



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

392 273 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 816/89

(51) Int.Cl.⁵ : C07D 207/08

(22) Anmeldetag: 6. 4.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1990

(45) Ausgabetag: 25. 2.1991

(30) Priorität:

7. 4.1988 JP 85594/1988 beansprucht.
7. 4.1988 JP 85595/1988 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

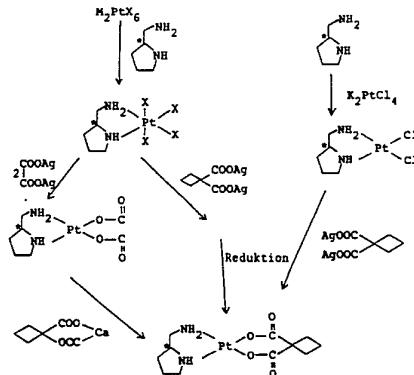
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, UNEXAMINED APPLICATION,
SEKTION C, BAND 8, NR. 260, 29. NOVEMBER 1984 THE
PATENT OFFICE JAPANESE GOVERNMENT SEITE 134 C 254
KOKAI-NR. 59-139360 (TANABE SEIYAKU K.K. ET.AL.)
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, BAND 21, NR. 7,
JULI 1978 YOSHINORI KIDANI ET AL. 'ANTTUMOR
ACTIVITY OF 1,2-DIAMINOCYCLOHEXANE-PLATINUM COMPLEXES
AGAINST SARCOMA 180 ASCITES FORM' SEITEN 1315-1318.

(73) Patentinhaber:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
TOKIO (JP).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PLATINKOMPLEXEN

(57) Ein Verfahren zur Herstellung von 1,1-Cyclobutandi-carboxylato(2-aminomethylpyrrolidin,platin (II) der folgenden Formel (1), welches als Krebsbekämpfungsmit tel brauchbar ist, und optisch aktiven Derivaten hier von. Das Verfahren läuft über irgendeine der drei fol genden Reaktionsrouten ab. (worin M ein Natrium- oder Kaliumatom bedeutet, X ein Halogenatom ist und der Stern die Asymmetrie des Kohlenstoffatoms an der 2-Po sition des Pyrrolidinringes andeutet).

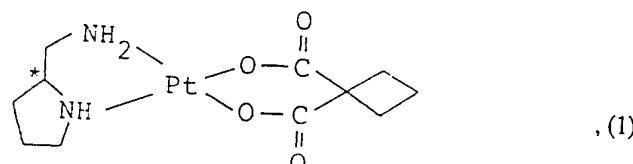


B

AT 392 273

Vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 1,1-Cyclobutandicarboxylato-(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II), dargestellt durch die folgende Formel (1), und optisch aktive Derivate hiervon:

5



15

(worin der Stern die Asymmetrie des Kohlenstoffatoms an der 2-Position des Pyrrolidinringes andeutet)
 Insbesonders bezieht sich auf die 2-Position.

Insbesonders bezieht sich vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung eines Platinkomplexes der obigen Formel (1) oder optisch aktiver Derivate hiervon, indem man ein Salz der vierwertigen Platinssäure mit 2-Aminomethylpyrrolidin oder einem optisch aktiven Derivat hiervon umsetzt und sodann das so erhaltene Tetrahalogeno-(diammin)platin (IV) mit Silveroxalat und dem Kalziumsalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure umsetzt. Alternativ kann das Tetrahalogeno(diammin)platin (IV) mit einem Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure umgesetzt werden. Das Reaktionsprodukt wird sodann reduziert.

Weiters bezieht sich vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung eines Platinkomplexes der obigen Formel (1) oder optisch aktiver Derivate hiervon, indem man *cis*-Dichloro-(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) oder ein optisch aktives Derivat hiervon in Wasser suspendiert und sodann ein Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure zusetzt, um die Reaktion zu starten.

