

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193809 B

(22) A bejelentés napja: 85.09.10. (21) 3419/85

(33) JP:

(32) 84.09.12. (31) 189655/84
84.09.12. 189656/84
84.09.12. 189657/84
84.12.22. 271411/84
85.01.22. 8383/85
85.04.25. 87615/85
85.04.25. 87616/85
85.08.01. 168559/85
85.08.01. 168560/85

(51) Int.Cl.₄
C 07 F 15/00
A 61 K 33/24



(41) (42) A közzététel napja: 1986.05.28.

(45) Megjelent: 1989.04.20.

(72) Feltalálók:
HONDA Masamitsu, MORIKAWA Kazumi,
ENDO H Kohichi, Tokió, JP

(73) Szabadalmaz:
Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, Tokió, JP

(54) ELJÁRÁS ÚJ PLATINA-KOMPLEXEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű platinakomplexek — a képletben

A jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R₁, R₂, R₃ és R₄ azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent,

X és Y egymástól függetlenül halogénatomot jelent, vagy együtt (III) vagy (IV) képletű csoportot alkot, továbbá

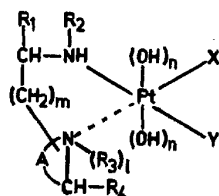
l, m és n értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor X és

l, m és n értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor X és Y egyidejű jelentése halogénatomtól eltérő —

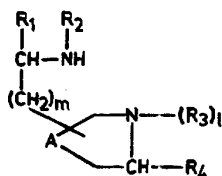
előállítására. Az eljárás lényege, hogy platina(II)-kálium-halogenidet valamely (II) ál-

talános képletű diamin-származékkal — a képletben A, R₁, R₂, R₃, R₄, l és m jelentése a korábban megadott — reagáltatunk, majd egy így kapott n=0 értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogén-peroxiddal n=1 értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté oxidálunk, vagy az n=0 értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet ezüst-nitráttal reagáltatjuk, a kapott dinitrátot egy dikarbonsavval reagáltatjuk, és az így kapott, n=0 értékű, továbbá X és Y helyén együttesen (III) vagy (IV) képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű platinakompleket elkülönítjük.

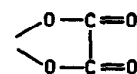
Az (I) általános képletű platinakomplexek tumorelleni hatásúak csökkentett toxicitással.



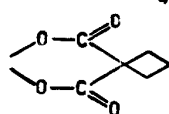
(II)



(III)



(IV)



(IV)

A találmány tárgya eljárás új platina-komplexek előállítására.

Mióta Rosenberg és munkatársai a *Nature*, 222, 385 (1969) szakirodalmi helyen ismertették azt, hogy a cisplatin (a továbbiakban rövidítve: CDDP) tumorelleni aktivitása, igen sok kutató kiterjedt kutatómunkát végez platina-komplexek vonatkozásában tumorgátló hatású komplexek megtalálása céljából. Ilyen tipikus vegyületeket ismertetnek például az 5599/84 vagy 77694/82 számú publikált japán szabadalmi bejelentésekben.

Bár az ismert platina-komplexek — beleértve a CDDP-t is — széles spektrumú tumorelleni aktivitást mutatnak, ugyanakkor beadható mennyiségük és a velük kezelhető tumorfésések köre erősen korlátozott, mint-hogy ezek a komplexek igen súlyos nephrotoxicitást mutatnak, vagyis a vesére mérgező hatásúak. Ráadásul megfigyelések szerint ezek a platina-komplexek általában kötődnek a vérplazma fehérjeihez, miáltal inaktív formájuk alakulnak át.

Kutatásokat folytattunk olyan platina-komplexek kidolgozására, amelyeknek nagy a tumorelleni aktivitásuk és ugyanakkor csökkentett a toxicitásuk. Felismertük, hogy az új (I) általános képletű platina-komplexek — a képletben

A jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R_1 , R_2 , R_3 és R_4 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, X és Y egymástól függetlenül halogénatomot jelent, vagy együtt (III) vagy (IV) képletű csoportot alkot, továbbá l, m és n értéke egymástól függetlenül 1, vagy 0, azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor X és Y egyidejű jelentése halogénatomtól eltérő —

ezeknek a követelményeknek eleget tesznek.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy platina(II)-kálium-halogenidet valamely (II) általános képletű diamín-származékkal — a képletben A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , l és m jelentése a korábban megadott — reagáltatunk, majd egy így kapott, $n=0$ értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogén-peroxiddal $n=1$ értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel oxidálunk, vagy az $n=0$ értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet ezüst-nitráttal reagáltatjuk, a kapott dinitrátot egy dikarbonsavval reagáltatjuk, és az így kapott, $n=0$ értékű, továbbá X és Y helyén együttesen (III) vagy (IV) képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű platina-komplexet előállítjuk.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületekre példaképpen megemlíthetjük a 2-

-(amino-metil)-pirrolidint, (S)-2-(amino-metil)-pirrolidint, (R)-2-(amino-metil)-pirrolidint, 2-(1-amino-etil)-pirrolidint, 2-(amino-metil)-1-metil-pirrolidint, 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint, 2-(amino-metil)-1,5-dimetil-pirrolidint, 1-(2-amino-etil)-pirrolidint, 2-(amino-etil)-azetidint és a 2-(amino-metil)-aziridint.

A találmány szerinti eljárásban felhasználható dikarbonsavakra példaképpen megemlíthetjük az oxálsavat és az 1,1-ciklobután-dikarbonsavat, valamint sóikat.

A találmány szerinti eljárással előállított platina-komplexek a gyógyszergyártásból jól ismert módszerekkel gyógyászati készítményekké alakíthatók gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal és adott esetben további segédanyaggal.

