



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8204067**

Nederland

⑲ NL

- 
- ⑤4 **Platina-diaminecomplexen, werkwijze voor het bereiden daarvan, werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel met toepassing van een dergelijk platinadiaminecomplex voor de behandeling van kanker, alsmede aldus verkregen gevormd geneesmiddel.**
- ⑤1 Int.Cl.<sup>3</sup>: C07F 15/00, A61K 31/28, C07C 87/02.
- ⑦1 Aanvrager: Nederlandse Centrale Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek te 's-Gravenhage.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8204067.
- ②2 Ingediend 21 oktober 1982.
- ③2 --
- ③3 --
- ③1 --
- ⑥2 --

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 16 mei 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Nederlandse Centrale Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk  
Onderzoek te 's-Gravenhage.

Platina-diaminecomplexen, werkwijze voor het bereiden daarvan, werkwijze  
voor het bereiden van een geneesmiddel met toepassing van een dergelijk  
platina-diaminecomplex voor de behandeling van kanker, alsmede aldus  
verkregen gevormd geneesmiddel.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe platina-diaminecomplexen,  
op een werkwijze voor het bereiden daarvan, op een werkwijze voor het  
bereiden van een geneesmiddel met toepassing van een dergelijk platina-  
diaminecomplex voor de behandeling van kanker, zoals kwaadaardige ge-  
5 zwellen en kwaadaardige tumoren, alsmede op een met toepassing van deze  
werkwijze verkregen gevormd geneesmiddel.

Dergelijke platina-diaminecomplexen zijn bekend uit het artikel van  
A.P. Zipp en S.G. Zipp, J.Chem.Ed., 54(12), (1977), blz. 739, dat de  
toepassing van cis-platinadiamedichloride (PDD) beschrijft voor de be-  
10 handling van kanker. Vermeld wordt, dat de platinaverbindingen een  
breed spectrum als antitumormiddelen hebben, maar ook dat ze belangrijke  
nadelen bezitten, in het bijzonder een toxiciteit voor nieren. Als  
methode voor het tegengaan van niertoxiciteit wordt een combinatie van  
het cis-platinadiamedichloride met een andere stof of met het gebruik  
15 van grote hoeveelheden vloeistof of andere technieken om de nieren te  
doorstromen voorgesteld. Verder wordt een aantal andere platina-amine-  
complexen vermeld, waaronder de verbinding met de formule 2 van het for-  
muleblad.

Wadley Medical Bulletin, vol. 7, No. 1, blz. 114-134, vermeldt een  
20 groot aantal platina-diaminecomplexen, waaronder cis-platina-dichloor-  
diamine, voor het behandelen van kanker. Ook hier wordt de niertoxici-  
teit als belangrijkste nadeel van de verbindingen vermeld.

Ook Chem. and Eng. News, 6 juni 1977, blz. 29-30, beschrijft het  
cis-platinadiaminechloride en de toepassing ervan voor de behandeling  
25 van kanker. Ook hier wordt als belangrijkste nadeel de niertoxiciteit  
genoemd.

Uit het artikel in Cancer Chemotherapy Reports Part 1, Vol. 59, No.  
3, mei/juni 1975, blz. 629-641 blijkt ook de niertoxiciteit van cis-di-  
chloordiamineplatina (II). Wegens deze niertoxiciteit en ook de lage  
30 therapeutische index ervan werd gezocht naar andere platinacomplexen  
voor de behandeling van kanker. Daartoe werden combinaties van cis-di-  
chloordiamineplatina (II) met andere chemotherapeutica onderzocht; even-

8204067

eens werden nieuwe platinacomplexen beproefd, maar deze bleken te toxisch. Zo werd bijvoorbeeld gevonden, dat cis-dichloorbiscyclopentylamineplatina (II) weinig schadelijk voor nieren, maar wel toxisch voor de milt is. Verder zijn zgn. "platinum blues", een mengsel van verschillende hoeveelheden van 5 of meer niet te scheiden componenten, als middel voor de behandeling van kanker genoemd.

Uit de Nederlandse octrooiaanvragen 7304880, 7304881, 7304882 en 7703752 zijn een groot aantal platina-diaminecomplexen bekend, waaronder de verbinding met de formule 2 van het formuleblad. In alle verbindingen met een ring zijn de stikstofatomen direct aan de ring gebonden. De verbindingen uit de eerstgenoemde drie aanvragen worden vergeleken met cis-platina-diaminedichloride en blijken beter werkzaam te zijn. Over nier-toxiciteit wordt in geen der aanvragen ook maar iets vermeld.

