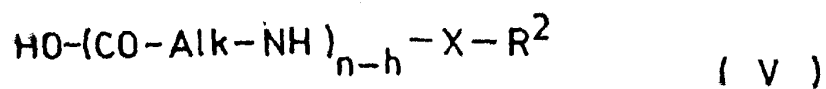
12. Eljárás anti-tumor hatású gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamelyen 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , Alk, X és n jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

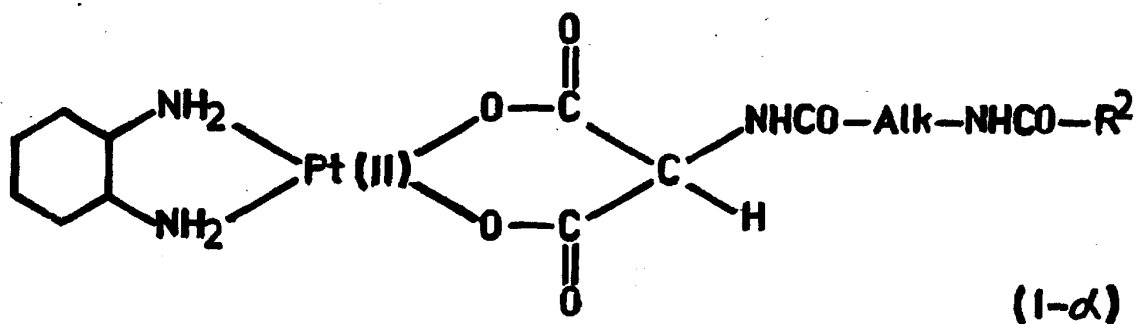
(Elsőbbsége: 1988. 03. 04.)

13. Eljárás anti-tumor hatású gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 2. igénypont szerinti előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 , Alk, X és n jelentése a 2. igénypontban megadott – a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 03. 06.)







y

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: Himer Zoltán osztályvezető

UNITAS KÓDEX