Orális beadás céljából a platina-komplex szilárd halmazállapotú készítménnyé, például tablettává, pilulává, granulává, porrá vagy kapszulává, illetve folyékony halmazállapotú készítménnyé, például oldattá, szuszpenzióvá vagy emulzióvá alakítható. Parenterális beadás céljából a platina-komplex például kúppá, injekcióvá vagy intravénás csepgetető infúzióvá alakítható. Ha tablettákat, pilulákat, granulákat, porokat vagy kapszulákat állítunk elő, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagként előnyösen keményítőt, szacharózt, kristályos cellulózt, kaolint, kalcium-karbonátot, talkumot vagy magnézium-karbonátot használunk. Injekció előállításánál előnyös a platina-komplexet desztillált vízben vagy egy só, például nátrium-klorid oldatában feloldani. Az intravénás csepgetető infúzió előállítása céljából a platina-komplexet e célra alkalmas közegben, például fiziológiás konyhasóoldatban vagy glükózt és nátrium-kloridot tartalmazó oldatban oldjuk. Kúpokhoz alapanyagként például kakaóvaját, laurint, glicerolszavat vagy macrogolt használhatunk.

Az ilyen készítményekben a platina-komplex mennyiségét úgy választjuk meg, hogy a kívánatos dózis biztosítható legyen beadáskor. A dózis sokféle tényezőtől, például a kezelendő személyek korától és állapotától függ.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket előnyösen orálisan napi 200-400 mg/m² dózisban és parenterálisan napi 100-200 mg/m² dózisban adjuk be.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek igen alacsony a toxicitásuk. Így például 5 hetes, 26-30 g súlyú ddY törzsbeli hím egereknek intraperitoneálisan beadva vizes oldat formájában az LD₅₀-értékek nagyobbak, mint 80 mg/kg.

Miként korábban már említettük, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek nagy a tumorelleni aktivitásuk, kicsi a toxicitásuk és könnyen oldódnak vízben, vagyis kiválóan hasznosíthatók gyógyászati hatóanyagként.

A találmányt közelebbről a következő előállítás és kísérleti példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

4,15 g (0,01 mól) platina(II)-kálium-klorid 100 ml vízzel készült oldatához hozzáadjuk 1,00 g (0,01 mól) 2-(amino-metil)-pirrolidin 10 ml vízzel készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 napon át keverjük. Ezt követően a képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson 60°C-on 3 órán át szárítjuk. Így 3,00 g (82%) mennyiségben a 255-270°C olvadáspontú (bomlik) platina(II)-diklór-2-(amino-metil)-pirrolidint kapjuk.
Elemzési eredmények a $C_5H_{12}Cl_2N_2Pt$ képlet alapján:
számított: C%=16,39, H%=3,30, N%=7,65;
talált: C%=16,40, H%=3,26, N%=7,50.
IR-spektrum (ν_{max}^{KBr} cm⁻¹): 3420, 3230, 3170, (=NH).

Az így kapott 3,00 g (0,0082 mól) termék 300 ml vízzel készült szuszpenziójához 2,78 g (0,0164 mól) ezüst-nitrátot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten fénytől védve 3 napon át keverjük. A képződött fehér ezüst-klorid csapadékot szűrővel távolítjuk el, 0,22 μ m-es millipore szűrőt használva. A reagálatlan ezüst-nitrátot tartalmazó szűrlethez vizes nátrium-klorid-oldatot adunk. A képződött ezüst-kloridot szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrlethez csökkentett nyomáson 40°C alatti hőmérsékleten 60 ml-re betöményítjük. Az így kapott koncentrátumhoz keverés közben hozzáadunk 1,54 g (0,0082 mól) 1,1-ciklobután-dikarbonsav-dinátriumsót, majd az akkor kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 napon át reagálni hagyjuk.

A képződött fehér kristályos csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson 60°C-on 3 órán át szárítjuk. Így 1,86 g (52%) mennyiségben a 235-255°C olvadáspontú (bomlik) platina(II)-1,1-ciklobután-dikarboxilát-2-(amino-metil)-pirrolidint kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{11}H_{18}N_2O_4Pt$ képlet alapján:
számított: C%=30,20, H%=4,15, N%=6,40;
talált: C%=30,00, H%=4,11, N%=6,61.
IR-spektrum (ν_{max}^{KBr} cm⁻¹): 3080 (=NH), 1640, 1660 (>C=O).

Az így kapott száraz terméket vízből át-kristályosítjuk, és így tisztított termékként 1,61 g (45%) mennyiségben 215-220°C olvadáspontú platina(II)-1,1-ciklobután-dikarboxilát-2-(amino-metil)-pirrolidint (1.vegyület) kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{11}H_{18}N_2O_4Pt$ képlet alapján:
számított: C%=30,20, H%=4,15, N%=6,40;
talált: C%=30,02, H%=4,13, N%=6,43.
IR-spektrum (ν_{max}^{KBr} cm⁻¹): 3100, 3190 (=NH), 1590, 1635 (>C=O).

2. példa

25 g (0,22 mól) (S)-prolin és 8,7 g (0,22 mól) nátrium-hidroxid 150 ml vízzel készült oldatához keverés és jeges hűtés közben 30 perc alatt hozzáadjuk 43,5 g (0,26 mól) klórhangyasav-benzilészter és 11,6 g (0,29 mól) nátrium-hidroxid 75 ml vízzel készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet azonos hőmérsékleten további 15 percen át keverjük, majd a reagálatlan klórhangyasav-benzilésztert 150 ml kloroformmal végzett extrahálás útján eltávolítjuk. A vizes fázist 5 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd a kapott olajos terméket kloroformba extraháljuk. A kloroformos fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk, 52,2 g (96%) mennyiségben olaj formájában (S)-1-(benziloxi-karbonil)-pirrolidin-2-karbonsavat kapunk.