Seit der Feststellung der Antitumoraktivität von Cisplatin (CDDP) durch Rosenberg et al. [Nature, 222, 385 (1969)], wurden aktive Forschungen an Platinkomplexen mit Antitumoraktivität vorgenommen. Obgleich eine Anzahl von organischen Platinkomplexen mit verschiedenen Liganden synthetisiert und deren Antitumoraktivitäten untersucht wurden, weisen 1,1-Cyclobutandicarboxylato(2-aminomethylpyrroloidin)platin (II) und optisch aktive Derivate hiervon eine besonders hervorstechende Antitumoraktivität auf. Diese Platinkomplexe wurden bisher nach folgendem Verfahren, beschrieben in J. Med. Chem., 21, 1315 (1978), Japanische Patentveröffentlichung Nr. 59-139360, Japanische Patentveröffentlichung Nr. 54-46752, usw. (siehe Japanische Patentveröffentlichung Nr. 61-76497), synthetisiert:

(worin M ein Wasserstoff- oder Natriumatom bedeutet und der Stern die oben angegebene Bedeutung besitzt).

Diese herkömmliche Methode hatte jedoch folgende Probleme:

(1) Da drei Schritte nötig sind, um die Endverbindung aus dem Anfangs-Diamin zu erhalten, dauert es mehrere Tage, um das Syntheseverfahren abzuschließen.

5 (2) Eine langwierige Nachbehandlung ist notwendig, da das Wasser, das als Lösungsmittel beim Syntheseschritt von der Dichloroverbindung der Formel

(3) zur Dinitratoverbindung der Formel (4) verwendet wird, bei niedriger Temperatur eingeeengt werden muß.

(3) Das Silberchlorid, das in der Stufe der Synthese der Dichloroverbindung der Formel (3)

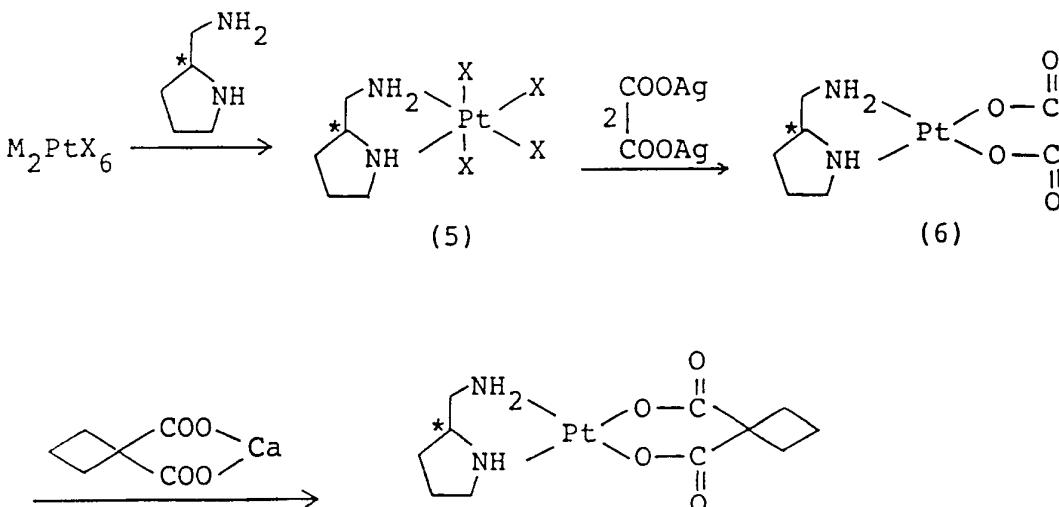
Dinitratoverbindung der Formel (4) entsteht, hat so eine feinteilige Form, daß ein sehr mühsamer Aufwand notwendig ist, um es zu entfernen. Zusätzlich ist eine Titration mit NaCl notwendig, um den Silberionenüberschuß zu entfernen, was zu einer sehr zeitaufwendigen Nachbehandlung führt.

Im Zuge intensiver Studien, die der Entwicklung einer Methode zur effizienten und zeitsparenden Herstellung des Platinkomplexes der Formel (1) gewidmet waren, entdeckten die Erfinder das erfundungsgemäße Verfahren, welches unten beschrieben wird, womit die obengenannten Probleme des Verfahrens gemäß dem Stand der Technik erfolgreich gelöst wurden.

