

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200 987 B

(22) Bejelentés napja: 1986.08.18.

(21) 3619/86

(33) US

(32) 1985.08.21.

(31) 767 928

(51) Int Cl⁵

C07C 211/15

A 61 K 31/13

(41) (42) Közzététel napja: 1988.04.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28. SZKV 90/09.

(72) Feltalálók:

Gerhart Fritz, Kehl/Leutesheim, DE
Mamont Pierre, Strasbourg (FR)

(73) Szabadalmaz:

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio (US)

(54) ELJÁRÁS GEM-DIHALOGÉN-1,8-DIAMINO-4-AZA-OKTÁN-SZÁRMAZÉKOK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERTÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

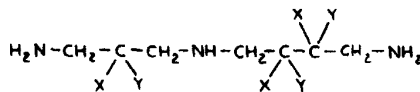
A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására.

Az (I) általános képletben

X és Y hidrogén- vagy klór- vagy fluoratom, azzal a feltétellel, hogy egyidejűleg két halogén-

atom van jelen, geminális helyzetben.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, sejtburjánzást gátló és tumor elleni gyógyszerkészítmények előállítására.



(I)

A leírás terjedelme: 11 oldal, 4 ábra

HU 200 987 B

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, sejtburjánzást gátló és tumorelleni hatással rendelkező vegyületek és gyógyszerkészítmények előállítására.

Jól ismert az a megfigyelés, hogy bizonyos természetes poliaminok, így a putreszcin, spermidin és spermin bioszintézise a normál, nyugalomban levő sejtekhez viszonyítva gyorsan szaporodó sejtekben mutatkozik meg. Ezzel szemben az is ismeretes, hogy a putreszcin- és spermidin-készlet kimerítése csökkenti a sejt szaporodást.

Az ornitin metabolikus előanyaga (prekursora) a putreszcinnek, amely viszont metabolikus előanyaga a spermidinnek és ez metabolikus előanyaga a sperminnek. Ezeket a biokémiai átalakulásokat metabolikusan az ornitin-dekarboxiláz, a spermidin-szintáz, illetve a spermin-szintáz enzimek katalizálják. A spermidin- és spermin-szintáz enzimek továbbá ko-subsztrátumként dekarboxilezett S-adenozil-L-metionint használnak, ami az S-adenozil-L-metionin-dekarboxiláz enzim reakcióterméke. Ezeknek az enzimeknek az inhibitorai, beleértve tehát az S-adenozil-L-metionin-dekarboxiláz inhibitorait is, arra szolgálnak, hogy meggátolják a putreszcin és az ebből származó nagyobb molekulastílyú poliaminok, vagyis a spermidin és spermin bioszintézisét, és így elméletileg hatásosak mint sejtburjánzást gátló és/vagy tumor elleni szerek.

A múltban azonban az irreverzibilis ornitin-dekarboxiláz inhibitorok vagy az S-adenozil-L-metionin-dekarboxiláz, spermidin-szintáz és spermin-szintáz inhibitorok alkalmazása nem bizonyult egész hatásosnak. Így például a putreszcin és a spermidin nem eszenciálisak a sejtek életképességének fenntartásához, amíg a már meglévő spermin-készletet egy bizonyos kritikus szint felett tartjuk. Másfelől a dekarboxiláz enzimek tökéletes in vivo gátlása azok gyors átalakulása miatt nehéz.

A jelen találmány feltalálói felfedeztek egy vegyületcsoportot, amely kimeríti a sejtekben a természetes sperminszintet. Ezek a vegyületek nagyhatású inhibitorai a sejtek szaporodásának gyorsan burjánzó sejtekben.

A találmány tárgyát a spermidin bizonyos szelektív gem-dihalogén-származékainak az előállítására képezi. Közlelebről a találmány az (I) általános képletű gem-dihalogén-1,8-diamino-4-aza-oktán-származékok és szervesen savakkal képzett, gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására vonatkozik, a képletben X és Y hidrogén- vagy halogénatom, azzal a feltétellel, hogy egyidejűleg két halogénatom van jelen és azok geminális helyzetben találhatók.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fenti vegyületeket hatóanyagokként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása, melyek sejtburjánzást gátló és tumor elleni szerekként alkalmazhatók.

Amint azt már említettük, a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik a gem-dihalogén-spermidineknek egy speciális csoportját képezik. A leírásban azonban jobban definiált nomenklaturát alkalmazunk, és a vegyületeket a gem-dihalogén-1,8-diamino-4-aza-oktánok származékainak nevezük. A leírásban a halogén kifejezés kizárólag a

klór- és fluor-szubsztituensekre vonatkozik.

Valamennyi, a találmány szerint előállított vegyület gem-halogén-származék. Vagyis a vegyületek az 1,8-diamino-4-aza-oktán 2,2-dihalogén-, 6,6-dihalogén- vagy 7,7-dihalogén-származékaira vannak korlátozva, amint azt a bevezetésbe és az igénypontokba illesztett feltételes korlátozással jeleztük. Így az 1. igénypont szerint előállítható vegyületek a következők:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

2,2-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán,
2,2-diklór-1,8-diamino-4-aza-oktán,
2-klór-2-fluor-1,8-diamino-4-aza-oktán,
6,6-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán,
6,6-diklór-1,8-diamino-4-aza-oktán,
6-klór-6-fluor-1,8-diamino-4-aza-oktán,
7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán,
7,7-diklór-1,8-diamino-4-aza-oktán,
7-klór-7-fluor-1,8-diamino-4-aza-oktán.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű bázisok gyógyszerészetileg elfogadható sói azok nem-toxikus szervesen savaddíciós sói. Erre a célra megfelelő szervesen savak például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav és foszforsav.

A találmány szerint valamennyi vegyületet az [A] vagy [B] reakciósorozattal állítjuk elő, kiindulva a megfelelő (II) általános képletű 2,2-dihalogén-1,4-butándiolokból, amelyek képletében X' és Y' jelentése klór- vagy fluoratom. A fenti vegyületeket könnyen előállíthatjuk úgy, hogy a megfelelő 2,2-dihalogén-borostyánkősavat trifluor-ecetsavval reagáltatva először a megfelelő 2,2-dihalogén-borostyánkősav-anhidridet képezzük. Az anhidridet metanollal hasítva képezzük a megfelelő metil-2,2-dihalogén-szukcinátot. A szabad savcsoportot boránmetil-szulfid-komplexszer redukálva képezzük a megfelelő alkoholt, vagyis a metil-2,2-dihalogén-4-hidroxi-butanoátot. Az észtercsoportot például nátrium-bórhidrid alkalmazásával redukálva kapjuk az előállítani kívánt vegyületet, a megfelelő (II) általános képletű 2,2-dihalogén-1,4-butándiolt.

A 6,6-dihalogén- és 7,7-dihalogén-származékokat az [A] reakcióvázlat szerint állítjuk elő. A reakcióvázlaton az X' és Y' szimbólumok jelentése klór- vagy fluoratom, az X és Y szimbólumoké hidrogén-, klór- vagy fluoratom, Pht az (a), Bz a (b), Tos a (c) és Mes a (d) képletű csoport.

Az [A] reakcióvázlat szerint egy (II) általános képletű 2,2-dihalogén-1,4-butándiolt egy benzil-halogeniddel, így benzil-bromiddal kálium-terc-butoxid jelenlétében ellenőrzött alkilezésnek vetünk alá, így a primer alkoholok megfelelő védett formáját kapjuk. Mivel két primer alkoholcsoport van jelen, így az 1-benzil-oxi-2,2-dihalogén-4-hidroxi-bután (IIIa) és az 1-benzil-oxi-3,3-dihalogén-4-hidroxi-bután (IIIb) keverékét kapjuk.

Az izomerkeverék kromatográfiásan könnyen szétválasztható. Ha a következő reakciósorozatban a (IIIa) általános képletű 1-benzil-oxi-2,2-dihalogén-4-hidroxi-bután izomert használjuk, akkor a gem-7,7-dihalogén-1,8-diamino-4-aza-oktánokat kapjuk. Mivel a reakciósorozat pontosan ugyanaz, az általános reakcióvázlaton úgy látszik, hogy tetrahalogén-szubsztitúció áll fenn, holott, valójában egy adott időpontban csupán a szénatomok egyike van diszubsztituálva.

A megfelelő 1-benzil-oxi-gem-dihalogén-4-hidroxi-bután szabad hidroxicsoportját megvédehetjük metánszulfonil-kloridot alkalmazva, vízmentes aprotikus oldószerben, így diklór-metánban, s így a megfelelő (IV) általános képletű 1-benzil-oxi-gem-dihalogén-4-metánszulfonil-oxi-butánt kapjuk.

Az izomerkeverés kromatográfiásan könnyen szétválasztható. Ha a következő reakciósorozatban a (IIIa) általános képletű 1-benzil-oxi-2,2-dihalogén-4-hidroxi-bután izomert használjuk, akkor a gem-7,7-dihalogén-1,8-diamino-4-aza-oktánokat kapjuk. Ezzel ellentétben, ha a (IIIb) általános képletű 1-benzil-oxi-3,3-dihalogén-4-hidroxi-bután izomert használjuk, akkor a gem-6,6-dihalogén-1,8-diamino-4-aza-oktánokat kapjuk. Mivel a reakciósorozat pontosan ugyanaz, az általános reakcióvázlaton úgy látszik, hogy tetrahalogén-szubsztitúció áll fenn, holott, valójában egy adott időpontban csupán a szénatomok egyike van disszubsztituálva.

A megfelelő 1-benzil-oxi-gem-dihalogén-4-hidroxi-bután szabad hidroxicsoportját megvédehetjük metánszulfonil-kloridot alkalmazva, vízmentes aprotikus oldószerben, így diklór-metánban, s így a megfelelő (IV) általános képletű 1-benzil-oxi-gem-dihalogén-4-metánszulfonil-oxi-butánt kapjuk. A (IV) általános képletű vegyületet oldószerben, így dimetilformamidban kálium-ftálimiddel reagáltatva képezzük a megfelelő (V) általános képletű N-(4-benzil-oxi-gem-dihalogén-butil)-ftálimidet. Ezt a ftálimidet oldószerben, így etanolban hidrazinnal reagáltatva kapjuk a megfelelő (VI) általános képletű 4-benzil-oxi-gem-dihalogén-butil-amint, ami legelőnyösebben hidroklorid sója alakjában izolálható.

Abból a célból, hogy az elkövetkező alkilezési műveletben ne kapjuk az izomerek keverékét, a (VI) általános képletű primer amint a szokásos módon, p-toluolszulfonil-kloriddal megvédjük, így kapjuk a megfelelő (VII) általános képletű N-(4-benzil-oxi-gem-dihalogén-butil)-p-toluolszulfonamidot. Ezt a (VII) általános képletű védett amint vízmentes körülmények között, megfelelő aprotikus oldószerben, így dimetil-formamidban, nátrium-jodid és kálium-terc-butoxid jelenlétében 3-bróm-propil-ftálimiddel alkilezzük, így kapjuk a megfelelő (VIII) általános képletű 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-gem-dihalogén-8-benzil-oxi-4-aza-oktánt.

A (VIII) általános képletű vegyület benzilcsoportját trimetil-szilil-jodiddal lehasítva kapjuk a megfelelő (IX) általános képletű 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-gem-dihalogén-8-hidroxi-4-aza-oktánt. A (IX) általános képletű vegyületet piridin-jelenlétében, vízmentes oldószerben, így diklór-metánban metánszulfonil-kloriddal reagáltatjuk, így képezzük a megfelelő (X) általános képletű 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-gem-dihalogén-8-metán-szulfonil-oxi-4-aza-oktánt.

A (X) általános képletű vegyületet vízmentes dimetil-formamidban kálium-ftálimiddel reagáltatjuk, így kapjuk a megfelelő (XI) általános képletű 1,8-diftálimido-4-p-toluolszulfonil-gem-dihalogén-4-aza-oktánt. A (XI) általános képletű vegyületet – célszerűen oldószerben, így etanolban, hidrazinnal melegítve – eltávolítjuk a ftaloil-védőcsoport-

tokat, ezt követően az így kapott terméket – célszerűen vizes hidrogén-bromiddal melegítve – eltávolítjuk a tozil-védőcsoportot, s így kapjuk a megfelelő (Ia) általános képletű 6,6- vagy 7,7-dihalogén-1,8-diamino-4-aza-oktánt, célszerűen hidrogén-bromid sójaként.

A megfelelő 2,2-dihalogén-származékokat a [B] reakcióvázlat szerint állítjuk elő, amelyben X és Y klór- vagy fluoratom, Pht, Tos és Mes az [A] reakcióvázlat szerinti jelentésűek.

Először egy (II) általános képletű 2,2-dihalogén-1,4-butándiolot piridin jelenlétében két ekvivalens metánszulfonil-kloriddal kezelünk, így képezzük a megfelelő (XIa) általános képletű 1,4-bisz(metánszulfonil-oxi)-2,2-dihalogén-butánt. A (XIa) általános képletű vegyületet oldószerben, így dimetil-formamidban diaza-bicikloundecénnel melegítjük, így kapjuk a megfelelő (XII) általános képletű 1-metánszulfonil-oxi-2,2-dihalogén-3-butánt.

A (XII) általános képletű vegyületet oldószerben, így dimetil-formamidban kálium-ftálimiddel reagáltatjuk, így képezzük a megfelelő (XIII) általános képletű 1-ftálimido-2,2-dihalogén-3-butánt. A (XIII) általános képletű ftaloil-származékot alkoholos oldószerben hidrazinnal hasítva kapjuk a megfelelő (XIV) általános képletű 1-amino-2,2-dihalogén-3-butént.

A (XIV) általános képletű primer amint a szokásos módon p-toluolszulfonil-kloriddal reagáltatva megvédjük, így kapjuk a megfelelő (XV) általános képletű N-(2,2-dihalogén-3-butenil)-p-toluolszulfonamidot. A (XV) általános képletű védett amint kálium-terc-butoxid jelenlétében, vízmentes körülmények között, megfelelő oldószerben, így dimetil-formamidban 4-bróm-butil-ftálimiddel alkilezzük, így képezzük a megfelelő (XVI) általános képletű N-(4-ftálimido-butil)-N-(2,2-dihalogén-3-butenil)-p-toluolszulfonamidot.

A vegyület kettős kötését vizes ecetsavas oldatban kálium-permanganáttal oxidáljuk, így kapjuk a megfelelő (XVII) általános képletű (2,2-dihalogén-8-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-4-aza-oktánsavat, amit borán-metil-szulfid-komplexszer redukálva képezzük a megfelelő (XVIII) általános képletű 2,2-dihalogén-8-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-4-aza-oktánolt.

A (XVIII) általános képletű vegyületet piridin jelenlétében vízmentes oldószert, így diklór-metánt használva metánszulfonil-kloriddal reagáltatjuk, és így képezzük a megfelelő (XIX) általános képletű 2,2-dihalogén-1-metán-szulfonil-oxi-8-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-4-aza-oktánt.

A (XIX) általános képletű vegyületet vízmentes dimetil-formamidban kálium-ftálimiddel reagáltatjuk így állítjuk elő a megfelelő (XX) általános képletű 2,2-dihalogén-1,8-diftálimido-4-p-toluolszulfonil-4-aza-oktánt. A (XX) általános képletű vegyületet – célszerűen oldószerben, így etanolban, hidrazinnal melegítve – a ftaloil-védőcsoportokat eltávolítjuk, majd az így kapott terméket – célszerűen vizes hidrogén-bromiddal melegítve – eltávolítjuk a tozil-védőcsoportot, s így kapjuk az előállítani kívánt (Ib) általános képletű 2,2-dihalogén-1,8-diamino-4-aza-oktánt, célszerűen mint hidrogén-bromid sóját.

A találmány szerint előállított vegyületek mint sejtburjánzást gátló és tumor elleni szerek alkalmazhatók. A vegyületek hatásmechanizmusa nem ismeretes. Amit azonban tudunk, az az, hogy ha a találmány szerint előállított vegyületeket patkány hepatoma szövettanyúzat (HTC) szaporodó sejtjeinek táptalajához adjuk, akkor ezek az újbóli spermin-szintézist tökéletesen blokkolják. A spermin-készlet kimerülése következtében jelentős csökkenés következik be a sejtszaporodásban. Ha a vegyületeket ismert ornitin-dekarboxiláz inhibitorokkal, így a 2-difluor-metil-2,5-diamino-pentánsavval (DFMO) vagy a [2R,5R]-6-heptin-2,5-diaminnal (R,R-MAP) kombináljuk, akkor a spermin-készlet gyorsabb és hatásosabb kimerülése figyelhető meg.

Azt találtuk továbbá, hogy standard állati tumormodellekben vizsgálva, a találmány szerinti vegyületek lassítani tudják a daganatos sejtburjánzást. A vegyületeket előnyösen 2-difluor-metil-2,5-diamino-pentánsavval vagy [2R,5R]-6-heptin-2,5-diaminnal vagy más terápiás eljárásokkal vagy szerekkel kombinálva használjuk, amelyekről ismeretes, hogy állatok daganatainak kezelésénél a poliamin-anyagcserét befolyásolják. A leírásban az állat kifejezés a szokásos melegvérű emlősökre, így egerekre, patkányokra, kutyákra, macskákra, tengerimalacokra, tehenekre, lovakra és ezeken kívül emberekre is vonatkozik.

A találmány szerint előállított vegyületek mind megelőzés, mind gyógykezelés céljából alkalmazhatók. A terápiás alkalmazásra szolgáló hatóanyag mennyisége tág határok között változhat és különböző faktoroktól függ, így a kezelt állat fajtától, korától, egészségi állapotától, nemétől, súlyától és a kezelt állapot jellegétől és súlyosságától. A beadandó hatóanyag terápiásan hatásos mennyisége általában körülbelül 0,2–5 g, előnyösen 0,5–3 g naponta. Megelőzés céljából megfelelően kisebb, így 0,05–2 g/nap dózisokat használunk.

Ha a találmány szerinti hatóanyagokat más ornitin-dekarboxiláz inhibitorokkal, így 2-difluor-metil-2,5-diamino-pentánsavval vagy [2R,5R]-6-heptin-2,5-diaminnal kombinálva alkalmazzuk, akkor naponta 0,1–4 g gem-dihalogén-1,8-diamino-4-azaoktánt és 0,5–10 g ornitin-dekarboxiláz inhibitorot adunk be.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók orálisan. Orális beadásra szolgáló dózisszintek például: 2–50 mg/kg testsúly. Előnyösen 10–20 mg/kg gem-dihalogén-1,8-diamino-4-azaoktánt adunk be orálisan, naponta, osztott dózisokban. Azokban az esetekben, amikor a hatóanyagot parenterálisan adjuk be, megfelelően kisebb dózisokat alkalmazunk. Ha a vegyületeket ornitin-dekarboxiláz inhibitorokkal kombinálva használjuk, a vegyületek beadhatók a szokásos dózisegység-formákban, így tabletták, kapszulák, drázsék, cukorkák, elixírek, emulziók, szuszpenziók és különböző intravénás, intramuszkuláris vagy intradermális szuszpenziók alakjában.

Az előnyös dózisforma a tableta vagy kapszula. Az egyes dózisegységek hatóanyagtartalma természetesen változik az alkalmazott 7,7-dihalogén-1,8-diamino-4-azaoktán-speciális fajtájától és az al-

kalmazott speciális dózisformától. Egy beadott dózisegység általában 10–500 mg hatóanyagot tartalmaz a benne lévő különböző gyógyszerészeti segédanyagok mellett. Az előnyös dózisegységek a 100–400 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták és ezek b.i.d., t.i.d. vagy q.i.d. beadhatók.

Szilárd dózisformák, így tabletták elkészítése céljából a hatóanyagot általában keverjük a szokásos gyógyszerészeti hordozó- és kötőanyagokkal, így zselatinnal, különböző keményítővel, laktózzal, kalcium-foszfáttal vagy porított cukorral. A „gyógyszerészeti hordozóanyag kifejezés magába foglalja a sikosító anyagokat is, amelyek javítják a tabletták granulálhatóságát és megakadályozzák, hogy a tabletták anyaga a tablettázó vágó- és nyomóformák felületéhez tapadjon. Megfelelő sikosító anyagok például a talkum, sztearinsav, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát és cink-sztearát. A gyógyszerészeti hordozóanyag definíció magába foglalja továbbá a szétesést elősegítő anyagokat, amelyeket azért adunk a tabletták anyagához, hogy azok a beadást követően elősegítsék a tabletták szétesését és oldódását, valamint a színező- és/vagy ízesítő anyagokat, amelyeket azért adunk a tablettákhoz, hogy azokat esztétikusabbá és a beteg részére elfogadhatóbbá tegyünk.

Folyékony dózisegység-formák készítéséhez megfelelő kötőanyagok, a víz és az alkoholok, így az etanol, benzil-alkohol és a polietilén-alkoholok, felületaktív anyagok hozzáadásával vagy anélkül. Előnyös folyékony kötőanyagok, főképpen az injektálható készítményekhez, általában a víz, sóoldat, dextróz- és glikoloidok, így a vizes propilén-glikol vagy a polietilén-glikol vizes oldata.

A steril, injektálható oldatokként használható folyékony készítmények általában körülbelül 0,5–25 tömeg%, előnyösen körülbelül 1–10 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak oldatban. Bizonyos helyi alkalmazásra szolgáló és parenterális készítményekben hordozó- vagy kötőanyagokként különböző olajokat használhatunk. Ilyen olajok lehetnek például az ásványi olajok, gliceridolajok, így a disznósír, csukamájolaj, földimogyoróolaj, szezámolaj, kukoricacsíraolaj és szójababolaj. Az oldhatatlan vegyületekhez adhatunk szuszpendáló anyagokat, valamint a viszkozitás szabályozására szolgáló szereket, így például magnézium-alumínium-szilikátot vagy karboxi-metil-cellulózt. Ezeken a kötőanyagokon kívül a folyékony készítményekhez adhatunk még puffereket, konzerváló és emulgeáló anyagokat.

A parenterális beadásra szolgáló dózisegységekben alkalmazott hatóanyag mennyisége 0,05 – kb. 20 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1–10 tömeg%, a teljes folyékony készítményre számítva, a többi komponens valamely fent említett gyógyszerészeti kötőanyagból áll. Az injekció helyén az irritálás elkerülése vagy a minimumra csökkentése céljából a készítmények körülbelül 12–17 hidrofílipofil egyensúlya, nem-ionos felületaktív anyagot tartalmazhatnak. A felületaktív anyag mennyisége a készítményekben körülbelül 5–15 tömeg%. A felületaktív anyag lehet a fenti hidrofílipofil egyensúllyal bíró egyetlen komponens vagy két vagy több komponensnek a kvánt hidrofílipofil egyensúllyal ren-

delkező keveréke. A parenterális célokra szolgáló készítményekben alkalmazható felületaktív anyagok a polioxietilén-szorbítán-zsír-savészterek csoportja, például a szorbítán-monooleát és az etilén-oxid nagy molekulású adduktumai egy hidrofób bázissal, amelyet propilén-oxid és propilén-glikol kondenzációjával képeztünk.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját közelebbről a példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét ezekre korlátoznánk.

1. példa

7,7-Difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán

2,2-Difluor-1,4-butándiol

120 g (0,78 mól) 2,2-difluor-borostyánkősavat és 540 ml trifluor-ecetsavanhidridet 80 °C fűrdőhőmérsékleten 2 órán át visszafolyatással melegítünk. A trifluor-ecetsav legnagyobb részét rövid Vigreux-oszlopot használva ledesztilláljuk, az utolsó nyomatokat 50 °C-on vákuumban (16 mbar) eltávolítjuk és végül széntetrakloriddal kétszer sztrippeljük. Az olajos maradékot petroléterrel eldörzsöljük, ekkor megszilárdul. A terméket kiszűrjük és petroléterrel mossuk, így kapjuk a 2,2-difluor-borostyánkősavanhidridet, kissé lilás kristályok alakjában. A kitermelés 98 g (92%).

98 g (0,72 mól) 2,2-difluor-borostyánkősavanhidridet diklór-metánban feloldunk, és ezt az oldatot lassan, keverés közben, jégfürdőben lehűtött metanolhoz adjuk. A keveréket éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, bepároljuk és széntetrakloriddal kétszer sztrippeljük. Így 121 g (100%) metil-2,2-difluor-szukcinátot kapunk mint kissé barnás olajat.

Visszafolyató hűtővel és 1 literes csepegtető tölcserrel felszerelt 4 literes lombikban 120 g (0,714 mól) metil-2,2-difluor-szukcinát száraz tetrahydrofuránnal készített oldatához 20 °C-on keverés közben lassan, 2 óra alatt 10 M (88 ml) 1 liter száraz diklór-metánnal készített BH₃.MeS-komplex-oldatot adunk. A reakciókeveréket körülbelül 15 órán át 80 °C fűrdőhőmérsékleten visszafolyatással melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, lassan 1 liter metanol adunk hozzá és bepároljuk. Metil-2,2-difluor-4-hidroxi-butirátot kapunk olaj alakjában, ami 1 liter metanollal és végül széntetrakloriddal sztrippelünk. Így sárga olajhoz jutunk, a kitermelés 100 g (92%).

55 g (0,36 mól) metil-2,2-difluor-4-hidroxi-butirát etanolos oldatát lassan 10,3 g (0,272 mól) nátrium-bór-hidrid 0 °C-os etanolos oldatához adjuk, miközben a reakciókeverék belső hőmérsékletét -5 °C és 0 °C között tartjuk. A reakciókeveréket 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd elővigyázatosan hozzáadunk egy körülbelül 4 n metanolos sósavgáz-oldatot (200 ml). A kivált nátrium-kloridot kiszűrjük, a metanol vákuumban eltávolítjuk és a maradékot etanolban feloldjuk. A még kivált nátrium-kloridot membránszűrőn újra kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így kapjuk a 2,2-difluor-1,4-butándiolt mint színtelen olajat, amit golyós hűtővel 150 °C hőmérsékleten 0,07 mbar nyomáson desztillálunk. A kitermelés 41 g (90%).

1-Benzil-oxi-2,2-difluor-butil-amin

60 g (0,476 mól) 2,2-difluor-1,4-butándiol és 81,8

g (0,476 mól) benzil-bromid tetrahydrofurános oldatát nitrogénatmoszférában, sós jégfürdőben -5 – 0 °C belső hőmérsékletre lehűtjük. Ezután az oldathoz 53,5 g (0,477 mól) szilárd kálium-terc-butoxidot adunk részletekben, a belső hőmérsékletet körülbelül 0 °C-on tartva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kivált kálium-bromidot kiszűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot diklór-metánban feldoljuk, kétszer 1 n sósavval és kétszer vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 106 g olajat kapunk, ami kissé több mint az elméleti kitermelés (némi diklór-metán maradt vissza).

A fenti anyag az 1-benzil-oxi-2,2-difluor-4-hidroxi-bután és az 1-benzil-oxi-3,3-difluor-4-hidroxi-bután keveréke. A termék szétválasztását 1 kg szilikagélen kromatográfiásan végezzük, az eluens etil-acetát/petroléter 20:80 arányú keveréke, 250 ml-es frakciókat szedünk. A 17–19. számú frakciók 12,85 g (12,5%) 1-benzil-oxi-3,3-difluor-4-hidroxi-bután, a 25–40. számú frakciók 45,85 g 1-benzil-4-hidroxi-butánt, a 25–40. számú frakciók 45,85 g 1-benzil-oxi-2,2-difluor-4-hidroxi-butánt és a 20–24. számú frakciók 27,6 g izomerkeveréket tartalmaznak. Ezt a keveréket újra kromatografáljuk 1 kg szilikagélen, ugyanazzal az eluenssel mint fent, így még 16 g 1-benzil-oxi-2,2-difluor-4-hidroxi-bután izomert kapunk mint olajat, teljes kitermelése 62 g (60%).

50 g (0,231 mól) 1-benzil-oxi-2,2-difluor-4-hidroxi-bután és 100 ml száraz piridin jégfürdőben hűtött diklór-metános oldatához lassan 100 ml diklór-metánban oldott 26,52 g (0,232 mól) metánszulfonil-kloridot adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd kétszer 1 liter 2 n sósavval és kétszer vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert bepároljuk, így sárga olaj alakjában 63,44 g (93%) 1-benzil-oxi-2,2-difluor-4-metánszulfonil-oxi-butánt kapunk.

63,44 g (0,216 mól) 1-benzil-oxi-2,2-difluor-4-metánszulfonil-oxi-bután, 44 g (0,238 mól) kálium-ftálimid és CaH₂-ről desztillált 500 ml száraz dimetil-formamid keverékét 100 °C-on tartjuk keverés közben. Rövid idő múlva a keverék megszilárdul, ekkor még 500 ml száraz dimetil-formamidot adunk hozzá. A reakcióelegyet még 20 óráig 90–100 °C-on tartjuk, a képződött sót kiszűrjük, és a dimetil-formamidot olajszivattyúval létesített vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 800 ml diklór-metánban feloldjuk, kétszer 1 n kálium-hidroxiddal és kétszer 1 n sósavval mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 68,5 g (92%) N-(4-benzil-oxi-3,3-difluor-butil)-ftálimidet kapunk.

68,5 g (198,6 mmól) N-(4-benzil-oxi-3,3-difluor-butil)-ftálimidet és 10 g (200 mmól) hidrazin-hidrátot 200 ml etanolban éjszakán át 90–100 °C-on keverünk. Ezután a reakciókeverékhez 94 ml tömény sósav és 1130 ml etanol keverékét adjuk, majd az elegyet még 1,5 órán át 90–100 °C-on tartjuk. A reakciókeveréket jégfürdőben lehűtjük, a kivált ftálimid-hidrazidot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük és 2 x 500 ml éterrel extraháljuk. Az extraktumot Millipore membránszűrőn megsűrjük, és a szűrletet bepároljuk, így

fehér kristályokat kapunk. Ezeket etanolban feloldjuk, az oldatot Millipore (organic) szűrőn megsűrjük és a szűrletet bepároljuk. Az így kapott maradék éter hozzáadására kikristályosodik. A kitermelés 34 g (68%). Az éteres extraktum bepárlása 20 g, részben kristályos anyagot eredményez, ami a kiindulási anyag. A hidrazinos hasítást megismételve még 9,1 g 4-benzil-oxi-3,3-difluor-butil-amint kapunk. A kitermelés összesen 43,1 g (86,5%).

1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-8-benzil-oxi-4-aza-oktán

A fenti 4-benzil-oxi-3,3-difluor-butil-amint, 37 g (0,37 mól) trietil-amint és 33,8 g (0,177 mól) p-toluolszulfonil-kloridot 600 ml száraz diklór-metánban szobahőmérsékleten éjszakán át keverünk. Az oldatot 250 ml 1 n sósavval és 250 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 63,17 g (99,5%) N-(4-benzil-oxi-3,3-difluor-butil)-p-toluolszulfonil-amidot kapunk mint szilárd terméket.

63,17 g (171,2 mmól) N-(4-benzil-oxi-3,3-difluor-butil)-p-toluolszulfonamid és 3 g nátrium-jodid 400 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldathoz keverés közben, szobahőmérsékleten 19,2 g (171 mmól) 3-brom-propil-ftálimidet adunk és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A sókat kiszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 500 ml diklór-metánnal felvesszük, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 750 ml éterben feloldjuk, vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal (10 g/250 ml) és 3 x 400 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. 95,0 g (99,8%) 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-8-benzil-oxi-4-aza-oktánt kapunk mint sárga olajat. Mielőtt a terméket a következő művelethez felhasználnánk, az éternyomokat kétszeri kloroformos sztrippeléssel eltávolítjuk.

7,7-Difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán

26 ml (182,8 mmól) trimetil-szilil-jodidot 100 ml száraz diklór-metánban feloldunk, és ezt az oldatot nitrogénatmoszférában, keverés közben, szobahőmérsékleten, lassan 95,0 g (170,8 mmól) 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-8-benzil-oxi-4-aza-oktán diklór-metános oldathoz adjuk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, lassan 25 g (0,25 mól) trietil-amint adunk hozzá és még 1 órán át keverjük. A keveréket 500 ml 1 n sósavval, 250 ml 10%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal és 2 x 250 ml vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Így 83,8 g barna olajat kapunk, amely az NMR-spektrum szerint elsősorban az 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-8-hidroxi-4-aza-oktán 0-trimetil-szilil-szármaazéka. Ezt az olajat 100 ml metanolban feldoljuk, néhány csepp sósavgázzal telített étert adunk hozzá, mire a termék kikristályosodik. Az 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-8-hidroxi-4-aza-oktán csaknem fehér kristályait kiszűrjük és petroléterrel mossuk. A kitermelés 56,0 g (70,4%).

56,0 g (120 mmól) 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-8-hidroxi-4-aza-oktán és 50 ml száraz piridin 400 ml száraz diklór-metánnal készített oldathoz szobahőmérsékleten, lassan hozzáadjuk 14,4 g (1,05 ekvivalens) metánszulfonil-klorid-diklór-metános oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át

szobahőmérsékleten keverjük, majd 500 ml 1 n sósavval, 250 ml 10%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal és 250 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így olajat kapunk, amely olajszivattyúval létesített vákuumban megszilárdul. A terméket acetone és ciklohexán keverékével eldörzsöljük. Színtelen kristályok alakjában kapjuk az 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-8-metánszulfonil-oxi-4-aza-oktánt.

61,18 g (112,5 mmól) 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-8-metánszulfonil-oxi-4-aza-oktánt, 30,5 g (165 mmól) kálium-ftálimidet és 500 ml száraz dimetil-formamidot 120 °C-on 72 órán át keverünk. Ezután a keveréket lehűtjük, a sókat kiszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 500 ml diklór-metánnal felvesszük, 350 ml 1 n nátrium-hidroxiddal (emulziók) és 2 x 350 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így olajat kapunk, amit kloroform-ciklohexán keverékkel sztrippelünk, így szilárd hab képződik. A termék a higroszkópos 1,8-difftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-4-aza-oktán, a kitermelés 58,95 g (88%).

58,95 g (99,07 mmól) 1,8-difftálimido-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-4-aza-oktánt 1M hidrazin-hidráttal 235 ml etanolban (235 mmól) éjszakán át 90 °C-on keverünk. Ezután a keverékhez 150 ml tömény sósavat adunk, 90 °C-ra felmelegítjük és még 45 percig keverjük. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a kivált ftálhidrazidot kiszűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, az oldatot szűrjük és bepároljuk, a maradékot acetonnal sztrippeljük, ekkor megszilárdul. Ezt a terméket 300 ml vízben feldoljuk, vizes nátrium-hidroxid-oldatot (25 g NaOH/150 ml víz) adunk hozzá, és a keveréket 3 x 400 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd 200 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Sárga olajat kapunk (35,0 g), ezt 300 ml 6n sósavban feloldjuk, bepároljuk és kétszer etanollal, kétszer széntetrakloriddal és kétszer acetonnal sztrippeljük, így kapjuk az 1,8-diamino-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-4-aza-oktánt mint fehér szilárd terméket. A vegyületet minimális mennyiségű metanolban feloldjuk és acetone-éter keverékét adva hozzá átkristályosítjuk. A kitermelés 31,3 g (78%).

Az így kapott 1,8-diamino-4-p-toluolszulfonil-7,7-difluor-4-aza-oktánt 100 ml 48%-os vizes hidrogén-bromiddal 20 órán át visszafolyatással melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük az oldatot és 5 x 300 ml éterrel elővigyázatosan extraháljuk. Az oldószert lepároljuk és a szabad hidrogén-bromid nyomokat vízzel kétszer sztrippelve eltávolítjuk, majd etanollal sztrippeljük, így kapjuk az előállítani kívánt 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktánt trihidrogén-bromid-alakjában kristályosodva. A terméket acetonnal eldörzsölve fehér kristályokat kapunk, ezeket acetonnal, kevés alkohollal, végül éterrel mossuk. A kitermelés 12,85 g (95%).

Elemanalízis a C₇H₂₀Br₃F₂N₃ képletre:

számított: C 19,89 H 4,75 N 9,91%

talált: C 19,83 H 4,58 N 9,93%.

2. példa

6,6-Difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán-1- Benzil-oxi-3,3-difluor-butil-amin

Az előző példa szerint a 4-benzil-oxi-3,3-difluor-butil-amin készítéséhez előállított 17 g (78,7 mmól) 1-benzil-oxi-3,3-difluor-4-hidroxi-bután 35 ml száraz piridin és 100 ml diklór-metán keverékében feloldjuk, és az oldathoz keverés közben lassan 9 g (78,6 mmól) metánszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, ezután még adunk hozzá diklór-metánt, kétszer 1 n sósavval és kétszer vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot bepárolva kapjuk az 1-metánszulfonil-oxi-2,2-difluor-4-benzil-oxi-bután mint olajat. A kitermelés 22,8 g (98%).

21,8 g (74,1 mmól) 1-metánszulfonil-oxi-2,2-difluor-4-benzil-oxi-butánt, 100 ml száraz dimetil-formamidot és 15,26 g (10%-felesleg) kálium-ftálimidet nitrogénáramban, 120 °C-on 5 napig keverünk. Ezután a keverékhez 500 ml vizet adunk és étterrel extraháljuk. A szerves fázist 1 n sósavval, majd kétszer vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és kb. 100 ml térfogatra koncentrálnak. A koncentrátumhoz petrolétert adva a termék kikristályosodik. A terméket 3 órán át 5 °C-on tartjuk, így bézs-színű kristályok alakjában kapjuk az N-(4-benzil-oxi-2,2-difluor-butil)-ftálimidet, ezt kiszűrjük és petroléterrel mossuk. A kitermelés 18 g (70%).

8,97 g (26 mmól) N-(4-benzil-oxi-2,2-difluor-butil)-ftálimidet és 26 ml 1 mólos etanolos hidrazin-hidrát-oldatot visszafolyatás közben keverünk. Néhány perc múlva csapadék észlelhető. Az elegyet 90–100 °C fürdőhőmérsékleten tartjuk keverés közben éjszakán át. Ezután 220 ml etanolt és 18 ml töménysósavat adunk a keverékhez és még 1,5 órán át visszafolyatással melegítjük. Az elegyet ezután jégben lehűtjük, a ftaloil-hidrazidot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot vízben feldoljuk, az oldatot megsűrjük és újra bepároljuk. A maradék vizet eltávolítjuk úgy, hogy a terméket kétszer etanollal és kétszer széntetrakloriddal sztrippeľjük. A maradékot minimális mennyiségű etanolban feloldjuk, vizet adunk az oldathoz, ekkor az kristályosodni kezd, 5 °C-ra lehűtve fehér kristályokat kapunk, ez a 4-benzil-oxi-2,2-difluor-butil-amin hidroklorid sója. A kitermelés 5,16 g (79%).

1-Ftálimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-8-benzil-oxi-4-aza-oktán

5,16 g (20,5 mmól) 4-benzil-oxi-2,2-difluor-butil-amin és 4,4 g (43,4 mmól) trietil-amin száraz diklór-metánnal készített oldatához 4,14 g (21,7 mól) toluolszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd még adunk hozzá diklór-metánt, és a szerves fázist 1 n sósavval és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Fehér, szilárd anyagot kapunk, amit kis térfogatú éterben feloldunk, petrolétert adunk hozzá, így kapjuk az N-(4-benzil-oxi-2,2-difluor-butil)-p-toluolszulfonamidot fehér kristályok alakjában. A kitermelés 7,0 g (92%).

7,0 g (19 mmól) N-(4-benzil-oxi-2,2-difluor-butil)-p-toluolszulfonamid 20 ml száraz dimetil-for-

mamiddal készített oldatához 2,34 g (21 mmól) kálium-terc-butoxidot adunk, és a reakcióelegyet 30 percig keverjük. A keverékhez 5,1 g (19 mmól) N-3-bróm-propil-ftálimidet és 0,33 g nátrium-jodidot adunk, és az elegyet éjszakán át nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a keverékhez sóoldatot adunk, étterrel extraháljuk, az extraktumot kétszer 1 n sósavval és kétszer sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert lepárolva olaj alakjában kapjuk az 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-8-benzil-4-aza-oktánt, amely éter-petroléter keverékkel eldörzsölve fehér kristályok alakjában kikristályosodik. A kitermelés 9,5 g (90%).

1-Ftálimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-8-benzil-oxi-4-aza-oktán és 2,7 ml (10% felesleg) trimetil-szilil-jodid száraz diklór-metánnal készített oldatát éjszakán át szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük. A keverékhez 3 g trietil-amint adunk és még 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután még adunk diklór-metánt a reakciókeverékhez és kétszer 1 n sósavval, kétszer vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal és kétszer sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószereket lepárolva olajat kapunk, ezt az olajat metanolban feloldjuk és 1 ml 9n metanolos sósavoldatot adunk hozzá. A reakciókeveréket bepároljuk és széntetrakloriddal kétszer sztrippeľjük, így olajat kapunk, amit éter-petroléter keverékkel eldörzsölünk, így kissé lilás kristályok alakjában kapjuk az 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-8-hidroxi-4-aza-oktánt. A kitermelés 6,8 g (85%).

6,75 g (14,5 mmól) 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-8-hidroxi-4-aza-oktán, 25 ml száraz diklór-metán és 10 ml száraz piridin keverékéhez 25 ml diklór-metánban oldott 1,7 g metánszulfonil-kloridot adunk lassan, keverés közben. A reakciókeveréket éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, még adunk hozzá diklór-metánt, és a reakciókeveréket kétszer 1 n sósavval és kétszer sóoldattal mossuk. Az így kapott oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert lepároljuk, így olajat kapunk. Ezt az olajat éter-petroléter keverékkel eldörzsöljük, így kapjuk az 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-8-metánszulfonil-oxi-4-aza-oktánt fehér kristályok alakjában. A kitermelés 7,64 g (79%).

6,6-Difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán

7,6 g (14 mmól) 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-8-metánszulfonil-oxi-4-aza-oktán, 2,85 g (10% felesleg) kálium-ftálimid és 20 ml száraz dimetil-formamid keverékét nitrogénatmoszférában, 90 °C-on, 20 órán át keverjük. Ezután kb. 100 ml vizet adunk a reakciókeverékhez és diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot 1 n kálium-hidroxiddal kétszer mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószereket lepároljuk, így 8,7 g olajat kapunk, amit 300 g kovasavgélen flash-kromatográfiának vetünk alá, az eluens etil-acetát:petroléter = 50:50, 100 ml-es frakciókat szedünk. A 15–29. frakciókat összeöntjük és az oldószert lepároljuk, így kapjuk az 1,8-diftálimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-4-aza-oktánt, amely

állítás közben kikristályosodik. A kitermelés 6,62 g (30%).

Az így előállított 6,62 g (11,1 mmól) 1,8-diftalimido-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-4-aza-oktán 22,5 ml 1 mólos etanolos hidrazin-hidrát-oldattal nitrogénatmoszférában, 100 °C-on, éjszakán át keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot 30 ml etanollal és 30 ml tömény sósavval 1,5 órán át visszafolyatással melegítjük. A reakciókeveréket ezután jégben lehűtjük, a ftalil-hidrazidot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 20 ml vízzel felvesszük és Millipore-membránszűrőn megsűrjük. A szűrletet vízzel mossuk, az oldószereket lepároljuk és a maradékot kétszer etanollal és kétszer széntetrakloriddal sztrippeljük. Ezután a termékhez acetont adunk, ekkor az 1,8-diamino-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-4-aza-oktán kristályosodni kezd, amit éter hozzáadásával teljessé teszünk. 4,6 g (kvantitatív kitermelés) kissé bézs-színű kristályos terméket kapunk.

4,6 g 1,8-diamino-4-p-toluolszulfonil-6,6-difluor-4-aza-oktánt 100 ml 47%-os vizes hidrogén-bromiddal 100 °C fűrdőhőmérsékleten 20 órán át melegítünk. Az oldatot jéggel lehűtjük, majd éterrel háromszor extraháljuk. A vizes oldatot bepároljuk és a maradékot kétszer vízzel, kétszer széntetrakloriddal és kétszer etanollal sztrippeljük. A maradékot kevés etanollal és acetonnal eldörzsölve a kristályosodást megindítjuk. Az így kapott kristályokat etanollal, acetonnal és éterrel mossuk, így kapjuk az előállítani kívánt 1,8-diamino-6,6-difluor-4-aza-oktán-trihidrobromidot fehér kristályok alakjában. A kitermelés 4,2 g (88%).

Elemenanalízis a $C_7H_{20}Br_3F_2N_3$ képletre:
számított: C 19,83 H 4,75 N 9,91%
talált: C 19,70 H 4,50 N 9,83%

3. példa

2,2-Difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán

1-Ftalimido-2,2-difluor-3-butén

12,97 g (103 mmól) 2,2-difluor-1,4-butándiol, 65 ml száraz piridin és 200 ml diklór-metán keverékéhez lassan keverés közben hozzáadjuk 23,6 g metánszulfonil-klorid 50 ml diklór-metánnal készített oldatát. Az elegyet éjszakán át keverjük, majd kétszer 2n sósavval és utána 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk, amíg semleges lesz és végül vízzel. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószereket lepároljuk, így kissé sárga olajat kapunk. Az olajat száraz éterrel eldörzsölve megindítjuk a kristályosodást. 22,3 g (77%) 1,4-bisz(metánszulfonil-oxi)-2,2-difluor-butánt kapunk fehér kristályok alakjában.

20 g (71 mmól) 1,4-bisz(metánszulfonil-oxi)-2,2-difluor-butánt és 21,6 g (142 mól) diaza-bicikloundecént 150 ml száraz tetrahydrofuránnal keverünk és a keveréket éjszakán át 80 °C-on tartjuk nitrogénatmoszférában. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a maradék olajat diklór-metánban feloldjuk, kétszer 1n sósavval és kétszer sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószereket lepárolva kapjuk az 1-metánszulfonil-2,2-difluor-3-butánt mint olajat. A kitermelés 11,2 g (85%).

11,2 g (60,2 mmól) 1-metánszulfonil-2,2-difluor-3-butént, 12,3 g (66,4 mmól) kálium-ftalidot és 30 ml száraz dimetil-formamidot 110 °C fűrdőhőmérsékleten, nitrogénatmoszférában, 120 órán át keverünk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a nyers reakcióterméket kb. 300 ml víz hozzáadásával kicsapjuk, kiszűrjük és diklór-metánban feloldjuk. A diklór-metános oldatot kétszer 1n kálium-hidroxiddal és kétszer vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 11,9 g (83%) 1-ftalimido-2,2-difluor-3-butánt kapunk bézs-színű kristályok alakjában.

1-p-Toluolszulfonamido-2,2-difluor-3-butén

11,4 g (48,1 mmól) 1-ftalimido-2,2-difluor-3-butént 20 órán át melegítünk, majd jégfűrdőben lehűtjük, a ftálsavat kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Az így kapott maradékot vízben feloldjuk, éterrel kétszer extraháljuk, szárazra pároljuk és izopropánollal sztrippeljük. A terméket éterrel eldörzsölve higroszkópos kristályok alakjában kapjuk az 1-amino-2,2-difluor-3-butént mint hidroklorid sőt. A kitermelés 6,12 g (88%).

6,1 g (42,5 mmól) 1-amino-2,2-difluor-3-butén-hidroklorid, 50 ml száraz diklór-metán és 8,74 g (2 ekvivalens) trietil-amin jégfűrdőben lehűtött keverékéhez lassú keverés közben hozzáadjuk 8,1 g (1 ekvivalens) tozoklorid 50 ml diklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, még adunk hozzá diklór-metánt, az így kapott szerves fázist kétszer 1n sósavval, kétszer vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, így 9,66 g barna, félig szilárd terméket kapunk, amit 300 g kovasavgélen flash-kromatográfiával tisztítunk, az eluens: etil-acetát:petroléter = 20:80, 100 ml-es frakciókat szedünk. A 17–25. frakciókat egyesítjük és bepároljuk, így fehér kristályok alakjában kapjuk az 1-p-toluolszulfonamido-2,2-difluor-3-butént, a kitermelés 4,8 g (43%). Az előállítani kívánt vegyület átkristályosíthatjuk éter-petroléter keverékéből, így finom, pamutszerű túrkristályokhoz jutunk.

Elemenanalízis a $C_{11}H_{13}F_2NO_2S$ képletre:

számított: C 50,56 H 5,02 N 5,36%
talált: C 50,93 H 5,02 N 5,45%

A továbbiakban lényegileg ugyanúgy járunk el, mint a 7,7 difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán, illetve a 6,6-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán előállításánál azaz hasonló reakciókörülmények között 1-metánszulfonil-2,2-difluor-butént 4-bróm-butil-ftalimiddal alkilezünk, a kettős kötést karbonsavvá oxidáljuk, a karbonsavat borán-metil-szulfid-komplexszer primer alkohollá redukáljuk, a primer alkoholt metilezzük, a mezil-származékot kálium-ftalimiddal reagáltatjuk, így kapjuk a megfelelő 1,8-diftalimido-származékot, eltávolítjuk a ftaloil- és tozilvédőcsoportokat, így kapjuk a 2,2-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán. O.p. 285 °C.

A 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán sejtburjánzást gátló hatásának bemutatása

Morris patkány hepatoma 7288C sejteket (HTC) a szokásos módon, mint szuszpenzió-tenyészetet tenyésztünk Swin 77 táptalajon, amit a következő komponensekkel egészítünk ki: 10% (v/v) dializált lószérum, 11,0 mmól glükóz, 2 mmól glutamin, 0,57 mmól cisztin, 5,9 mmól nátrium-hidrogén-kar-

bonát és 50 mmól N-trisz(hidroxi-metil)-metil-glicin. A HCT sejtenyészeteket 10 µm 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán jelenlétében vagy enélkül inkubáljuk és 11 napig megfigyeljük.

A sejtek tenyésztéséhez használt táptalajt a 2., 4., 7. és 9. napon kicseréljük, hogy a sejtek logaritmikus fázisú szaporodását fenntartsuk. A tényleges sejtszámokat sejtszámlálással határozzuk meg, és a relatív sejtszaporodást kiszámítjuk, tekintetbe véve az alkalmazott különböző hígítási faktorokat. A sejtszaporodás százalékos gátlását a következő egyenlet szerint számítjuk ki:

$$100 - 100 \frac{N_{t,n} - n_t O}{N_c - N_c O}$$

az egyenletben:

$N_c O$ a kontrolltenyészetek relatív szaporodása az O időpontban,

$N_c n$ a kontrolltenyészetek relatív szaporodása n időpontban,

N_t a kísérleti tenyészetek relatív szaporodása O időpontban, és

$N_t n$ a kísérleti tenyészetek relatív szaporodása n

időpontban.

A klónozó hatások az életképesség mértéke, ezt használjuk annak meghatározására, hogy a kísérleti vegyület mint citosztatikus vagy citotoxikus szer működik. A klónozó hatásfokot úgy határozzuk meg, hogy 0,25–1,25 x 10³ sejtet 60 mm-es műanyag petri csészében lévő 5–5 ml következő klónozó táptalajba oltunk: Swim 77 táptalaj, kiegészítve 10% (v/v) lószérummal, 11 mmól glikózzal, 2 mmól glutaminnal, 0,57 mmól ciszinnel, 1,8 mmól kalcium-kloriddal, 17,5 mmól nátrium-hidrogén-karbonáttal és 1 mmól N-trisz(hidroxi-metil)-metil-glicinnel. A petricsészéket 37 °C-on, párasított inkubátorban, CO₂-levegő atmoszférában (5%, v/v) 12 napig inkubáljuk, ekkor az élő sejt-kolóniákat megszámláljuk és a kontrollal összehasonlítjuk. Az eredményeket az élő sejt-kolóniák százalékos gátlásával fejezzük ki.

Az I. táblázat azt szemlélteti, hogy ha a táptalajhoz 10 µmól 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktánt adunk, az a 11. nap végén a sejtszaporodást 97%-kal gátolja. Négy nappal a kísérleti vegyület beadása után a sejtek életképessége 72%-kal csökken.

I. táblázat

A 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán hatása HTC sejtek szaporodására és életképességére

Idő (nap)	Kontroll	Relatív szaporodás Kísérleti vegyület	A sejtszaporodás gátlása (%)	Az életképes sejt-kolóniák gátlása (%)
0	1,00	1,00	0	-
1	1,83	1,46	45	21
2	3,67	2,92	28	-
3	7,29	5,57	27	-
4	14,1	5,99	62	42
5	-	-	-	-
6	55,8	12,5	78	-
7	100	13,4	91	-
8	209	18,9	91	-
9	362	20,7	95	-
10	747	26,1	97	-
11	1133	30,2	97	-

A II. táblázat a 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán (A vegyület) hatásait szemlélteti kombinálva az irreverzibilis L-ornitín-dekarboxiláz inhibitor-

ral, a [2R,5R]-6-heptin-2,5-diaminnal (B vegyület). Ez a kísérlet azt mutatja, hogy a 100 µm [2R,5R]-6-heptin-2,5-diaminnak a táptalajhoz adásával kapott

sejtszaporodást gátló hatást 10 μ m 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán jelenléte növeli. Így például a

sejtek életképessége a kombinációval az 1. nap végén 44%-kal csökkent.

II. táblázat

A 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán (A) hatása HTC sejtek szaporodására és életképességére [2R,5R]-6-heptin-2,5-diaminnal (B) kombinálva

Idő (nap)	Relatív szaporodás			Sejtszaporodás gátlása (%)		Életképes sejtkolóniák gátlása (%)	
	Kontroll	B vegyület	A + B vegyület	B ve-A vegyület	A + B vegyület	B vegyület	A + B vegyület
0	1,00	1,00	1,00	0	0	0	0
1	1,92	1,91	1,63	0	31	1	44
2	3,82	2,47	2,08	48	62	22	69
3	7,35	3,51	2,52	60	76	3	77
4	14,60	4,26	2,70	76	88	52	89

A III. táblázat 10 μ m 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán (A vegyület) hatásait szemlélteti, kombinálva 5mM irreverzibilis L-ornitin-dekarboxiláz inhibitorral, a LD- α -difluor-metil-ornitinnel (C vegyület). Ez a kísérlet azt mutatja be, hogy az A és C

vegyületek kombinálásával kapott sejtszaporodást gátló hatások nagyobbak, mint akár az A vegyülettel, akár a C vegyülettel kapott hatások, ha az utóbbiakat magukban alkalmazzuk.

III. táblázat

A 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán (A) hatásai HTC sejtek szaporodására és életképességére DL- α -difluor-metil-ornitinnel (C) kombinálva

Idő (nap)	Relatív szaporodás			A sejtszaporodás gátlása (%)	
	Kontroll	C vegyület	A + C vegyület	C vegyület	A + C vegyület
0	1,00	1,00	1,00	0	0
1	1,92	1,92	1,58	0	37
2	3,82	2,58	1,97	44	66
3	7,35	3,51	2,61	61	75
4	14,60	4,49	2,43	74	89

Továbbá az előállított fluorozott vegyületek alkalmazhatók mint magmágneses rezonancia ábrázoló szereké, amelyek tumorszövetek kimutatására és diagnózisára használhatók F^{19} MMR in vivo spektroszkópiával és tumorok ábrázolására F^{19} MMR tomográfiával. Valamennyi, a találmány szerint előállított fluorozott vegyület használható ugyan mint ilyen MMR szer, emlősökben előforduló, diagnózisra és/vagy kezelésre szoruló bármely tumor kimutatására és pontos helyzetének precíz meghatározására, azok a vegyületek azonban, amelyek mint sejtburjánzást gátló és tumorok elleni szerek a leghatásosabbak, a legelőnyösebbek MMR tumor-ábrázoló szerekként. Valamely, emlősben előforduló tumor kimutatására és helyzeti meghatározására használható MMR ábrázoló szerek egy másik előnyös csoportját az (I) általános képletű fluorozott vegyületek előállításához használt köztitermékek alkotják, elsősorban a 2,2-difluor-1,4-bután-diamin. Erre az utóbbi alkalmazásra a vegyületeket 0,2–5 g mennyiségben adjuk be.

45

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

50

1. Eljárás az (I) általános képletű gem-dihalogén-1,8-diamino-4-aza-oktán-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható, szerves savakkal képzett savaddíciós sóik előállítására – a képletben

55

X és Y hidrogén- vagy klór- vagy fluoratom, azzal a feltétellel, hogy egyidejűleg két halogénatom van jelen és azok geminális helyzetben találhatóak –

60

azzal jellemezve, hogy
a) (Ia) általános képletű 6,6-dihalogén- vagy 7,7-dihalogén-származékok előállítására
egy (II) általános képletű 2,2-dihalogén-1,4-bután-diolt – képletben X' és Y' klór- vagy fluoratom – benzil-bromiddal reagáltatunk, majd az így kapott megfelelő 1-benzil-oxi-2,2-dihalogén-4-hidroxi-bután és 1-benzil-oxi-3,3-dihalogén-4-hidroxi-bután keverékéből a két izomert szétválasztjuk, a szabad hidroxilcsoportot metánszulfó-

65

nil-kloriddal reagáltatjuk, és az így kapott (IV) általános képletű 1-benzil-oxi-gem-dihalogén-4-metánszulfonil-oxi-butánt kálium-ftálimiddel reagáltatjuk, majd

a kapott (V) általános képletű N-(4-benzil-oxi-gem-dihalogén-butil)-ftálimid-származékot hidrazinnal reagáltatva képezzük a (VI) általános képletű 4-benzil-oxi-gem-dihalogén-butil-amint, melyet p-toluolszulfonil-kloriddal reagáltatunk, majd

a kapott (VII) általános képletű N-(4-benzil-oxi-gem-dihalogén-butil)-p-toluolszulfonamid-származékot 3-bróm-propil-ftálimiddel alkilezzük, majd a kapott (VIII) általános képletű 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-gem-dihalogén-8-benzil-oxi-4-aza-oktán-származék benzilcsoportját lehasítva (IX) általános képletű primer alkoholt és az így kapott (X) általános képletű 1-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-gem-dihalogén-8-metánszulfonil-oxi-4-aza-oktánt kálium-ftálimiddel reagáltatjuk, majd

a kapott (XI) általános képletű 1,8-diftálimido-4-p-toluolszulfonil-gem-dihalogén-4-aza-oktánról – előnyösen etanolban, hidrazinnal melegítve – eltávolítjuk a ftaloil-védőcsoportokat, ezt követően – vizes savval előnyösen vizes hidrogén-bromiddal melegítve – eltávolítjuk a tozilvédőcsoportot; vagy

b) (Ib) általános képletű 2,2-dihalogén-származékok előállítására

egy (II) általános képletű 2,2-dihalogén-1,4-butándiolt a képletben X' és Y' jelentése az a) eljárásban megadottakkal egyező két ekvivalens metánszulfonil-kloriddal reagáltatva képezzük a (XI) általános képletű 1,4-bisz(metánszulfonil-oxi)-2,2-dihalogén-butánt, ezt a vegyületet diaza-biciklo-undecénnel melegítjük, majd a kapott (XII) általános képletű 1-metánszulfonil-oxi-2,2-dihalogén-3-butént kálium-ftálimiddel reagáltatjuk, és az így kapott ftaloilcsoportot lehasítjuk, majd

a kapott (XIV) általános képletű 2,2-dihalogén-3-butenil-amint p-toluolszulfonil-kloriddal megvédjük, és a védett (XV) általános képletű származékot 4-bróm-butil-ftálimiddel alkilezzük, majd

a kapott (XVI) általános képletű N-(4-ftálimido-butil)-N-(2,2-dihalogén-3-butenil)-p-toluolszulfonamid kettős kötését oxidáljuk, majd a kapott

(XVII) általános képletű vegyületet borán-metilszulfid-komplexszer redukáljuk, majd

a kapott (XVIII) általános képletű 8-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-1,2-dihalogén-4-aza-oktánolt metánszulfonil-kloriddal reagáltatva képezzük a (XIX) általános képletű 1-metánszulfonil-oxi-8-ftálimido-4-p-toluolszulfonil-4-aza-oktánt és ez kálium-ftálimiddel reagáltatjuk, majd

a kapott (XX) általános képletű 2,2-dihalogén-1,8-di-ftálimido-4-o-toluolszulfonil-4-aza-oktánról – előnyösen etanolban, hidrazinnal melegítve – eltávolítjuk a ftaloil-védőcsoportokat, ezt követően – vizes savval előnyösen vizes hidrogén-bromiddal melegítve – eltávolítjuk a tozil-védőcsoportot; majd

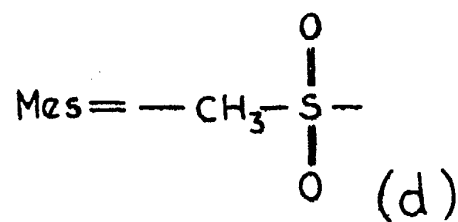
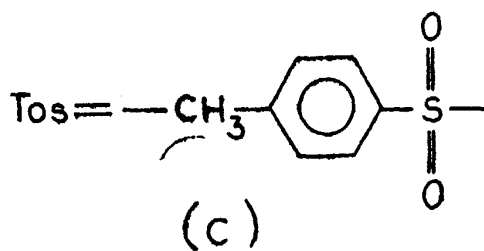
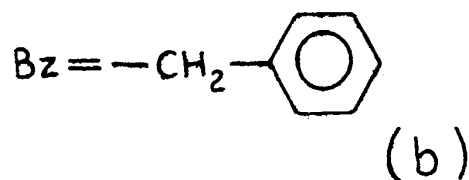
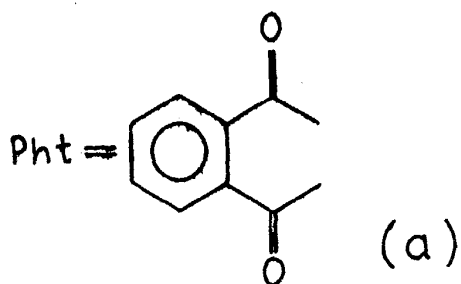
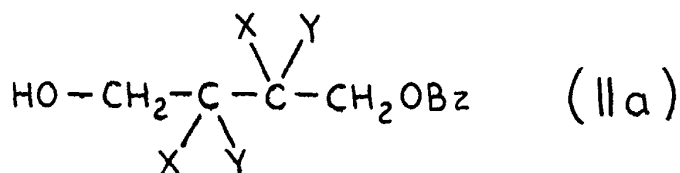
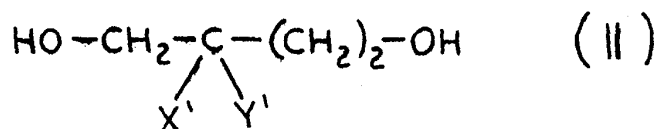
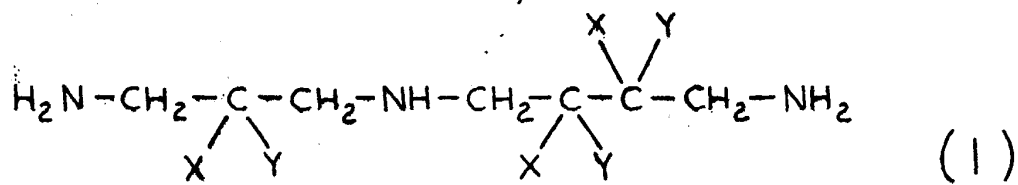
kívánt esetben bármely fenti módon előállított savaddíciós só szabad bázissá és a bázist kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 7,7-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

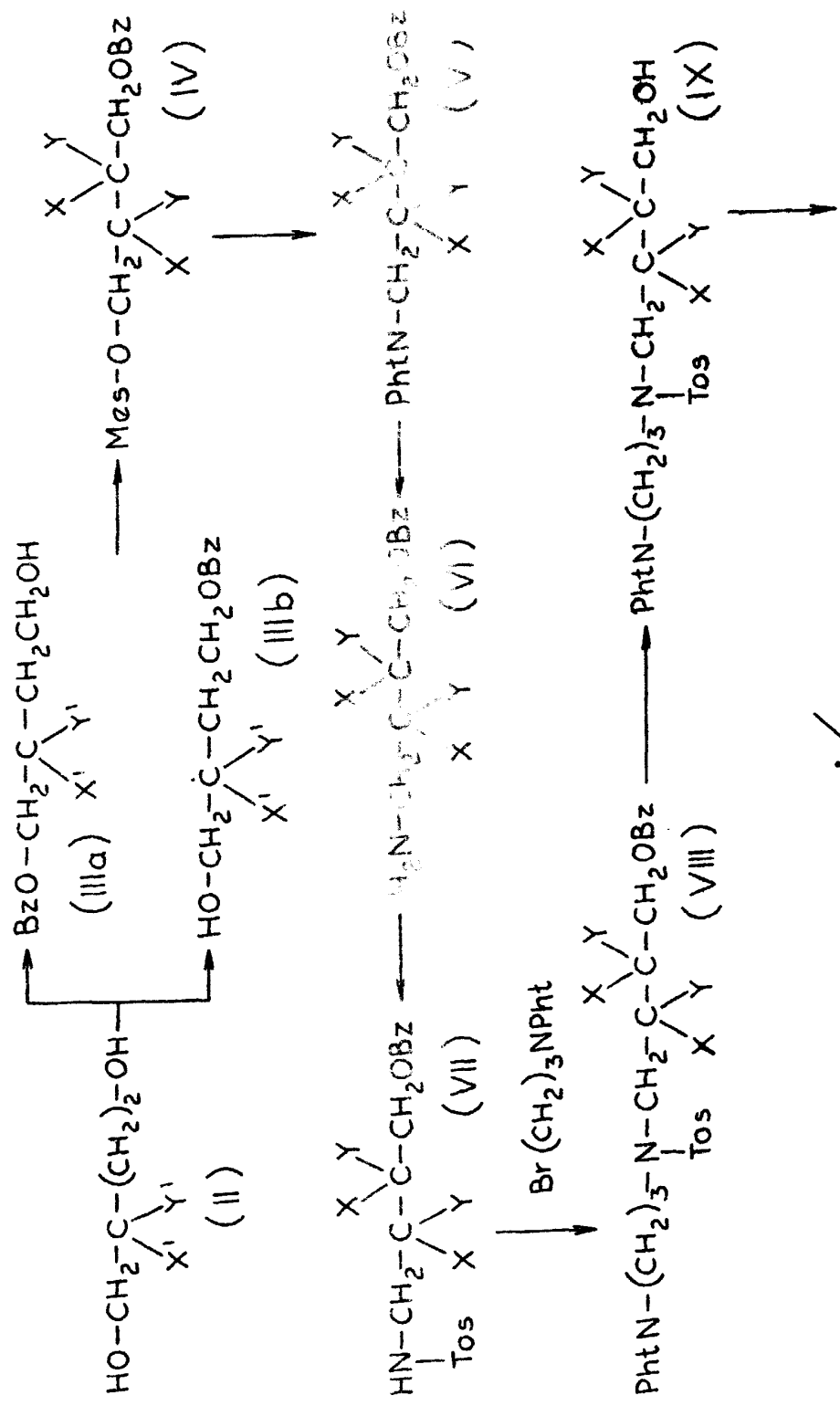
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 6,6-difluor-1,8-diamino-4-aza-oktán és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. Eljárás sejtburjánzást gátló vagy tuor elleni gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagokkal, és adott esetben nem-szinergetikus hatású ornitin-dekarboxiláz inhibitorral összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás sejtburjánzást gátló vagy tumor elleni gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagot megfelelő hordozó- vagy hígítóanyaggal, valamint a nem szinergista hatású 2-difluor-metil-2,5-diaminopentánsav vagy a [2R,5R]-6-heptin-2,5-diamin terápiásan hatásos mennyiségével összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

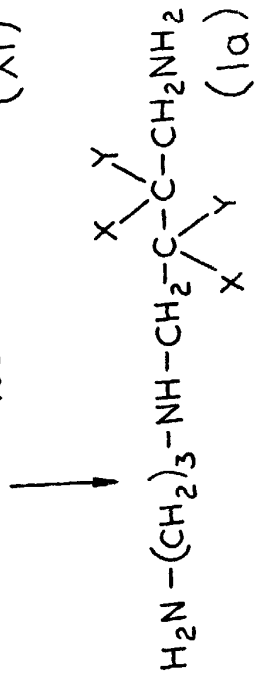
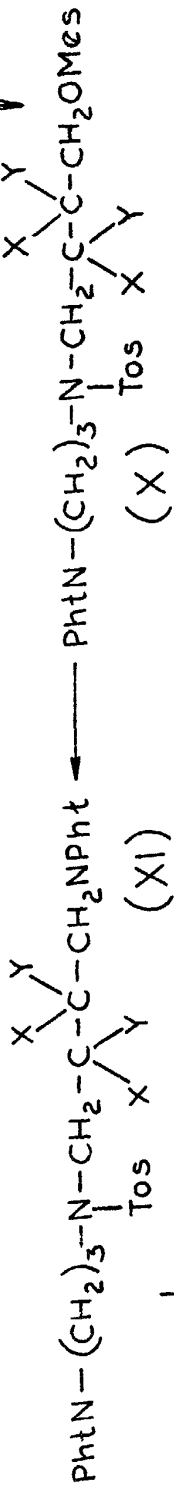


[A] reakcióvázlat

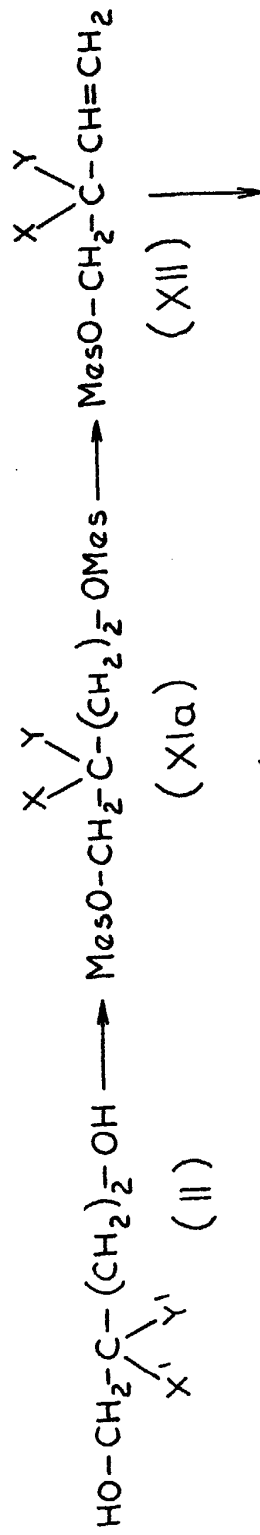


./.

[A] reakcióvázlat (folyt.)



[B] reakcióvázlat



[B] reakcióvázlat (folyt.)