Keverés és jeges hűtés közben 52,2 g (0,21 mól) (S)-1-(benziloxi-karbonil)-pirrolidin-2-karbonsav és 21,2 g (0,21 mól) trietil-amin 525 ml kloroformmal készült oldatához hozzáadunk 28,7 g (0,21 mól) klórhangyasav-izobutilésztert, majd a keverést 15 percen át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyen 1 órán át száraz ammóniagázt buborékoltatunk át, majd szobahőmérsékletre melegedni és egy éjszakán át állni hagyjuk. Az ekkor kapott fehér csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 200 ml kloroformban feloldjuk, majd a kapott oldatot híg vizes sósavoldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 45,8 g (88%) mennyiségben (S)-1-(benziloxi-karbonil)-pirrolidin-2-karboxamidot kapunk.

45,8 g (0,18 mól) (S)-1-(benziloxi-karbonil)-pirrolidin-2-karboxamidot feloldunk 400 ml vízmentes metanolban, majd katalitikus redukálásnak vetünk alá a szokásos módon 10 g 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátorral hidrogéngáz-áramban. A reakció befejeződése után a katalizátort eltávolítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot n-hexán és benzol elegyéből kristályosítjuk, majd a kristályokat n-hexánnal mossuk. Így 18,8 g (89%) mennyiségben a 85-90°C olvadáspontú (S)-pirrolidin-2-karboxamidot kapjuk.

18,8 g (0,16 mól) (S)-pirrolidin-2-karboxamid 1 liter szárított tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés és jeges hűtés közben lassan hozzáadunk 33,9 g (0,89 mól) lítium-alumínium-hidridet, majd a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 órán át forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet szokásos módon vízzel és tetrahidrofuránnal kezeljük olaj elkülönítése céljából.

Ezt azután csökkentett nyomáson desztilláljuk, 6,07 g (37%) mennyiségben 80-85°C (20 mmHg) forráspontú szintelen folyadék

formájában (S)-2-(amino-metil)-pirrolidint kapva. Fajlagos forgatóképessége $(\alpha)_D^{20} = +10,02^\circ$ (H_2O).

Az 1. példában ismertetett módon (S)-2-(amino-metil)-pirrolidinből a 240-255°C olvadáspontú (bomlik) platina (II)-(S)-1,1-ciklobután-dikarboxilát-2-(amino-metil)-pirrolidin (2. vegyület) állítható elő.

Elemzési eredmények a $C_{11}H_{18}N_2O_4Pt$ képlet alapján:
számított: $C\% = 30,20$, $H\% = 4,15$, $N\% = 6,40$;
talált: $C\% = 30,14$, $H\% = 4,12$, $N\% = 6,33$.
IR-spektrum (ν_{max}^{KBr} cm^{-1}): 3100, 3190 ($=NH$), 1590, 1635 ($>C=O$).
 $(\alpha)_D^{20} = +39,17^\circ$ (H_2O).

3. példa

(R)-prolinból a 2. példában ismertetett módon a 79-85°C (20 mmHg) forráspontú

I. táblázat

/I/ általános képletű vegyületek

A példa száma	R_1	R_2	m	n	$\frac{X}{Y}$	/V/ képletű csoport	összegképlet	o.p. /°C/	Elemzési eredmények számított %/			IR_{max}^{KBr} cm^{-1}	
									C	H	N		
4	CH_3	H	0	0	0	/IV/ képletű csoport	/VI/ képletű csoport	$C_{12}H_{20}N_2O_4Pt$ 253-257*	31,92 31,72	4,46 4,48	6,20 6,16	3140, 3060 1630, 1600	/=NH/ />C=O/
5	H	CH_3	0	0	0	/IV/ képletű csoport	/VI/ képletű csoport	$C_{12}H_{20}N_2O_4Pt$ 272-277*	31,92 31,87	4,46 4,40	6,20 6,19	3140 1610, 1660	/=NH/ />C=O/
6	H	CH_2CH_3	0	0	0	/IV/ képletű csoport	/VI/ képletű csoport	$C_{13}H_{22}N_2O_4Pt$ 270-277*	33,54 33,49	4,76 4,56	6,02 6,25	3140 1610, 1660	/=NH/ />C=O/
7	H	H	0	0	0	/IV/ képletű csoport	/VII/ képletű csoport	$C_{12}H_{20}N_2O_4Pt$ 234-237	31,92 31,65	4,46 4,50	6,20 6,25	3150, 3070 1630, 1595	/=NH/ />C=O/
8	H	CH_3	0	0	0	/IV/ képletű csoport	/VII/ képletű csoport	$C_{13}H_{22}N_2O_4Pt$ 260-263*	33,54 33,51	4,76 4,77	6,02 6,13	3110 1625, 1655	/=NH/ />C=O/
9	H	H	0	0	0	/IV/ képletű csoport	/VIII/ képletű csoport	$C_{13}H_{22}N_2O_4Pt$ 264-274*	33,54 33,47	4,76 4,62	6,02 5,92	3150, 3080 1620	/=NH/ />C=O/
10	H	H	0	0	0	/IV/ képletű csoport	/IX/ képletű csoport	$C_{10}H_{16}N_2O_4Pt$ 220-245*	28,36 28,33	3,81 3,77	6,62 6,59	3170, 3100 1640, 1600	/=NH/ />C=O/
11	H	H	0	0	0	/III/ képletű csoport	/VI/ képletű csoport	$C_7H_{12}N_2O_4Pt$ 271-275*	21,93	3,15	7,31	3120 1690, 1665, 1635	/=NH/ />C=O/
12	CH_3	H	0	0	0	/III/ képletű csoport	/VI/ képletű csoport	$C_9H_{14}N_2O_4Pt$ 263-270*	21,73 24,17	3,15 3,55	7,51 7,05	1600 3120	/=NH/ />C=O/
13	H	CH_3	0	0	0	/III/ képletű csoport	/VI/ képletű csoport	$C_8H_{14}N_2O_4Pt$ 277-281*	23,92 24,17 24,11	3,65 3,55 3,53	7,04 7,05 7,01	1690, 1660, 1630, 1605 3120	/=NH/ />C=O/
14	H	CH_2CH_3	0	0	0	/III/ képletű csoport	/VI/ képletű csoport	$C_9H_{16}N_2O_4Pt$ 265-270*	26,27	3,92	6,81	3120 1660, 1690	/=NH/ />C=O/
15	H	CH_3	0	0	0	/III/ képletű csoport	/VII/ képletű csoport	$C_9H_{16}N_2O_4Pt$ 259-268*	26,21 26,27 26,22	3,85 3,92 3,89	6,63 6,81 6,75	1670, 1690 3140	/=NH/ />C=O/
16	H	H	1	0	0	/III/ képletű csoport	/VII/ képletű csoport	$C_8H_{14}N_2O_4Pt$ 205-215*	24,17 24,11	3,55 3,47	7,05 7,13	3135, 3210 1655, 1698	/=NH/ />C=O/
17	H	H	0	0	0	/III/ képletű csoport	/VIII/ képletű csoport	$C_9H_{16}N_2O_4Pt$ 264-269*	26,27	3,92	6,81	3080, 3155 1650, 1670, 1695	/=NH/ />C=O/
18	H	H	0	0	0	/III/ képletű csoport	/X/ képletű csoport	$C_9H_{16}N_2O_4Pt$ 275-285*	26,27	3,92	6,81	3250, 3220, 3140 1700, 1680, 1660, 1615	/=NH/ />C=O/