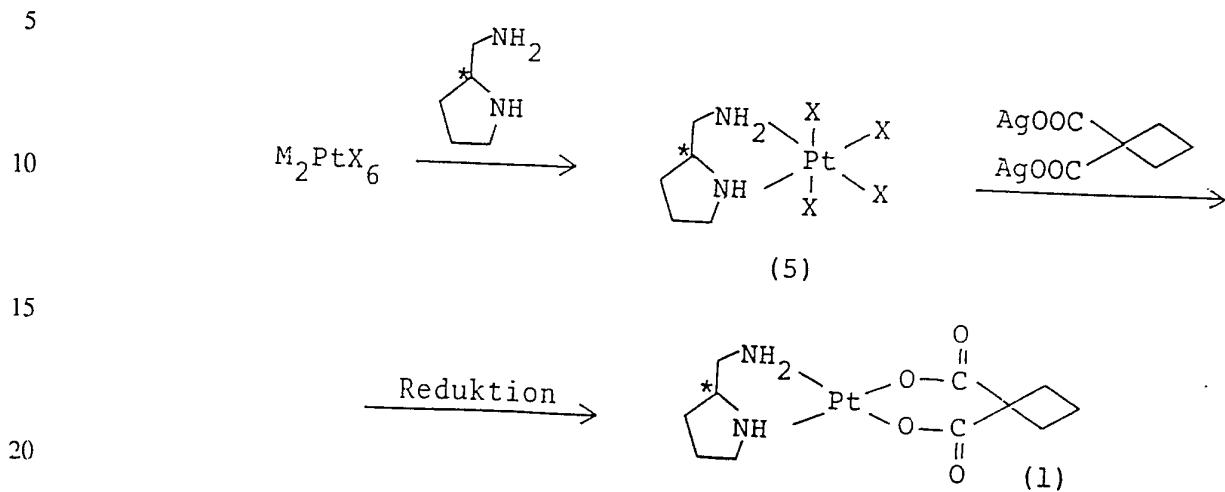
Vorliegende Erfindung umfaßt drei Grundverfahren zur Herstellung von 1,1-Cyclobutandicarboxylato-(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) oder eines optisch aktiven Derivates hiervon, ohne daß dabei die bisher festgestellten Probleme auftreten. Im ersten Verfahren wird ein Salz der vierwertigen Platinsäure mit 2-Aminomethylpyrrolidin oder einem optisch aktiven Derivat hiervon zur Synthese von Tetrahalogeno-(diammin)platin (IV) umgesetzt, welches sodann mit Silberoxalat und dem Kalziumsalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure umgesetzt wird (nachstehendes Reaktionsschema I). Im zweiten Verfahren wird das synthetisierte Tetrahalogeno(diammin)platin (IV) mit einem Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure umgesetzt und das Reaktionsprodukt sodann reduziert (nachstehendes Reaktionsschema II). Beim dritten Verfahren wird cis-Dichloro(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) oder ein optisch aktives Derivat hiervon in Wasser suspendiert und sodann ein Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure zur Suspension hinzugefügt, um die Reaktion zu starten (nachstehendes Reaktionsschema III).

Die vorliegende Erfindung wird auf der Basis dieser drei Verfahren durchgeführt.

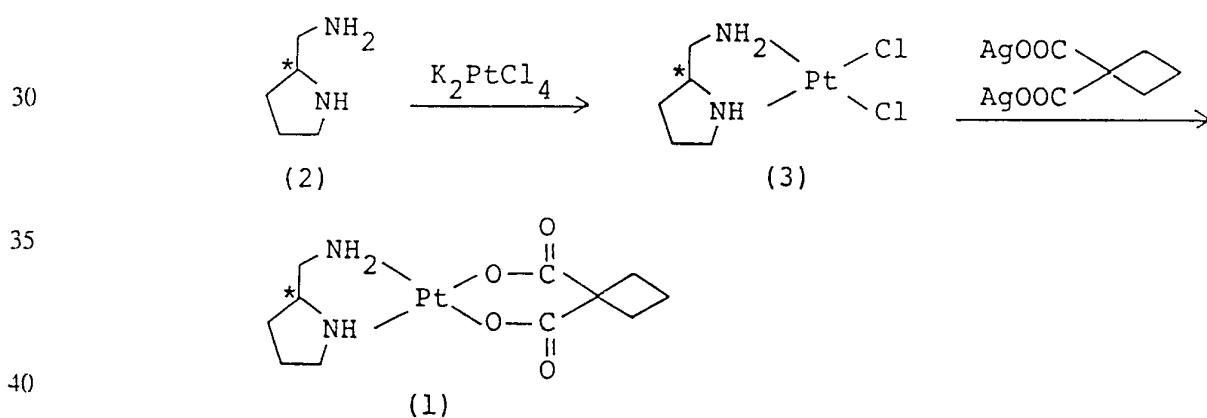
Nachstehend sind die Reaktionsschemas für die drei erfundungsgemäßen Verfahren gezeigt:



Reaktionsschema II



Reaktionsschema III



45 (wobei M ein Natrium- oder Kaliumatom bedeutet, X ein Halogenatom ist, und der Stern die oben angegebene Bedeutung besitzt).

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden in der Folge näher erläutert.

Verfahren gemäß Reaktionsschema I:

Ein Tetrahalogeno(2-aminomethylpyrrolidin)platin (IV) entsprechend der Formel (5) oder ein optisch aktives Derivat hiervon wird in Wasser suspendiert und mit einer 2-Äquivalentmenge Silberoxalat versetzt. Die Suspension wird unter Rühren bei einer Temperatur im Bereich von 60 - 100 °C gewöhnlich während einer Zeitdauer von 1 - 2 h umgesetzt. Die Reaktionslösung wird zur Abtrennung der unlöslichen Bestandteile filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Fällungsprodukt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, um Oxalato(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) oder ein optisch aktives Derivat hiervon zu erhalten. Die wässrige Lösung des so erhaltenen Oxalato(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) wird mit einer äquivalenten oder größeren Menge des Kalziumsalzes der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure versetzt und die Mischung unter Rühren bei einer Temperatur von 80 - 100°C gewöhnlich während einer Zeitdauer von 2 - 5 h umgesetzt. Die Reaktionslösung wird zur Abtrennung von ausgefällttem Kalziumoxalat filtriert. Danach wird das Filtrat im Vakuum eingeengt und das Fällungsprodukt mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 1,1-Cyclobutandicarboxylato-(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) dargestellt in Formel (1) oder ein optisch aktives Derivat hiervon zu erhalten.

Verfahren gemäß Reaktionsschema II

Ein Tetrahalogeno(2-aminomethylpyrrolidin)platin (IV), dargestellt in Formel (5), wird mit einer äquivalenten Menge des Silbersalzes der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure umgesetzt. In Gegenwart von 2 Äquivalenten Silbernitrat wird das Reaktionsprodukt mit einem geeigneten Reduktionsmittel reduziert, um 1,1-Cyclobutandicarboxylato(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) oder ein optisch aktives Derivat hiervon zu erhalten.

Verfahren gemäß Reaktionsschema III

cis-Dichloro(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II), dargestellt in Formel (3), oder ein optisch aktives Derivat hiervon wird in Wasser suspendiert und mit einer äquimolaren Menge des Silbersalzes der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren bei einer Temperatur von 0 - 100 °C, vorzugsweise 20 - 60 °C, gewöhnlich während einer Zeitdauer von 0,5 - 4 h umgesetzt.

Die Reaktionslösung wird zur Abtrennung des ausgefällten Silberchlorids filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Fällungsprodukt wird mit Wasser gewaschen und unter Belüftung gewöhnlich bei einer Temperatur im Bereich von 0 - 80 °C getrocknet, um 1,1-Cyclobutandicarboxylato(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II), dargestellt in Formel (1), oder ein optisch aktives Derivat hiervon zu erhalten.

Erfindungsgemäß können 1,1-Cyclobutandicarboxylato(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II), welches potentiell Anwendung als Krebsbekämpfungsmittel findet, oder optisch aktive Derivate hiervon innerhalb einer kurzen Zeitperiode wirksam synthetisiert werden. Die besonderen Vorteile der vorliegenden Erfundung sind wie folgt:

(i) Im bekannten Verfahren muß das Wasser, welches als Lösungsmittel in der Stufe der Synthese der Dichloroverbindung gemäß Formel (3) zur Dinitratoverbindung gemäß Formel (4) verwendet wird, bei niedriger Temperatur eingeengt werden, wodurch für die Nachbehandlung ein beträchtlicher Zeitaufwand erforderlich ist. Diese Stufe ist aus allen Verfahren der vorliegenden Erfundung beseitigt, wodurch die Zeit, die zur Vollendung der Synthesereaktion nötig ist, signifikant reduziert wird.

(ii) Im bekannten Verfahren bilden sich sehr feine Teilchen von Silberchlorid, welche durch Filtration abgetrennt werden müssen, was viel Arbeit und Zeit und die Verwendung spezieller Medien, wie die eines Milliporefilters, erfordert. In den erfundungsgemäßen Verfahren, die die Reaktionsstufen I und II durchlaufen, bildet sich ein teilchenförmiger unlöslicher Stoff (ein Silberhalogenid), aber die Teilchen agglomerieren im Reaktionssystem, um zu Körnern zu wachsen. Daher können sie sehr leicht abgetrennt werden, sodaß die für die Synthese benötigte Zeit verkürzt wird.

(iii) Im bekannten Verfahren sind zwei Stufen erforderlich, um aus der Dichloro-Ausgangsverbindung gemäß Formel (3) die Endverbindung [d. i. der Platinkomplex gemäß Formel (1)] zu erhalten. Im erfundungsgemäßen Verfahren, welches das Reaktionsschema III durchläuft, ist nur eine Stufe notwendig, um die Verbindung gemäß Formel (3) zu erhalten. Als Ergebnis wird die Gesamtzeit der Synthese auf mehrere Stunden reduziert, im Gegensatz zu den mehreren Tagen, die früher benötigt wurden.

(iv) Im bekannten Verfahren ist eine beachtliche Zeit erforderlich, um die Silberionen abzutrennen, die in der Stufe der Synthese der Dinitratoverbindung gemäß Formel (4) aus der Dichloroverbindung gemäß Formel (3) anfallen. Diese Stufe ist im erfundungsgemäßen Verfahren, welches das Reaktionsschema III durchläuft, nicht notwendig, und daher kann es in einem sehr kurzen Zeitraum vollendet werden.

Die Erfundung wird durch die folgenden Beispiele, ohne auf diese beschränkt zu sein, näher erläutert.

Beispiel 1

Natriumchloroplatinat (IV) (56,2 g, 0,1 Mol) wurde in Wasser gelöst und eine 1 n Lösung von NaOH (220 ml), welche (R)-2-Aminomethylpyrrolidindihydrochlorid (19,03 g, 0,11 Mol) enthielt, zur Lösung hinzugefügt. Nach 5 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde konzentrierte HCl (19 ml) zugesetzt und das Gemisch unter Rückfluß 1 h lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die durch Filtration aufgenommene Fällung bei 50 °C während 5 h getrocknet, um 34,4 g Tetrachloro[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (IV) (Ausbeute 79 %) zu erhalten. F. 240 °C (unter Zersetzung).

Elementaranalyse nach C₅H₁₂N₂Cl₄Pt

Berechnet (%)	C 13,74	H 2,77	N 6,41
Gefunden (%)	C 13,80	H 2,61	N 6,47

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3220, 3170, 1580

Beispiel 2

Kaliumbromoplatinat (IV) (30 g, 39,9 mMol) wurde in Wasser (300 ml) suspendiert und eine wäßrige Lösung (80 ml) enthaltend 3,51 g (87,7 mMol) NaOH und 7,58 g (43,8 mMol) (R)-2-Aminomethylpyrrolidindihydrochlorid zur Suspension hinzugefügt. Nach 3 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 15 ml 47 % Bromwasserstoffsäure zugesetzt und das Gemisch bei 80 °C während 20 min gerührt. Die Mischung wurde auf 5 °C gekühlt und 1 h lang gerührt. Die kristalline Fällung wurde durch Filtration aufgenommen und bei 60 °C 2 h lang getrocknet, um 23,2 g Tetrabromo[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (IV) (Ausbeute 94 %) zu erhalten. F. 263 °C (unter Zersetzung).