In de Nederlandse octrooiaanvraag 7904740 zijn platina-diaminecomplexen beschreven, die zijn gekenmerkt door de formule 1 van het formuleblad, waar  $R_1$  en  $R_2$  onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of een al dan niet gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, aryl- of aralkylgroep, terwijl  $R_1$  en  $R_2$  samen een al dan niet gesubstitueerde cycloalkylgroep kunnen zijn,  $R_3$  en  $R_4$  onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of een al dan niet gesubstitueerde alkyl-, aryl- of aralkylgroep voorstellen, en C een anionogene groep voorstelt.

Gevonden werden nu nieuwe platina-diaminecomplexen, die zijn gekenmerkt door de formule 1 van het formuleblad, waarin  $R_1$  en  $R_2$  beide een ethylgroep of samen met het koolstofatoom, waaraan ze zijn gebonden, een fenylgroep,  $R_3$  en  $R_4$  beide een waterstofatoom en X een malonaatgroep, een ethylmalonaatgroep, een hydroxymalonaatgroep, een carboxyftalaatgroep, een bischlooracetaatgroep, een cyclobutaan-1,1-dicarboxylaatgroep, een dinitraatgroep of een oxalaatgroep, of een natriumzout van een van deze groepen voorstellen.

De uitvinding heeft verder betrekking op een werkwijze voor het op op zichzelf bekende wijze bereiden van deze verbindingen, op een werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel, waarin deze verbindingen als werkzame stof worden toegepast, alsmede op een aldus verkregen gevormd geneesmiddel.

Uitgebreid onderzoek, uitgevoerd door het National Cancer Institute, Bethesda, USA, en de European Organization for Research on the Treatment of Cancer, Brussel, België, heeft uitgewezen, dat de verbindingen volgens de uitvinding een hoge therapeutische activiteit vertonen tegen kanker. In tegenstelling tot de tot dusverre bekende en in de

8204067

praktijk gebruikte platinacomplexen ter bestrijding van kanker, zoals het cis-platina-diaminedichloride (PDD), bleek daarbij ook dat de verbindingen volgens de uitvinding weinig of zelfs in het geheel geen niet-toxiciteit vertonen.

- 5        Zoals blijkt uit de therapeutische activiteitswaarden, vermeld in Tabel A, vertonen de nieuwe verbindingen een belangwekkende anti-tumor-activiteit tegen een groot aantal verschillende typen tumoren, zoals P 388 lymphocytische leukemie, L 1210 lymphoide leukemie, ependymoblastoma en B 16 melanocarcinoma. De therapeutische activiteit van de betreffende  
10        nieuwe verbindingen is hoger dan die van het als experimenteel klinisch chemotherapeuticum gebruikte cis-platina-diaminedichloride (PDD).

- Een zeer ernstig nadeel van het in de praktijk toegepaste PDD, evenals van alle andere tot dusverre bekende platina-(II)-complexen met een anti-kankerwerking (met uitzondering van die, welke in de Nederland-  
15        se octrooiaanvraag 7904740 zijn beschreven), is zoals reeds vermeld de hoge toxiciteit van deze verbindingen, waarvan de niertoxiciteit het meest gevaarlijk is en in feite limiterend voor de dosis, die in de praktijk kan worden toegepast.

- Verrassenderwijs vertonen de verbindingen volgens de uitvinding  
20        geen schadelijke nevenwerkingen op de nieren. Dit werd vastgesteld door middel van histologisch onderzoek van ratten na behandeling van toxische doses van de onderstaand beschreven verbindingen, terwijl bij soortge-lijk onderzoek met PDD ernstige nierbeschadigingen werden geconstateerd.

- De nieuwe complexen hebben evenmin een nadelige invloed op de wer-  
25        king van de nieren. Een algemeen erkende, significante methode voor het bepalen van niertoxiciteit betreft de evaluatie van het percentage ureum-stikstof in het bloed (blood urea nitrogen, BUN), ook wel aange-  
duid als niet-proteïne-stikstof (non protein nitrogen, NPN).

- Verder blijkt dat de verbindingen volgens de uitvinding geen enkele  
30        invloed hebben op het ureum-stikstofgehalte in het bloed. Zowel bij doses overeenkomend met de LD<sub>10</sub>-hoeveelheid als met de LD<sub>50</sub>-hoeveelheid zijn de ureum-stikstofgehalten in het bloed identiek aan de controlewaarden. De verbinding PDD daarentegen geeft bij een LD<sub>10</sub> dosis na de aangegeven tijden reeds aanleiding tot een viervoudige ver-  
35        hoging van het ureum-stikstofgehalte, terwijl dit bij een LD<sub>50</sub> dosis met niet minder dan een factor 11 wordt verhoogd.

8204067

Tabel A

Anti-kanker activiteit bij muizen<sup>a</sup>

5

|    | Verbinding | soort muis <sup>b</sup> | tumor <sup>c</sup> | dosis/injectie | T/C         |
|----|------------|-------------------------|--------------------|----------------|-------------|
|    |            |                         |                    | mg/kg          | %           |
| 10 | formule 4  | 06                      | LE                 | 36,00          | 246         |
|    |            |                         | LE/cis-PDD         | 24,00          | >500 (3/6)  |
|    | formule 5  | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 40,00          | 200         |
|    | formule 6  | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 6,00           | 207         |
|    | formule 7  | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 128            | 229 (1/6)   |
| 15 |            |                         | LE/cis-PDD         | 64             | 144         |
|    | formule 8  | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 24             | 214         |
|    |            |                         | LE/cis-PDD         | 18             | 144         |
|    | formule 9  | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 128            | > 643 (4/6) |
|    |            |                         | LE/cis-PDD         | 96             | 150         |
| 20 | formule 10 | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 128            | > 643 (3/6) |
|    |            |                         | LE/cis-PDD         | 96             | 188         |
|    | formule 11 | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 8              | 229         |
|    | formule 12 | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 80             | 283         |
|    |            |                         | LE/cis-PDD         | 80             | 231         |
| 25 | formule 13 | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 30             | 217         |
|    |            |                         | LE/cis-PDD         | 15             | 188         |
|    | formule 14 | BDF <sub>1</sub>        | LE                 | 6              | 200         |
|    |            |                         | LE/cis-PDD         | 6              | 163         |
|    | formule 15 | BDF <sub>1</sub>        | LE/cis-PDD         | 16             | 230         |

30

a: voor meer gedetailleerde informatie betreffende de proefprocedure en interpretatie, zie Instruction 14, Screening data summary interpretation and outline of current screen, Maryland, 20014, 1977.

b: 02 = muis code B<sub>6</sub>D<sub>2</sub>F<sub>1</sub> (BDF<sub>1</sub>); 03 = muis code C 57 BL/6; 06 =  
35 muis code CD<sub>2</sub>F<sub>1</sub> (CDF<sub>1</sub>).

c: PS = P 388 lymphocytische leukemie; LE = L 1210 lymphoide leukemie; EM = endymoblastoma; B<sub>1</sub> = B<sub>16</sub> melano-carcinoma.

d: Overlevingstijd van de behandelde muizen (T) in verhouding tot onbehandelde muizen (C); van significante therapeutische activiteit wordt  
40 gesproken bij T/C  $\geq$  125.

8204067

De bereiding van de bovengenoemde verbindingen is toegelicht in de volgende voorbeelden.

De verbindingen werden bereid volgens de methode van S.C. Dhara: Indian J.Chem. 8, 193 (1970).

#### 5 Voorbeeld I

Cis-dichloor-1,1-di(aminomethyl)cyclohexaanplatina (II) met de formule 3 van het formuleblad.

Aan een oplossing van 16 g  $K_2PtCl_4$  in 160 ml water werd een oplossing van 26,4 g KJ in 20 ml water toegevoegd en het mengsel werd 5 min. verwarmd op een waterbad.

Hierna werden 6,4 g 1,1-di(aminomethyl)cyclohexaan toegevoegd en na 5 min. roeren werd het neerslag afgezogen en 3 x gewassen met heet water, 2 x met koude ethylalcohol en 2 x met ether.

11,8 g van dit gevormde dijoodderivaat werden toegevoegd aan een oplossing van 6,6 g  $AgNO_3$  in 48 ml water.

Na 10 min. roeren op 95-100° C werd het AgI afgefiltreerd en gewassen met water. Aan het heldere filtraat werden 3,28 g KCl toegevoegd en er werd 12 min. geroerd bij 95-100° C. Na afkoelen werd het neerslag afgezogen en gewassen met water. Opbrengst 6,0 g.

#### 20 Analyse (gew.%):

Ber.: C, 23,53; H, 4,45; N, 6,87; Pt, 47,80;

Gev.: 23,32; 4,46; 6,86; 47,63.

#### Voorbeeld II

25 Bereiding van cis-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexaanhydroxymalonaat-platina(II) met de formule 4.

1,6 g van het dichloorderivaat, bereid volgens voorbeeld I (formule 3) werden toegevoegd aan een oplossing van 1,28 g  $AgNO_3$  in 25 ml water.

Na roeren van het mengsel gedurende 1 uur bij 40° C werd het AgCl 30 afgefiltreerd en gewassen met water.

Aan het heldere filtraat werd een oplossing van 0,456 g hydroxymalonzuur en 0,455 g KOH in 10 ml water toegevoegd.

Na roeren gedurende 2 uren bij kamertemperatuur werd het precipitaat afgefiltreerd en gedroogd.

35 Opbrengst 77 gew.%.

#### Analyse (gew.%):

Berekend: C: 29,01; H: 4,43; N: 6,15; Pt: 42,84; O: 17,58;

Gevonden: 28,77; 4,38; 6,18; 42,96; 17,54.

Smeltpunt = 248° C (ontleding).

8204067

Voorbeeld III

cis-4-carboxyftalato-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexaanplatina(II) met de formule 5.

1,2 g van het dichloorderivaat bereid volgens voorbeeld I (formule 3), werden toegevoegd aan een oplossing van 1 g AgNO<sub>3</sub> in 25 ml water.

Na roeren van het mengsel gedurende 1 uur bij 40° C werd het AgCl afgefiltreerd en gewassen met water.

Aan het heldere filtraat werd 0,63 g 1,2,4-tricarboxybenzeen toegevoegd en het mengsel werd geroerd gedurende 2 uren bij kamertemperatuur.

10 Het precipitaat werd afgezogen en gewassen met water.

Opbrengst 0,8 g (45 gew.%)

Analyse (gew.%):

Ber.: C: 36,24; H: 4,29; N: 4,97;

Gev.: 36,42; 4,13; 4,77.

15 Voorbeeld IV

cis-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexaan-bis(chlooracetaat)platina(II) met de formule 6.

1,6 g van het dichloorderivaat bereid volgens voorbeeld I (formule 3), werden toegevoegd aan een oplossing van 1,28 g AgNO<sub>3</sub> in 25 ml water.

Na roeren van het mengsel gedurende 1 uur bij 40° C werd het AgCl afgefiltreerd en gewassen met water.

Aan het heldere filtraat werd een oplossing van 0,73 g monochloor-azijnzuur en 0,45 g KOH in 25 ml water toegevoegd en het mengsel werd geroerd gedurende 2 uren bij kamertemperatuur. Het precipitaat werd afgezogen en gewassen met water.

Opbrengst: 1,3 g (65 gew.%).

Analyse (gew.%):

Ber.: C: 27,49; H: 4,23; N: 5,34;

30 Gev.: 27,43; 4,21; 5,55.

Voorbeeld V

cis-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexaanmalonaat-platina(II) met de formule 15. Deze verbinding is reeds genoemd in de Nederlandse octrooiaanvraag 7904740, maar de bereiding ervan is van belang voor de volgende voorbeelden.

1,6 g van het dichloorderivaat bereid volgens voorbeeld I (formule 3) werden toegevoegd aan een oplossing van 1,28 g AgNO<sub>3</sub> in 25 ml water.

Na roeren van het mengsel gedurende 1 uur bij 40° C werd het AgCl afgefiltreerd en gewassen met water.

8204067

Aan het heldere filtraat werd een oplossing van 0,4 g malonzuur en 0,455 g KOH in 10 ml water toegevoegd.

Na roeren gedurende 2 uren bij kamertemperatuur werd het precipitaat afgefiltreerd en gedroogd.

5 Opbrengst: 1,0 g (59 gew.%).

Analyse (gew.%):

Ber.: C: 30,07; H: 4,59; H: 6,38; Pt: 44,40; O: 14,57;

Gev.: 29,98; 4,54; 6,32; 44,32; 14,57.

#### Voorbeeld VI

10 cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropaan-2-ethylmalonaat-platina(II) met de formule 7, werd bereid volgens het voorschrift van voorbeeld V.

Opbrengst: 65 gew.%.

Analyse (gew.%):

Ber. + 2H<sub>2</sub>O: C: 29,33; H: 5,74; N: 5,70;

15 Gev. : 29,23; 5,64; 5,71.

#### Voorbeeld VII

cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropaan-2-hydroxymalonato-platina(II) met de formule 8 werd bereid volgens het voorschrift van voorbeeld V.

20 Opbrengst: 87 gew.%.

Analyse (gew.%):

Ber. + 1/2 H<sub>2</sub>O: C: 26,55; H: 4,68; N: 6,19;

Gev. : 26,67; 4,56; 6,23.

Het natriumzout van deze verbinding met de formule 13 werd bereid volgens voorbeeld IX.

#### Voorbeeld VIII

cis-1,1-di(aminomethyl)cyclohexaan-2-ethyl-malonato-platina(II) met de formule 10 werd bereid volgens het voorschrift van voorbeeld V.

Opbrengst: 64 gew.%.

30 Analyse (gew.%):

Ber. + 1,5 H<sub>2</sub>O: C: 31,57; H: 5,50; N: 5,67; O: 17,79; Pt: 39,43;

Gev. : 31,36; 5,47; 5,69; 18,02; 39,58.

#### Voorbeeld IX

35 cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropaan-2-hydroxymalonato-platina(II)-natriumzout met de formule 13.

0,5 g van het hydroxymalonato-derivaat bereid volgens voorbeeld VII (formule 8) werden gesuspenderd in 25 ml water.

1,105 ml 0,1 N NaOH werden toegevoegd en het mengsel werd geroerd gedurende 30 min. bij kamertemperatuur.

40 De heldere oplossing werd drooggedampt en de resterende vaste stof

8204067

gedroogd.

Opbrengst: 0,4 g (72 gew.%).

Analyse (gew.%):

Ber. + 2 H<sub>2</sub>O: C: 23,91; H: 4,61; N: 5,58;

5   Gev.               :       23,75;       4,44;       5,52.

Voorbeeld X

cis-1,1-di(aminomethyl)cyclohexaan-1,1-cyclobutaandicarboxylaatchloride(II) met de formule 12.

2 g van de dichloorverbinding, bereid volgens voorbeeld I (formule  
10 3) werden toegevoegd aan een oplossing van 1,6 g AgNO<sub>3</sub> in 25 ml water.

Na roeren van het mengsel gedurende 1 uur bij 40° C werd het AgCl  
afgefiltreerd en gewassen met water.

Aan het heldere filtraat werd een oplossing van 0,677 g 1,1-cyclobutaandicarbonzuur en 0,547 g KOH in 10 ml water toegevoegd.

15       Na 2 uren bij kamertemperatuur en 1 uur bij 0° C werd het witte  
precipitaat afgefiltreerd en gedroogd.

Opbrengst: 1,4 g (62 gew.%).

Analyse (gew.%):

Ber. + H<sub>2</sub>O: C: 33,80; H: 5,27; N: 5,63;

20   Gev.               :       33,98;       5,02;       5,77.

Voorbeeld XI

cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropaan-1,1-cyclobutaandicarboxylaatchloride(II) met de formule 9 werd bereid volgens het voorschrift van  
voorbeeld X.

25   Opbrengst: 64 gew.%.

Analyse (gew.%):

Ber. + 2,5 H<sub>2</sub>O: C: 30,46; H: 5,70; N: 5,47; Pt: 38,07;

Gev.               :       30,40;       5,44;       5,37;       38,16.

Voorbeeld XII

30       cis-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexaanplatina(II)nitraat met de formule 11.

4 g cis-dichloor-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexaanplatina(II) (0,0097  
mol) worden gesuspenderd in 30 ml gedestilleerd water.

Hieraan worden toegevoegd 3,1 g AgNO<sub>3</sub> (0,0182 mol) en vervolgens  
35 wordt gedurende 1 uur verwarmd op 40° C onder uitsluiting van licht.

Het gevormde zilverchloride wordt afgefiltreerd en nagewassen met  
gedestilleerd water (10 ml).

Het heldere filtraat wordt onder verminderde druk ingedampt.

8204067

Gewicht vaste stof: 4,17 g (93,5 gew.%).

Smeltpunt : explodeert bij  $\pm 240^\circ \text{C}$ ;  
ontleedt langzaam bij temperaturen  $< 240^\circ \text{C}$ .

Analyse (gew.%) : ber.: C: 20,83; H: 3,93; N: 12,14;

5 gev.: 20,9 ; 4,1 ; 11,9 .

$^1\text{H}$ -NMR-spectrum in  $\text{DMSO-d}_6$  (Varian-T60) t.o.v. TMS:

$\text{CH}_2$  (ring) : 1,37 dpm

$\text{CH}_2$  ( $\text{NH}_2$ ) : 2,30 dpm

$\text{NH}_2$  : 5,67 dpm

10 satellieten : 5,20 dpm

: 6,18 dpm

$J_{^{195}\text{Pt}-^1\text{H}}$  : 58 Hz

### Voorbeeld XIII

15 cis-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexaanplatina(II)oxalaat met de formule 14.

4,1 g cis-dichloor-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexaanplatina(II) (0,01 mol) worden gesuspenderd in 30 ml gedestilleerd water.

Hieraan worden toegevoegd 3,2 g  $\text{AgNO}_3$  (0,019 mol) en vervolgens  
20 wordt gedurende 1 uur verwarmd op  $40^\circ \text{C}$  onder uitsluiting van licht.

Het gevormde zilverchloride wordt afgefiltreerd en nagewassen met gedestilleerd water (50 ml).

Aan het filtraat worden 2,02 g kaliumoxalaat (0,01 mol) toegevoegd, waarna gedurende 1 uur bij kamertemperatuur wordt nageroerd.

25 Vervolgens wordt de gevormde vaste stof afgezogen, nagewassen met gedestilleerd water en gedroogd.

Gewicht droog : 3,7 g (87 gew.%)

Analyse (gew.%) :

ber. +  $1,5 \text{H}_2\text{O}$  : C: 26,55; H: 4,68; N: 6,19; Pt: 43,13; O: 19,45;

30 gev. : 26,6 ; 4,6 ; 6,2 ; 43,4 ; 19,2 .

$^1\text{H}$ -NMR-spectrum in  $\text{DMSO-d}_6$  (Varian-T60) t.o.v. TMS:

$\text{CH}_2$  (ring) : 1,32 dpm

$\text{CH}_2$  ( $\text{NH}_2$ ) : 2,17 dpm

$\text{NH}_2$  : 5,45 dpm

35 satellieten : 4,83 dpm

: 6,08 dpm

$J_{^{195}\text{Pt}-^1\text{H}}$  : 76 Hz

# C o n c l u s i e s

1. Platina-(II)-diaminecomplexen, gekenmerkt door de formule 1 van het formuleblad, waarin  
 $R_1$  en  $R_2$  beide een ethylgroep of samen met het koolstofatoom, waar-  
 5 aan ze zijn gebonden, een fenylgroep,  
 $R_3$  en  $R_4$  beide een waterstofatoom en  
 X een malonaatgroep, een ethylmalonaatgroep, een hydroxymalonaat-  
 groep, een carboxyftalaatgroep, een bischlooracetaatgroep, een  
 cyclobutaan-1,1-dicarboxylaatgroep, een dinitraatgroep of een  
 10 oxalaatgroep, of een natriumzout van deze groepen voorstellen.
2. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 4 van het formuleblad.
3. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 5 van het formuleblad.
- 15 4. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 6 van het formuleblad.
5. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 7 van het formuleblad.
6. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de  
 20 formule 8 van het formuleblad.
7. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 9 van het formuleblad.
8. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 10 van het formuleblad.
- 25 9. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 11 van het formuleblad.
10. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 12 van het formuleblad.
11. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de  
 30 formule 13 van het formuleblad.
12. Platina-diaminecomplex volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 14 van het formuleblad.
13. Werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel voor de behan-  
 deling van kanker onder toepassing van een platina-(II)-diaminecomplex,  
 35 met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex een verbinding  
 met de formule 1, waarin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  en X de in conclusie 1  
 genoemde betekenis hebben, gebruikt.
14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als  
 platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 4 gebruikt.
- 40 15. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als

8204067

platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 5 gebruikt.

16. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 6 gebruikt.

17. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 7 gebruikt.

18. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 8 gebruikt.

19. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 9 gebruikt.

20. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 10 gebruikt.

21. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 11 gebruikt.

22. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 12 gebruikt.

23. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 13 gebruikt.

24. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men als platina-(II)-diaminecomplex de verbinding met de formule 14 gebruikt.

25. Werkwijze voor de bereiding van platina-(II)-diaminecomplexen ten gebruike bij de werkwijze volgens conclusies 14-24, met het kenmerk dat men een platina-(II)-diaminecomplex met de formule 1, waarin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  en X de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben, op op zichzelf bekende wijze bereidt.

26. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 4 van het formuleblad bereidt.

27. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 5 van het formuleblad bereidt.

28. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 6 van het formuleblad bereidt.

29. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 7 van het formuleblad bereidt.

30. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 8 van het formuleblad bereidt.

31. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 9 van het formuleblad bereidt.

32. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 10 van het formuleblad bereidt.

33. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 11 van het formuleblad bereidt.

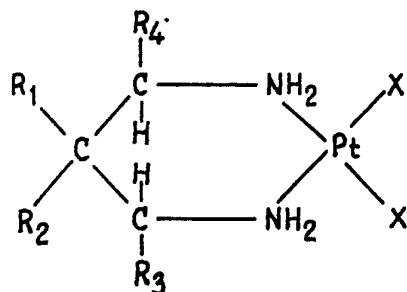
8204067

34. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 12 van het formuleblad bereidt.

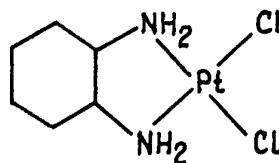
35. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 13 van het formuleblad bereidt.

36. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 14 van het formuleblad bereidt.

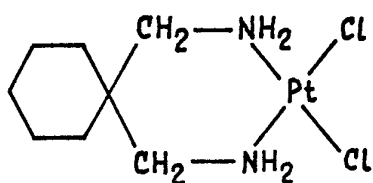
1.



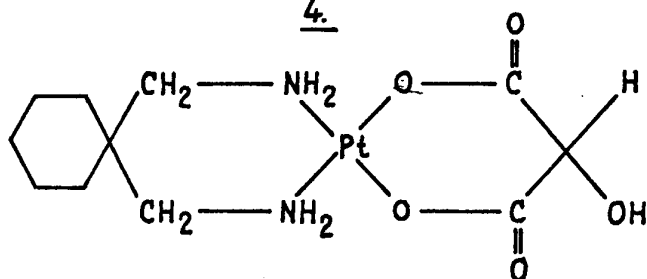
2.



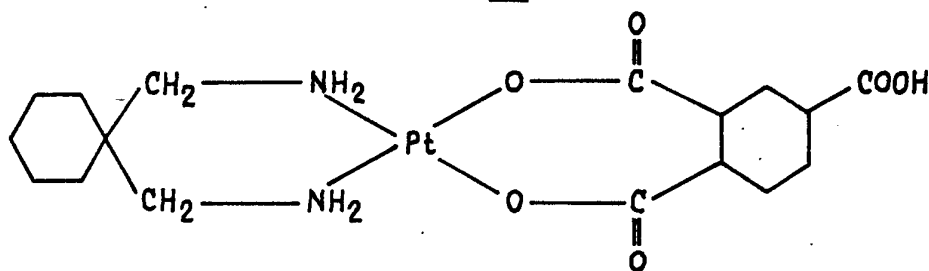
3.



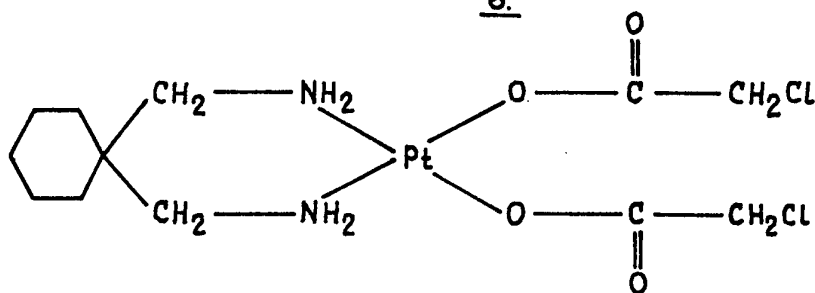
4.



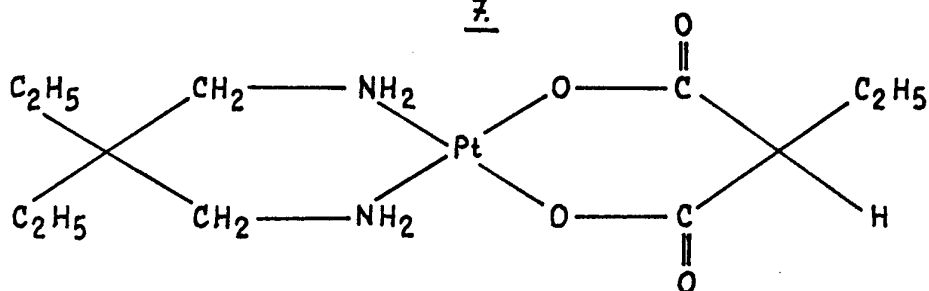
5.



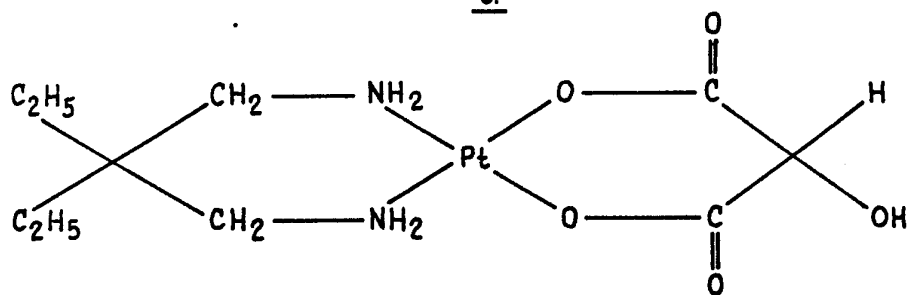
6.



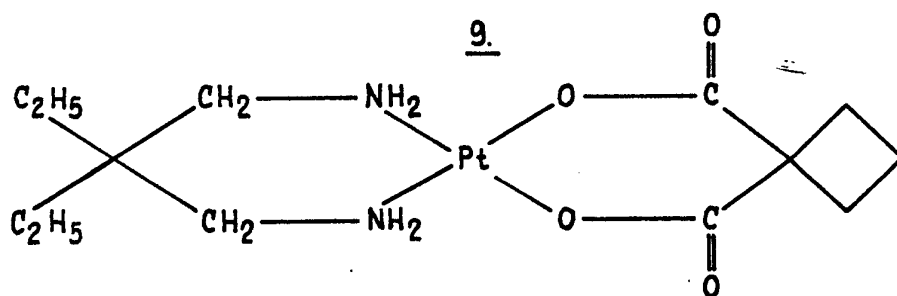
7.



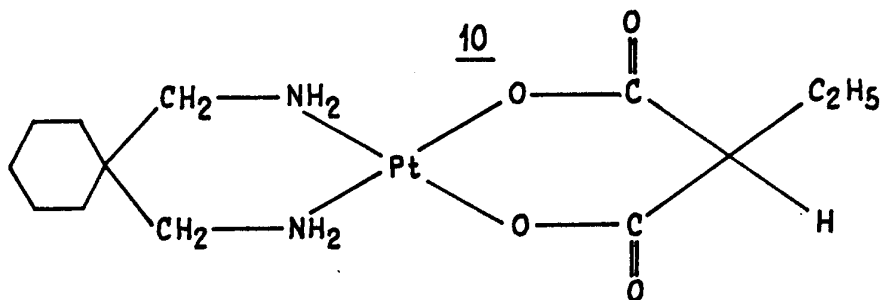
8.



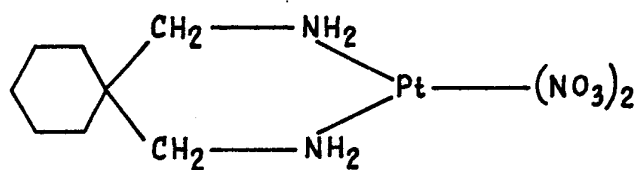
9.



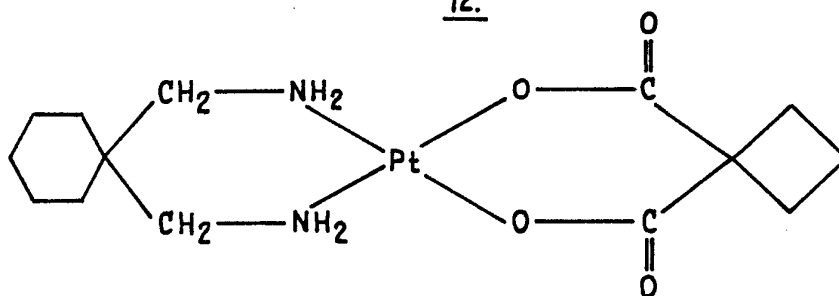
10.



11.

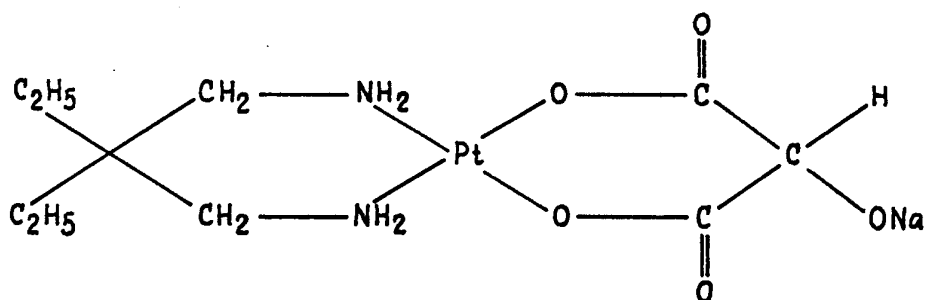


12.

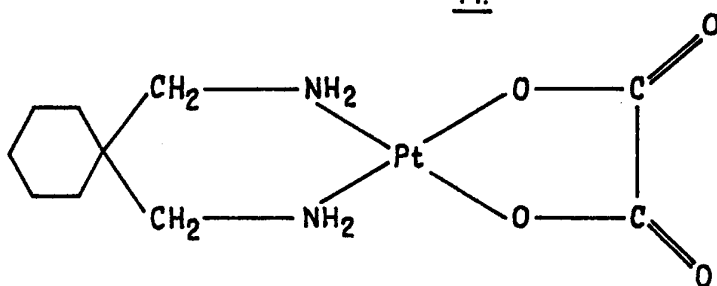


8204067

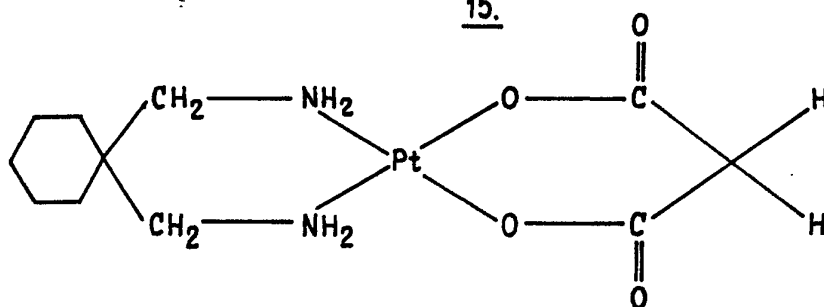
13.



14.



15.



8204067