x: bomlik

(R)-2-(amino-metil)-pirrolidin állítható elő.
 $(\alpha)_D^{20} = -8,67^\circ$ (H_2O).

(R)-2-(amino-metil)-pirrolidinből az 1. példában ismertetett módon a 248-257°C olvadáspontú (bomlik) platina (II)-(R)-1,1-ciklobután-dikarboxilát-2-(amino-metil)-pirrolidin (3. vegyület) állítható elő.

Elemzési eredmények a $C_{11}H_{18}N_2O_4Pt$ képlet alapján:

számított: $C\% = 30,20$, $H\% = 4,15$, $N\% = 6,40$;
talált: $C\% = 30,08$, $H\% = 4,09$, $N\% = 6,37$.
IR-spektrum (ν_{max}^{KBr} cm^{-1}): 3100, 3190 ($=NH$), 1590, 1635 ($>C=O$).
 $(\alpha)_D^{20} = -40,10^\circ$ (H_2O).

4-18. példák

Az 1. példában ismertetett módon az 1. táblázatban felsorolt 4-18. vegyületek állíthatók elő.

19. példa

4,15 g (0,01 mól) platina(II)-kálium-klorid 60 ml vízzel készült oldatához hozzáadjuk 0,86 g (0,01 mól) 2-(amino-metil)-azetidint 10 ml vízzel készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, majd vízzel mosuk és 60°C-on csökkentett nyomáson szárítjuk 3 órán át. Így 2,64 g (75%) mennyiségben 215-235°C olvadáspontú (bomlik) fehér csapadék alakjában platina(II)-diklór-2-(amino-metil)-azetidint kapunk.

Ebből a termékből 1,76 g (0,005 mól) 3 ml vízzel készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 18 ml 31%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át és ezután 80°C-on 1 órán át reagálni hagyjuk. Lehűtés után

a képződött csapadékot szűréssel elkülönítjük, majd vízzel mosuk és 60°C-on csökkentett nyomáson 3 órán át szárítjuk. Így 1,16 g (60%) mennyiségben 200-220°C olvadáspontú (bomlik) halványbarna csapadék formájában platina(IV)-cisz-diklór-transz-dihidroxi-2-(amino-metil)-azetidint kapunk.

Elemzési eredmények a $C_4H_{12}Cl_2N_2O_2Pt$ képlet alapján:

számított: C%=12,44, H%=3,13, N%=7,25; talált: C%=12,61, H%=3,16, N%=7,13.

A kiindulási anyagként használt 2-(amino-metil)-azetidint úgy állíthatjuk elő, hogy azetidín-2-karboxamidot lítium-alumínium-hidriddel redukálunk tetrahydrofuránban.

20-27. példák

A 19. példában ismertetett módon a 2. táblázatban felsorolt 20-27. vegyületek állíthatók elő.

2. táblázat

/I/ általános képletű vegyületek

A példa száma	R ₁	R ₂	m	n	X Y	/V/ képletű csoport	összegképlet	o.p. /°C/	Elemzési eredmények számított %/ talált %/ IR	KBr max cm ⁻¹
20	H	H	0	1	Cl	/VI/ képletű csoport	$C_5H_{14}Cl_2N_2O_2Pt$	220-230*	15,00 3,53 7,00 15,19 3,37 6,90	540 /Pt-O/
21	CH ₃	H	0	1	"	"	$C_6H_{16}Cl_2N_2O_2Pt$	300	17,39 3,89 6,76 17,27 3,78 6,68	545 /Pt-O/
22	H	CH ₃	0	1	"	"	$C_6H_{16}Cl_2N_2O_2Pt$	200-205*	17,39 3,89 6,76 17,22 3,84 6,51	540 /Pt-O/
23	H	H	0	1	"	/VII/ képletű csoport	$C_6H_{16}Cl_2N_2O_2Pt$	225-232*	17,39 3,89 6,76 17,09 3,81 6,59	540 /Pt-O/
24	H	H	0	1	"	/VIII/ képletű csoport	$C_7H_{18}Cl_2N_2O_2Pt$	183-185*	19,63 4,24 6,54 19,70 4,16 6,51	530 /Pt-O/
25	H	H	0	1	"	/X/ képletű csoport	$C_7H_{18}Cl_2N_2O_2Pt$	199-201*	19,63 4,24 6,54 19,60 4,17 6,25	535 /Pt-O/
26	H	H	1	1	"	/VI/ képletű csoport	$C_6H_{16}Cl_2N_2O_2Pt$	190-195*	17,39 3,89 6,76 17,17 3,95 6,65	545 /Pt-O/
27	H	H	0	1	"	/XI/ képletű csoport	$C_3H_{10}Cl_2N_2O_2Pt$	220-240*	9,68 2,71 7,53 9,63 2,71 2,42	540 /Pt-O/

x: bomlik

1. kísérlet

A Colon 26 carcinomával szemben in vivo kifejtett tumorelleni aktivitás vizsgálata