10 Elementaranalyse nach C₅H₁₂N₂Br₄Pt

	C	H	N	Br	Pt
Berechnet (%)	10,00	2,04	4,59	51,85	31,40
Gefunden (%)	9,77	1,97	4,56	51,98	31,73

15 IR v^{KBr} _{max} cm⁻¹: 3500, 3150, 1560

Beispiel 3

20 Tetrachloro[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (IV) (1,0 g, 2,3 mMol) und Silberoxalat (1,53 g, 5 mMol) wurden mit 50 ml Wasser versetzt und das Gemisch unter Rückfluß 1 h lang unter Rühren erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das unlösliche Material abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ein Volumen von etwa 5 ml eingeengt. Die kristalline Fällung wurde durch Filtration aufgenommen und getrocknet, um 0,67 g Oxalato[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]-platin (II) (Ausbeute 76 %) zu erhalten.

25 Elementaranalyse nach C₇H₁₂N₂O₄Pt

Berechnet (%)	C 21,94	H 3,16	O 7,31
Gefunden (%)	C 21,64	H 3,09	O 7,18

30 Das so erhaltene Oxalato[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (II) (0,67 g, 1,8 mMol) wurde in 45 ml Wasser gelöst und das Kalziumsalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure (0,42 g, 2,3 mMol) zur Lösung hinzugefügt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß und unter Rühren 2 h lang erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das unlösliche Material abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf ein Volumen von 3 ml eingeengt. Die kristalline Fällung wurde durch Filtration aufgenommen und getrocknet, um 0,65 g 1,1-Cyclobutandicarboxylato[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (II) (Ausbeute 82 %) zu erhalten.

Beispiel 4

40 Tetrachloro[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (IV) (1,0 g, 2,3 mMol) und Silberoxalat (1,53 g, 5 mMol) wurden mit 50 ml Wasser versetzt und das Gemisch unter Rückfluß und Rühren 1 h lang erhitzt. Das Kalziumsalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure (0,75 g, 4,1 mMol) wurde zur Reaktionslösung zugesetzt und die Mischung unter Rückfluß und Rühren 2 h lang erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde das unlösliche Material abfiltriert und das Filtrat auf ein Volumen von etwa 5 ml eingeengt. Die kristalline Fällung wurde durch Filtration aufgenommen und getrocknet, um 0,67 g 1,1-Cyclobutandicarboxylato[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (II) (Ausbeute 64 %) zu erhalten.

Beispiel 5

45 Das gemäß Beispiel 2 synthetisierte Tetrabromo[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (IV) (15,0 g, 24,4 mMol) wurde gemäß Beispiel 4 behandelt, um 8,53 g 1,1-Cyclobutandicarboxylato[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (II) (Ausbeute 77 %) zu erhalten.

Beispiel 6

50 Tetrachloro[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (IV) (4,37 g, 10 mMol) und ein Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure (3,08 g, 10 mMol) wurden mit 400 ml Wasser versetzt und das Gemisch wurde während 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das unlösliche Material wurde abfiltriert und Silbernitrat (3,40 g, 20 mMol) und Hydrazinhydrat (0,250 g, 5 mMol) wurden dem Filtrat zugesetzt. Nach 3 stündigem Rühren der Mischung bei Raumtemperatur wurde eine 1 n Lösung von NaOH (20 ml, 20 mMol) zugesetzt und das Gemisch eine weitere Stunde gerührt. Nach dem Abfiltrieren des unlöslichen Stoffes wurde das Filtrat auf ein Volumen von 30 ml eingeengt.

55 Die kristalline Fällung wurde durch Filtration aufgenommen und getrocknet, um 2,28 g 1,1-

Cyclobutandicarboxylato[(R)-2-aminomethylpyrrolidin]platin (II) (Ausbeute 50 °C) zu erhalten.

Beispiel 7

(R)-cis-Dichloro(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) (4,95 g, 13,5 mMol) wurde in 420 ml Wasser suspendiert und das nach einer herkömmlichen Methode synthetisierte Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure (4,85 g, 13,5 mMol), zur Suspension zugesetzt, wonach 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das ausgefällte Silberchlorid wurde abgetrennt und die entstandene Lösung im Vakuum auf ein Volumen von 50 ml eingeengt, worauf weiße Kristalle ausgefallen sind. Die Lösung wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die entstandenen Kristalle durch Filtration aufgenommen. Die Kristalle wurden mit Wasser gewaschen und unter Belüftung bei 60 °C während 8 h getrocknet, um 4,92 g (R)-1,1-Cyclobutandicarboxylato-(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) (Ausbeute 80 %) zu erhalten. F. 256 °C (unter Zersetzung).

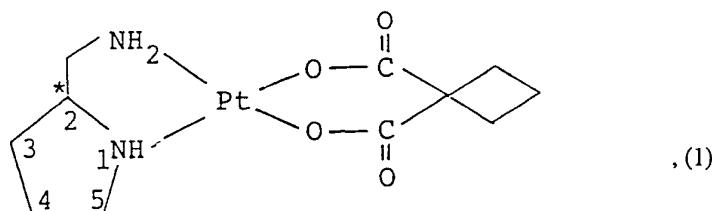
15

PATENTANSPRÜCHE

20

1. Verfahren zur Herstellung eines Platinkomplexes der Formel (1)

25



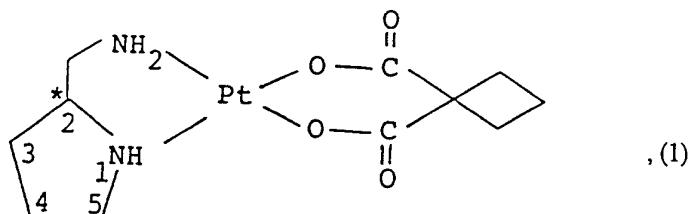
35

40 (worin der Stern die Asymmetrie des Kohlenstoffatoms an der 2-Position des Pyrrolidinringes andeutet) oder eines optisch aktiven Derivates hiervon, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Salz der vierwertigen Platinsäure mit 2-Aminomethylpyrrolidin oder einem optisch aktiven Derivat hiervon umsetzt und sodann das so erhaltene Tetrahalogenodiamminplatin (IV) mit Silberoxalat und dem Kalziumsalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure umsetzt.

45

2. Verfahren zu Herstellung eines Platinkomplexes der Formel (1):

50



60

AT 392 273 B

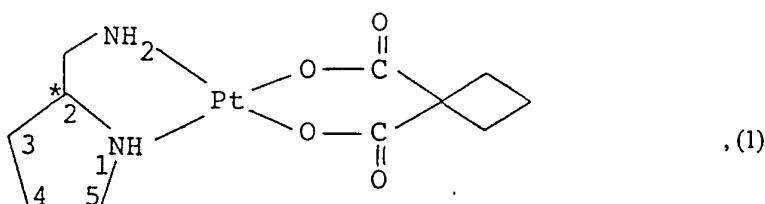
(worin der Stern die Asymmetrie des Kohlenstoffatoms an der 2-Position des Pyrrolidinringes andeutet) oder eines optisch aktiven Derivates hiervon, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Salz der vierwertigen Platinsäure mit 2-Aminomethylpyrrolidin oder einem optisch aktiven Derivat hiervon umsetzt, und sodann das so erhaltene Tetrahalogeno(diammin)platin (IV) mit dem Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure umsetzt.

5

3. Verfahren zur Herstellung eines Platinkomplexes der Formel (1):

10

15



20

25

(worin der Stern die Asymmetrie des Kohlenstoffatoms an der 2-Position des Pyrrolidinringes andeutet) oder eines optisch aktiven Derivates hiervon, dadurch gekennzeichnet, daß man cis-Dichloro-(2-aminomethylpyrrolidin)platin (II) oder ein optisch aktives Derivat hiervon suspendiert und sodann dieser Suspension das Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure zusetzt.

30

35