CDF₁/Crj törzsbe tartozó 6 hetes hím egerek altestének oldalsó régiójába szubkután kisebb darab Colon 26 tumort (1-2 mm³) implantálunk. Négy nappal az implantálás után a csaknem azonos nagyságú tumorú egereket 5-6 egyedből álló csoportokba osztjuk, majd mindegyik egérnek intraperitoneálisan beadjuk a kísérleti vegyületet. A beadás után 10 nappal mindegyik egeret leöljük, és a tumor súlyát megmérjük a növekedésgátlási arány (GIR) meghatározása céljából, a következő egyenlet alapján:

$$GIR (\%) = \frac{C - T}{C} \cdot 100$$

ahol C és T a kontroll csoportnál, illetve a kezelt csoportnál mérhető tumor átlagos súlyát jelenti.

A kapott eredményeket a 3. táblázatban adjuk meg. Összehasonlítási célokból az ismert cisplatint (CDDP) használjuk.

3. táblázat

Colon 26 carcinoma esetén tumor-elleni aktivitás

A vegyület száma	Dózis (mg/kg)	GIR (%)
50	40	79
	60	87
	80	98
	120	97
	160	elpusztult
55	40	73
	60	88
	80	94

3. táblázat folytatása

A vegyület Dózis (mg/kg) GIR (%) száma

	120	98
	160	elpusztult
3	40	70
	60	85
	80	90
	120	95
	160	elpusztult
10	40	80
	60	88
	80	98
	120	98
	160	99
19	40	60
	60	77
	80	85
	120	92
	160	95
20	40	70
	60	76
	80	88
	120	91
	160	elpusztult
26	40	56
	60	68
	80	71
	120	83
	160	86
27	40	31
	60	58
	80	63
	120	75
	160	88
CDDP	4	26
	6	51
	8	62
	12	79
	16	elpusztult

2. kísérlet

Colon 26 carcinomával szemben in vivo kifejlesztett tumorelleni aktivitás vizsgálata

CDF₁/Crj törzsbe tartozó 7 hetes hím egerek altestének oldalsó régiójába szubkután kisebb darab Colon 26 tumort (1-2 mm³) implantálunk. Az implantálás után 4 nappal a csaknem azonos méretű tumorú egereket 5-6 egyedből álló csoportokba osztjuk, majd mindegyik egérnek az implantálás utáni 4., 6. és 8. napon intraperitoneálisan beadjuk a kísérleti vegyületet napi 40 mg/kg dózisban. 14 nappal az implantálás után az egereket leöljük, majd a tumorjaik súlyát megmérjük a GIR-nek az 1. kísérletnél említett egyenlet alapján való kiszámítása céljából.

A kapott eredményeket a 4. táblázatban adjuk meg.

4. táblázat

5	Colon 26 carcinoma esetén tumorelleni aktivitás
	Vegyület száma
	GIR (%)
	1 98
	2 99
10	3 95
	10 99
	20 82
	21 91
	23 87
15	24 90
	25 85
	26 85

3. kísérlet

A kísérleti vegyületeknek plazma-fehérjékkel szemben in vitro mutatott kötési tulajdonságainak összehasonlítása

SD törzsbeli patkányoktól nyert vérplazmához hozzáadjuk a kísérleti vegyület oldatát 1:19 térfogatarányban, ami megfelel 5 µg Pt/ml aránynak. Az így kapott elegyet ezután fénytől elzárva 37°C-on inkubáljuk. Előre meghatározott idő elteltével az elegyből mintát veszünk, majd a mintát az Amico Centriflow PMS cég által gyártott molekulaszűrő-membrán segítségével centrifugálás közben szűrjük. A szűrletben lévő, meg nem kötött Pt mennyiségét atomabszorpciós spektrofotometriával határozzuk meg. A kapott eredményeket az 5. táblázatban ismertetjük.

5. táblázat

Százalékos kötődés plazma-fehérjékhez

	A vegyület száma	Inkubációs idő /óra/	1	4	8	24
	1	2	9	14	38	
	20	9	7	11	15	
50	26	12	10	3	14	
	CDDP	16	62	86	93	

4. kísérlet

A mellékhatások vizsgálata

BDF₁/Crj törzsbeli 6 hetes hím egereknek intraperitoneálisan beadjuk a kísérleti vegyületet, majd a beadás utáni 1., 3. és 5. napon 3-3 egeret leölünk testsúlyuk és a vérben a karbamid formájában kötött nitrogén szintjének (rövidítve: BUN) megállapítása céljából. A kapott eredményeket a 6. táblázatban ismertetjük.

6. táblázat

Testsúly és BUN

A vegyület száma és dózisa (mg/kg)		A beadás utáni napok száma		
		1	3	5
Testsúly (g) /átlag/	kontroll (-)	23,6 ± 1,0	23,7 ± 1,4	24,4 ± 1,4
	2. (60)	23,1 ± 1,4	19,9 ± 1,6 ^x	17,9 ± 1,1 ^{xx}
	3. (60)	23,4 ± 1,5	20,1 ± 1,2 ^{xx}	17,5 ± 0,7 ^{xx}
	CDDP (12)	24,6 ± 1,1	22,55 ± 1,1	19,0 ± 1,5 ^{xx}
BUN (mg/dl) /átlag/	kontroll (-)		17,10 ± 4,35	
	2. (60)	20,0 ± 2,6	17,7 ± 3,1	15,4 ± 5,5
	3. (60)	18,3 ± 3,1	13,8 ± 1,8	13,8 ± 7,6
	CDDP (12)	23,3 ± 4,7 ^x	38,5 ± 28,9	65,2 ± 31,5 ^{xx}

* P < 0,05

** P < 0,01

Gyógyászati készítmények előállítása

a) Injekció

Az 1. vegyület vizes oldatát fiolákba töltjük aszeptikus körülmények között úgy, hogy egy-egy fiola 50 mg vegyületet tartalmazzon. Mindegyik fiola tartalmát bepároljuk és sterilizáljuk, majd a fiolákat lezárjuk. Injekciót megelőzően a fiolába 10 ml fiziológiás konyhasóoldatot kell adni az injekció elkészítése céljából.

Alternatív módon — ha intravénás csepegtető infúzióként kívánjuk ezt a készítményt felhasználni — a hatóanyagot egy alkalmas folyadékban, például fiziológiás konyhasóoldatban vagy glükózt és sókat tartalmazó oldatban oldjuk.

b) Tabletta

Komponens	Mennyiség (g)
1. vegyület	50
laktóz	96
kristályos cellulóz	27
kukoricakeményítő	5
magnézium-sztearát	2

A fenti komponenseket bensőségesen összekeverjük, majd közvetlenül tablettázógépen 8 mm átmérőjű és 180 mg súlyú tablettáká sajtoljuk.

Az 1. és 2. kísérletek eredményeiből (lásd a 3. és 4. táblázatot) látható, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek széles dózistartományban erősebb tumorelleni aktivitásúak és hatásosabbak, mint a CDDP.

Ráadásul — bár általában a platinakomplexeit úgy tekintik, mint a vérplazma fehérjeihez kötődve inaktív anyagot képező komplexeket — a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek kisebb a kötődési hajlamuk, mint a CDDP-nek. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek csökken a toxicitásuk és nagy a vízoldékonyságuk, így tehát felhasználhatók tumorok ellen a gyógyászatban.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

25

1. Eljárás az új (I) általános képletű platinakomplexek — a képletben

A jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport,

30

R₁, R₂, R₃ és R₄ azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-csoportot jelent,

35

X és Y egymástól függetlenül halogénatomot jelent vagy együtt (III) vagy (IV) képletű csoportot alkot, továbbá

l, m és n értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor X és Y egyidejű jelentése halogénatomtól eltérő —

40

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy platina(II)-kálium-halogenidet valamely (II) általános képletű diamín-származékkal — a képletben A, R₁, R₂, R₃, R₄, l és m jelentése a korábban megadott — reagáltatunk, majd egy így kapott, n=0 értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogén-peroxiddal n=1 értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel oxidálunk, vagy az n=0 értékű, továbbá X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet ezüst-nitráttal reagáltatjuk, a kapott dinitrátot egy dikarbonsavval reagáltatjuk, és az így kapott, n=0 értékű, továbbá X és Y helyén együttesen (III) vagy (IV) képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű platinakomplexet elkülönítjük. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

50

55

60

65

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (XII) általános képletű vegyületek — a képletben R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y, m és n jelentése az 1. igénypontban megadott, míg A' jelentése egyszeri kémiai kötés vagy l,

vagy 2 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű vegyületként (XIV) általános képletű vegyületet — a képletben $R_1, R_2, R_3, R_4, X, Y, m, n$ és A' jelentése a tárgyi körben megadott — használunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

3. A 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (XIII) általános képletű vegyületek — a képletben R_1, R_2, R_4, X, Y, m és n jelentése az 1. igénypontban és A' jelentése a 2. igénypontban megadott — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű vegyületként (XV) általános képletű vegyületet — a képletben $R_1, R_2, R_4, X, Y, m, n$ és A' jelentése a tárgyi körben megadott — használunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (XIV) általános képletű vegyületet — a képletben R_1, R_2, R_3, R_4, m és A' jelentése a 2. igénypontban megadott — és 1,1-ciklobután-dikarbonsavat használunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként $m=0$ értékű, R_1, R_2, R_3 és R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó és A' helyén $-(CH_2)_2$ -csoportot tartalmazó (XIV) általános képletű vegyületet használunk. (Elsőbbsége: 1985.08.01.)

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként $m=0$ értékű, R_1, R_2, R_3 és R_4 helyén hidrogénatomot és A' helyén $-CH_2$ -csoportot tartalmazó (XIV) általános képletű vegyületet használunk. (Elsőbbsége: 1985.04.25.)

7. A 2. igénypont szerinti eljárás platina(II)-1,1-ciklobután-dikarboxilát-2-(amino-metil)-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 2-(amino-metil)-pirrolidint és 1,1-ciklobután-dikarbonsavat használunk. (Elsőbbsége: 1984.09.12.)

8. A 2. igénypont szerinti eljárás platina(II)-1,1-ciklobután-dikarboxilát-2-(amino-metil)-azetidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 2-(amino-metil)-azetidint és 1,1-ciklobután-dikarbonsavat használunk. (Elsőbbsége: 1985.04.25.)

9. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (XIV) általános képletű vegyületet — a képletben R_1, R_2, R_3, R_4, m és A' jelentése a 2. igénypontban megadott — és oxálsavat használunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként $m=0$ értékű, R_1, R_2, R_3 és R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó és A' helyén $-(CH_2)_2$ -csoportot tartalmazó (XIV) általános képletű vegyületet használunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

11. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként $m=0$

8

értékű, R_1, R_2, R_3 és R_4 helyén hidrogénatomot és A' helyén $-CH_2$ -csoportot tartalmazó (XIV) általános képletű vegyületet használunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

5 12. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (XIV) általános képletű vegyületet — a képletben R_1, R_2, R_3, R_4, m és A' jelentése a 2. igénypontban megadott —, platina(II)-kálium-halogenidet és hidrogén-peroxidot használunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (XIV) általános képletű vegyületet — a képletben R_1, R_2, R_3, R_4, m és A' jelentése a 2. igénypontban megadott —, platina(II)-kálium-kloridot és hidrogén-peroxidot használunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy $m=0$ értékű, R_1, R_2, R_3 és R_4 helyén hidrogénatomot és A' helyén $-(CH_2)_2$ -csoportot tartalmazó (XIV) általános képletű vegyületet használunk. (Elsőbbsége: 1984.09.12.)

15. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy $m=0$ értékű, R_1, R_2, R_3 és R_4 helyén hidrogénatomot és A' helyén $-CH_2$ -csoportot tartalmazó (XIV) általános képletű vegyületet használunk. (Elsőbbsége: 1985.04.25.)

16. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy $m=0$ értékű és R_2 helyén hidrogénatomot és A' helyén $-(CH_2)_2$ -csoportot tartalmazó (XIV) általános képletű vegyületet — a képletben R^1, R^3 és R^4 jelentése a 13. igénypontban megadott — használunk. (Elsőbbsége: 1984.12.22.)

17. A 16. igénypont szerinti eljárás platina(IV)-cisz-diklór-transz-dihidroxi-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint használunk. (Elsőbbsége: 1984.12.22.)

18. A 16. igénypont szerinti eljárás platina(IV)-cisz-diklór-transz-dihidroxi-2-(1-amino-etil)-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 2-(1-amino-etil)-pirrolidint használunk. (Elsőbbsége: 1984.12.22.)

19. A 13. igénypont szerinti eljárás platina(IV)-cisz-diklór-transz-dihidroxi-2-(amino-metil)-aziridin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 2-(amino-metil)-aziridint használunk. (Elsőbbsége: 1985.01.22.)

20. A 16. igénypont szerinti eljárás platina(IV)-cisz-diklór-transz-dihidroxi-2-(amino-metil)-1-metil-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 2-(amino-metil)-1-metil-pirrolidint használunk. (Elsőbbsége: 1984.12.22.)

21. A 13. igénypont szerinti eljárás platina(IV)-cisz-diklór-transz-dihidroxi-2-(amino-metil)-azetidin előállítására, *azzal jelle-*

65

mezeve, hogy kiindulási anyagként 2-(amino-metil)-azetidint használunk.

(Elsőbbsége: 1985.01.22.)

22. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (XV) általános képletű vegyületet — a képletben R_1, R_2, R_4, m és A' jelentése a 2. igénypontban megadott —, platina(II)-kálium-halogénidet és hidrogén-peroxidot használunk.

(Elsőbbsége: 1985.09.10.)

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (XV) általános képletű vegyületet — a képletben R_1, R_2, R_4, m és A' jelentése a 2. igénypontban megadott —, platina(II)-kálium-kloridot és hidrogén-peroxidot használunk.

(Elsőbbsége: 1985.09.10.)

24. A 22. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként A' helyén metilénsoportot tartalmazó (XV) általános képletű vegyületet — a képletben a többi helyettesítő jelentése a 23. igénypontban megadott — használunk.

(Elsőbbsége: 1985.09.10.)

25. A 22. igénypont szerinti eljárás platina(IV)-cisz-diklór-transz-dihidroxi-1-(2-amino-etil)-pirrolidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 1-(2-amino-etil)-pirrolidint használunk.

(Elsőbbsége: 1984.09.12.)

26. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű diamin-származékot — a képletben A, R_1, R_2, R_3, R_4, l és m jelentése az 1. igénypontban megadott — ekvimoláris mennyiségű platina(II)-kálium-kloriddal vizes közegben 0-100°C 4 óra és 3 nap közötti reakcióidővel reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1985.09.10.)

27. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet — a képletben A, R_1, R_2, R_3, R_4, l és m jelentése az 1. igénypontban megadott — főlegben vett hidrogén-peroxiddal reagál-

tatjuk vizes közegben 0-100°C-on 0,5-10 órás reakcióidővel. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

28. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az $n=0$ értékű, X és Y helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet — a képletben A, R_1, R_2, R_3, R_4, l és m jelentése az 1. igénypontban megadott — kétszeres moláris mennyiségű ezüst-nitráttal reagáltatjuk vizes közegben 1-30°C-on 1 nap és 1 hét közötti reakcióidővel. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

29. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az $n=0$ értékű, X és Y helyén nitrátsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet — a képletben A, R_1, R_2, R_3, R_4, l és m jelentése az 1. igénypontban megadott — ekvimoláris mennyiségű dikarbonsavval reagáltatjuk vizes közegben 1-30°C-on 1 óra és 1 hét közötti reakcióidővel. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy dikarbonsavként oxálsavat, 1,1-ciklobután-dikarbonsavat vagy sóikat használjuk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

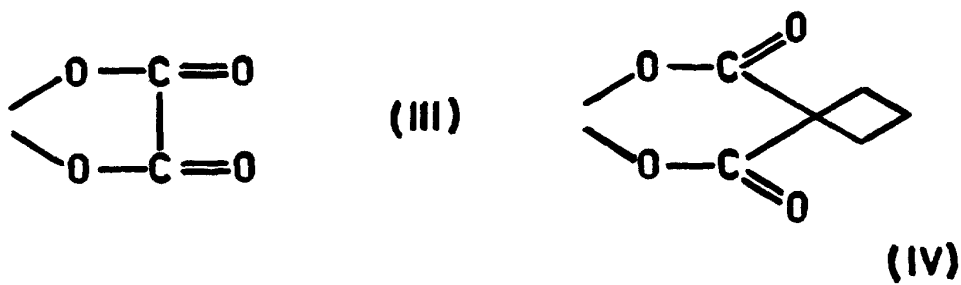
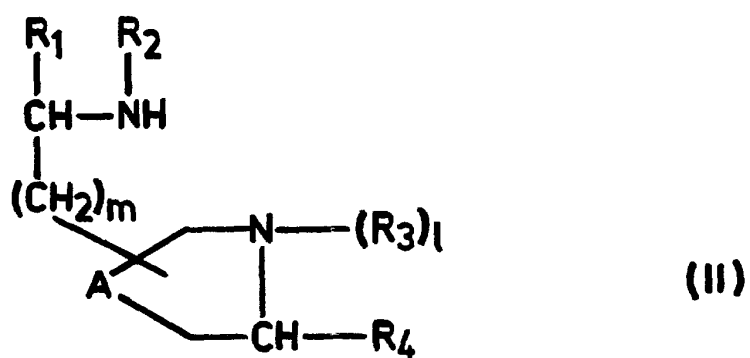
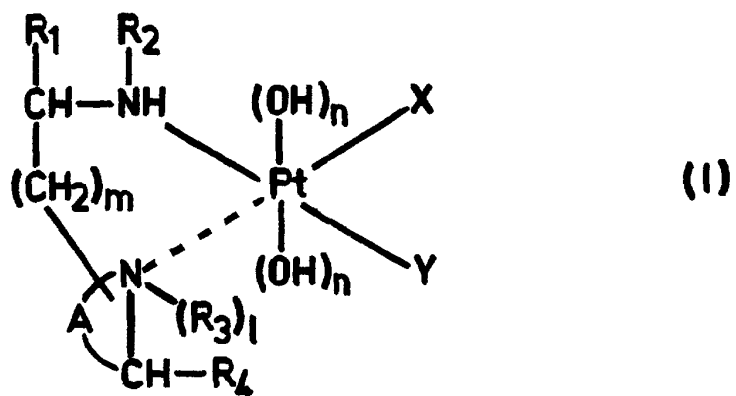
31. Eljárás tumorelleni hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve* hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű platina-komplexet — a képletben

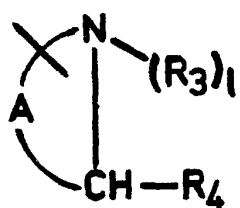
A jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilénsoport,

R_1, R_2, R_3 és R_4 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilsoportot jelent,

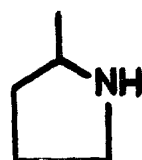
X és Y egymástól függetlenül halogénatomot jelent, vagy együtt (III) vagy (IV) képletű csoportot alkot, továbbá l, m és n értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor X és Y egyidejű jelentése halogénatomtól eltérő —

a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó — és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1985.09.10.)

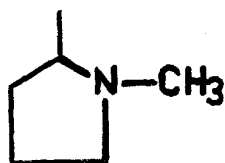
Int.Cl₄ C 07 F 15/00; A 61 K 33/24

Int.Cl₄ C 07 F 15/00; A 61 K 33/24

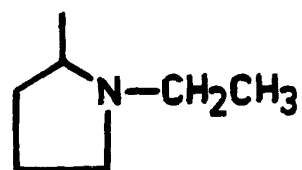
(V)



(VI)



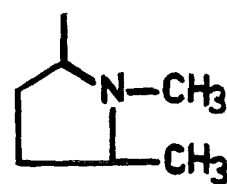
(VII)



(VIII)

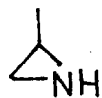


(IX)

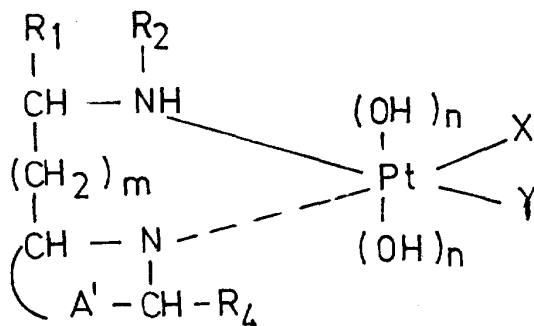


(X)

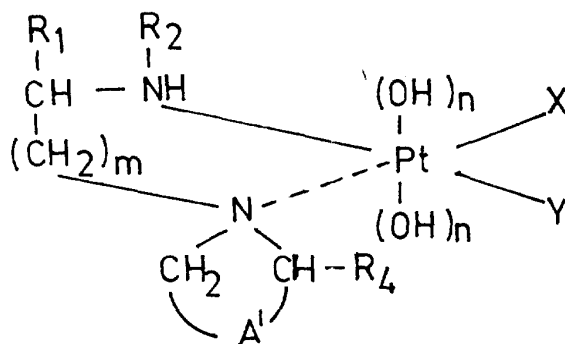
Int.Cl. C 07 F 15/00; A 61 K 33/24



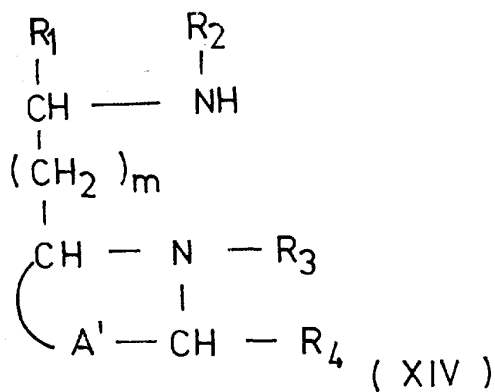
(XI)



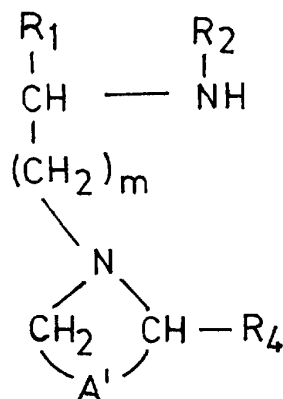
(XII)



(XIII)



(XIV)



(XV)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 907. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod