

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 3730/83

(51) Int.Cl.⁵ : **C07C 211/18**
C07C 211/09, A61K 31/28

(22) Anmeldetag: 20.10.1983

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1989

(45) Ausgabetag: 11. 6.1990

(30) Priorität:

21.10.1982 NL 8204067 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

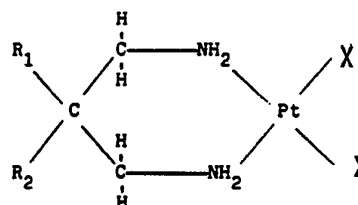
DE-OS2927056 NL-OS7904740

(73) Patentinhaber:

NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE VOOR TOEGEPAST
-NATUURWETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK
NL-2595 DEN HAAG (NL).

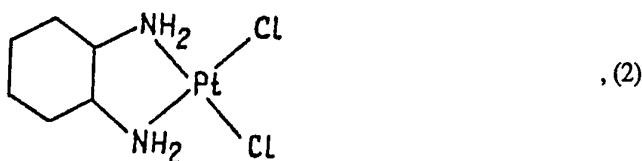
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN PLATIN-(II)-DIAMINKOMPLEXEN

- (57) Verfahren zur Herstellung von neuen Platin-(II)-diaminkomplexen der Formel (1) worin R_1 und R_2 jeweils für Äthyl stehen oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, mit welchem sie verknüpft sind, eine Cyclohexylidengruppe bilden, und X ein ausgewähltes Anionäquivalent darstellt, bei welchem eine entsprechende Dichlorplatin-(II)-diaminkomplexverbindung mit Silbernitrat umgesetzt wird und erforderlichenfalls Anionenäquivalente ausgetauscht werden, sowie Verwendung einer Verbindung der Formel (1) zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Krebs, und Verfahren zur Behandlung von Krebs durch Applikation einer Verbindung der Formel (1), wobei die Applikation an Menschen ausgeschlossen ist.



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Platindiamin-Komplexen, die zur Behandlung von Krebs, beispielsweise bösartigen Schwellungen oder bösartigen Tumoren, eingesetzt werden können.

Derartige Platindiamin-Komplexe sind aus einer Arbeit von A. P. Zipp und S. G. Zipp, "J. Chem. Ed., 54 (12), (1977), Seite 739 bekannt. Dort wird die Anwendung von Cis-platindiamindichlorid (PDD) zur Behandlung von Krebs beschrieben. Es wird angegeben, daß die Platinverbindungen ein breites Aktivitätsspektrum als Antitumormittel besitzen, daß sie jedoch auch ernsthafte Nachteile aufweisen, insbesondere insofern, als sie gegenüber den Nieren toxisch sind. Um der Nierentoxizität entgegen zu wirken, wird ein Cisplatindiamindichlorid oft in Kombination mit einer anderen Substanz verwendet oder mit großen Mengen einer Flüssigkeit verabreicht, wobei man auch noch andere Methoden anwenden kann, um ein ausreichendes Durchströmen der Nieren zu bewirken. Eine Anzahl anderer Platinamin-Komplexe ist bekannt, einschließlich Verbindungen der folgenden Formel

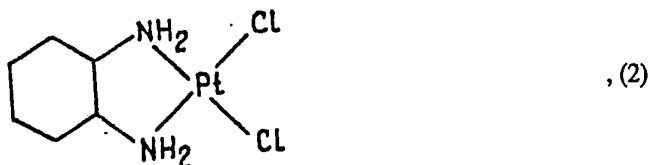


In Wadley Medical Bulletin, Band 7, Nr. 1 wird auf den Seiten 114 bis 134 eine große Anzahl von Platindiamin-Komplexen einschließlich Cisplatindiamindichlorid, zur Behandlung von Krebs beschrieben. Auch in diesem Falle wird die Nierentoxizität als größter Nachteil dieser Verbindungen erwähnt.

In "Chem. and Eng. News", 6. Juni 1977, wird auf den Seiten 29 bis 30 ebenfalls Cis-platindiaminchlorid und sein Einsatz zur Behandlung von Krebs beschrieben. Die Nierentoxizität wird ebenfalls als größter Nachteil dieser Verbindung erwähnt.

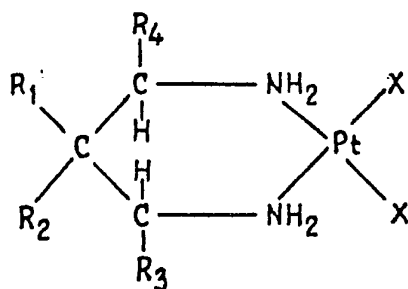
In einem Artikel in "Cancer Chemotherapy Reports", Teil 1, Band 59, Nr. 3, Mai/Juni 1975 wird auf den Seiten 629 bis 641 die Nierentoxizität von Cis-platin-II-diamindichlorid ebenfalls erwähnt. Infolge der Toxizität von PDD gegenüber den Nieren und seines geringen therapeutischen Index wurde nach anderen Platinkomplexen zur Behandlung von Krebs gesucht. Zu diesem Zweck wurden Kombinationen aus Cis-platindiamin-II-dichlorid mit anderen chemotherapeutischen Mitteln getestet. Es wurden auch neue Platinkomplexe untersucht, sie stellten sich jedoch als toxisch heraus. Es wurde beispielsweise gefunden, daß, obwohl Cis-dichlorbiscyclophenylaminplatin-(II) nur leicht gegenüber Nieren toxisch ist, die Substanz gegenüber der Milz eine toxische Wirkung zeigt. Sogenannte "Platin Blues", eine Mischung aus verschiedenen Mengen aus fünf oder mehr untrennbaren Verbindungen, wurden ebenfalls zur Behandlung von Krebs beschrieben.

In den NL-OS 73,04880; 73,04881; 73,04882 und 77,03752 wird eine große Anzahl von Platindiamin-Komplexen einschließlich der Verbindung der folgenden Formel



beschrieben. In allen diesen Verbindungen mit einem Kern sind die Stickstoffatome direkt mit dem Kern verknüpft. Die Verbindungen der zuerst genannten 3 NL-OS wurden mit Cis-Platindiamindichlorid verglichen, wobei man feststellte, daß sie bessere Wirkungen zeigten. In keiner dieser NL-OS wird etwas über die Nierentoxizität ausgesagt.

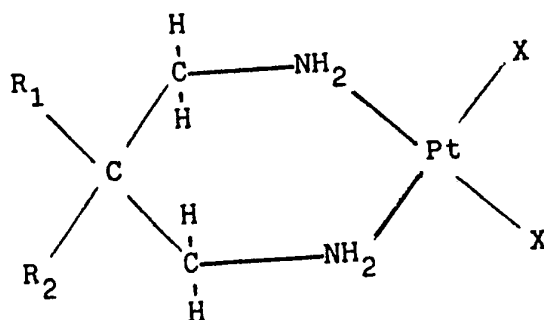
In der NL-OS 79,04740 werden Platindiamin-Komplexe beschrieben, die der Formel



, (1A)

entsprechen, wobei R_1 und R_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nicht-substituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe bedeuten, wobei R_1 und R_2 zusammen eine substituierte oder nicht-substituierte Cycloalkylgruppe darstellen können, und R_3 und R_4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nicht-substituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe darstellen, und X eine anionische Gruppe ist.

Es wurden nunmehr neue Platindiamin-Komplexe hergestellt, die sich durch die folgende allgemeine Formel



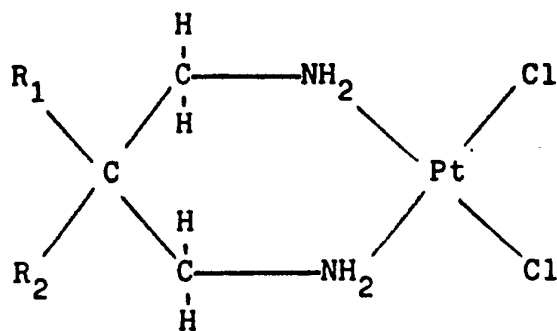
, (1)

auszeichnen, worin

R_1 und R_2 jeweils für Äthyl stehen oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, mit welchem sie verknüpft sind, eine Cyclohexylidengruppe bilden, und

X ein Anionäquivalent, ausgewählt aus Äthylmalonat/2, Hydroxymalonat/2, Carboxyphthalat/2, Chloracetat, Cyclobutan-1,1-dicarboxylat/2, Nitrat oder Oxalat/2 darstellt, wobei das H-Atom einer in dieser Gruppe vorkommenden freien OH- oder COOH-Gruppe durch Na ersetzt sein kann.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Dichlorplatin(II)-diaminkomplexverbindung der allgemeinen Formel



, (16)

worin R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Silbernitrat umsetzt, erforderlichenfalls das erhaltene Produkt durch zwei andere Anionäquivalente X substituiert, und gewünschtenfalls, sofern eine so erhaltene Verbindung noch freie OH- oder COOH-Gruppen aufweist, den H dieser Gruppen durch Natrium ersetzt.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der oben genannten Platindiaminkomplexe zur Behandlung von Krebs, sowie ein Verfahren zur Behandlung von Krebs bzw. Verfahren zur Behandlung von Krebs durch Applikation einer wirksamen Menge der Platindiaminkomplexe der Formel 1, wobei die Applikation an Menschen angeschlossen ist.

Umfangreiche Untersuchungen durch das National Cancer Institute, Bethesda, USA und durch die European Organization for Research on the Treatment of Cancer, Brüssel, Belgien, haben gezeigt, daß die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen eine hohe therapeutische Aktivität gegenüber Krebs im Vergleich zu den bisher bekannten Platin-Komplexen, die in der Praxis zur Bekämpfung von Krebs eingesetzt worden sind, wie Cis-platindiamindichlorid (PDD), besitzen, wobei die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen nur eine geringe oder überhaupt keine Nierentoxizität ausüben.

Wie aus den therapeutischen Aktivitätswerten, die in der Tabelle A zusammengefaßt sind, hervorgeht, zeigen die neuen Verbindungen eine signifikante Antitumoraktivität gegenüber einer großen Anzahl verschiedener Tumortypen, wie lymphozytischer P388-Leukämie (PS), Lymphoida-L-1210-Leukämie (LE), Ependymol-Diastom und B16-Melanocarcinom (B1). Die therapeutische Aktivität der neuen Verbindung ist höher als diejenige des Cis-platindiamindichlorids (PDD), welches als experimentelles klinisches Chemotherapeutikum verwendet wird.

Ein sehr schwerwiegender Nachteil des in der Praxis verwendeten PDD sowie von allen anderen Platin-II-Komplexen mit Antikrebsaktivität, die bisher bekannt waren (mit Ausnahme der Verbindungen, die in der NL-OS 79,04740 beschrieben werden), liegt, wie bereits erwähnt, in der hohen Toxizität dieser Verbindungen, wobei die Nierentoxizität am gefährlichsten ist und die Dosis einschränkt, die in der Praxis verwendet werden kann.

In überraschender Weise zeigen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen keine nachteiligen Nebenwirkungen auf die Nieren. Dies geht aus histologischen Untersuchungen von Ratten nach einer Behandlung mit toxischen Dosen der nachfolgend beschriebenen Verbindungen hervor, während bei ähnlichen Untersuchungen mit PDD ernsthafte Nierenschädigungen festgestellt wurden.

Die neuen Komplexe üben auch keinen nachteiligen Einfluß auf die Aktivität der Nieren aus. Eine allgemein anerkannte signifikante Methode zur Bestimmung der Nierentoxizität betrifft die Untersuchung des Prozentsatzes an Harnstoff-Stickstoff im Blut (Blutharnstoff-Stickstoff BUN), der auch als Nichtproteinstickstoff (NPN) bezeichnet wird.

Ferner gibt es Anzeichen, daß die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen keinen Einfluß auf den Harnstoff-Stickstoffgehalt im Blut ausüben. Dosen, die sowohl der LD_{10} -Menge als auch der LD_{50} -Menge der Harnstoff-Stickstoffgehalte im Blut entsprechen, sind mit den Kontrollwerten identisch. Demgegenüber zeigt die Verbindung PDD bei einer LD_{10} -Dosis nach den angegebenen Zeitspannen bereits eine vierfache Zunahme der Harnstoff-Stickstoffgehalte, wobei dieser Wert bei einer LD_{50} -Dosis um einen Faktor von nicht weniger als 11 erhöht ist.

Der überraschende Effekt der neuen, erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen besteht somit darin, daß diese neuen Verbindungen gegen lymphozytische Tumore - welche gegen das bekannte Cis-PDD resistent sind - wirksamer sind als die Verbindungen nach dem Stande der Technik (DE-OS 2 927 056). Die Überlebenszeitspanne (Verhältnis T/C) ist erhöht.

Tabelle A

Anticancerogene in Mäusen^a

Verbindung	Mäusebezeichnung ^b	Tumor ^c	Dosis/Injektion mg/kg	T/C (%)
Formel 4	06	LE	36,00	246
		LE/cis-PDD	24,00	> 500 (3/6)
Formel 5	BDF ₁	LE	40,00	200
Formel 6	BDF ₁	LE	6,00	207
Formel 7	BDF ₁	LE	128	229 (1/6)
		LE/cis-PDD	64	144

Tabelle A (Fortsetzung)

Anticancerogene in Mäusen^a

Verbindung	Mäusebezeichnung ^b	Tumor ^c	Dosis/Injektion mg/kg	T/C (%)
Formel 8	BDF ₁	LE	24	214
Formel 9	BDF ₁	LE-cis-PDD	18	144
Formel 10	BDF ₁	LE	128	> 643 (4/6)
Formel 11	BDF ₁	LE/cis-PDD	96	150
Formel 12	BDF ₁	LE	128	>643 (3/6)
Formel 13	BDF ₁	LE/cis-PDD	96	188
Formel 14	BDF ₁	LE	8	229
Formel 15	BDF ₁	LE	80	283
Formel 16	BDF ₁	LE/cis-PDD	80	231
Formel 17	BDF ₁	LE	30	217
Formel 18	BDF ₁	LE/cis-PDD	15	188
Formel 19	BDF ₁	LE	6	200
Formel 20	BDF ₁	LE/cis-PDD	6	163
Formel 21	BDF ₁	LE/cis-PDD	16	230

a: Mehr Information bezüglich der Testmethode und der Interpretation finden sich in Instruction 14, Screening data summary interpretation and outline of current screen, Maryland, 20014, 1977;

b: 02 = Mäusebezeichnung B₆D₂F₁ (BDF₁);

03 = Mäusebezeichnung C 57 BL/6;

06 = Mäusebezeichnung CD₂F₁ (CDF₁);

c: PS = Lymphozytische P 388-Leukämie;

LE = Lymphoide L 1210-Leukämie;

EM = Ependymoblastom;

B₁ = B₁₆-Melanocarcinom;

d: Die Überlebenszeitspanne ist das Verhältnis der Überlebenszeiten der behandelten Mäuse (T) gegenüber nicht-behandelten Mäusen (C); die therapeutische Aktivität ist bei T/C ≥ 125 signifikant.

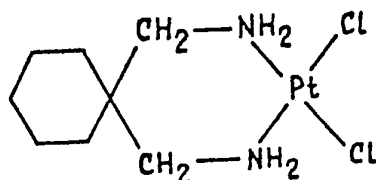
LE/cis-PDD bedeutet resistent gegenüber cis-PDD.

Die Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen wird in den folgenden Beispielen gezeigt.

Die Verbindungen werden nach der Methode von S. C. Dhara "Indian J. Chem 8., 193 (1970) hergestellt.

Versuch 1 (Herstellung einer Ausgangsverbindung)

Cis-dichlor-1,1- di(aminomethyl)cyclohexanplatin-(II) der Formel



., (3)

Zu einer Lösung von 16 g K_2PtCl_4 in 160 ml Wasser wird eine Lösung von 26,4 g KJ in 20 ml Wasser zugesetzt und die Mischung 5 min in einem Wasserbad erhitzt.

Anschließend werden 6,4 g 1,1-di(aminomethyl)cyclohexan zugesetzt. Nachdem die Mischung 5 min gerührt worden ist, wird der Niederschlag abgesaugt und dreimal mit heißem Wasser, zweimal mit kaltem Äthylalkohol und zweimal mit Äther gewaschen.

11,8 g des auf diese Weise gebildeten Dijodderivats werden zu einer Lösung von 6,6 g $AgNO_3$ in 48 ml Wasser zugegeben.

Nachdem die Mischung 10 min bei 95 bis 100 °C gerührt worden ist, wird das AgJ abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Zu dem klaren Filtrat werden 3,28 g KCl zugesetzt und die Mischung 12 min lang bei 95 bis 100 °C gerührt. Nachdem die Mischung gekühlt worden ist, wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 6,0 g F. 304 - 305 °C (Zers.)

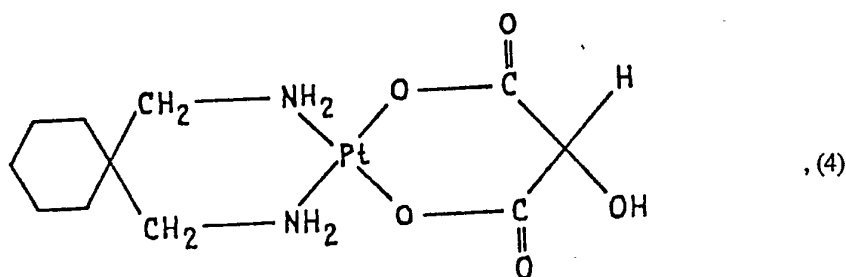
Analyse (Gew.-%)

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

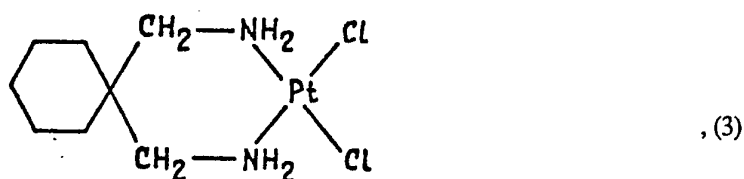
Gefunden: 23,32; 4,46; 6,86; 47,63

Beispiel 1

Herstellung von Cis-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanhydroxymalonatplatin-(II) der Formel



1,6 g des Dichlorderivats, hergestellt gemäß Versuch 1 der folgenden Formel



werden zu einer Lösung von 1,28 g $AgNO_3$ in 25 ml Wasser gegeben.

Nach einem Rühren der Mischung während 1 Stunde bei 40 °C wird das $AgCl$ abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Dem klaren Filtrat wird eine Lösung von 0,456 g Hydroxymalonsäure und 0,455 g KOH in 10 ml Wasser zugesetzt.

Nach einem Rühren während 2 Stunden bei Zimmertemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute 77 Gew.-%

Analyse: (Gew.-%)

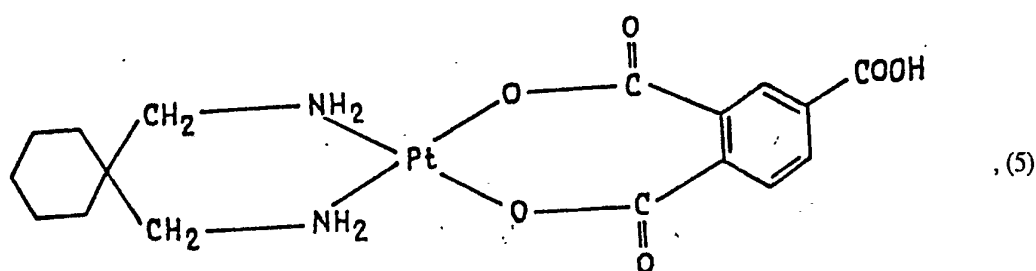
Berechnet: C: 29,01; H: 4,43; N: 6,15; Pt: 42,84; O: 17,58

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

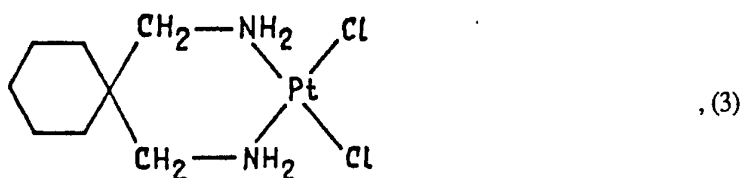
Schmelzpunkt = 248 °C (Zersetzung).

Beispiel 2

Cis-4-carboxyphthalat-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II) der Formel



1,2 g des gemäß Versuch 1 hergestellten Dichlorderivats der Formel



werden zu einer Lösung von 1 g AgNO₃ in 25 ml Wasser gegeben.

Nach einem Rühren der Mischung während 1 Stunde bei 40 °C wird das AgCl abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Dem klaren Filtrat werden 0,63 g 1,2,4-Tricarboxybenzol zugesetzt und die Mischung 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0,8 g (45 Gew.-%) F. 311 °C (Zers.) nach Verfärbung bei 216 °C.

Analyse (Gew.-%):

Berechnet: C: 36,24; H: 4,29; N: 4,97;

Gefunden: 36,42; 4,13; 4,77

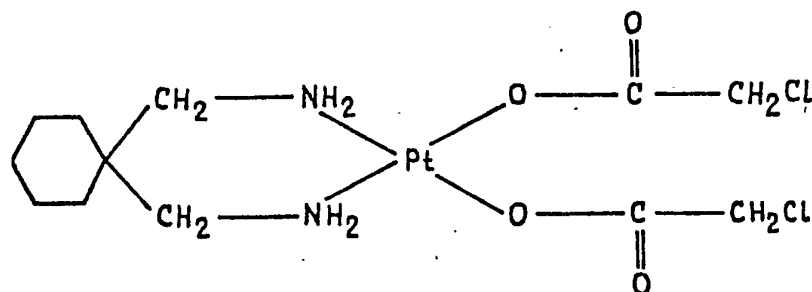
Beispiel 3

Cis-1,1-di(aminomethyl)cyclohexan-bis(chloracetat)-platin-(II) der Formel

5

10

15



, (6)

20

1,6 g des gemäß Versuch 1 hergestellten Dichlorderivats (Formel 3) werden zu einer Lösung von 1,28 g AgNO_3 in 25 ml Wasser gegeben.

Nach einem Rühren der Mischung während 1 Stunde bei 40 °C wird das AgCl abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

25

Dem klaren Filtrat wird eine Lösung von 0,73 g Monochloressigsäure und 0,45 g KOH in 25 ml Wasser zugesetzt und die Mischung wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 1,3 g (65 Gew.-%). F. 201 °C

30

Analyse (Gew.-%):

Berechnet: C: 27,49; H: 4,23; H: 5,34

Gefunden: 27,43; 4,21; 5,55

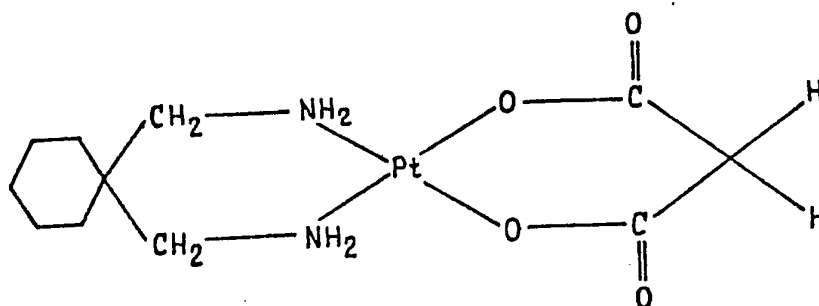
35

Versuch 2 (Herstellung einer Ausgangsverbindung)

Cis-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanmalonatplatin-(II) der Formel

40

45



, (15)

50

55

Diese Verbindung wird bereits in der NL-OS 79,04740 erwähnt, ihre Herstellung ist jedoch für die folgenden Beispiele wichtig.

1,6 g des gemäß Versuch 1 hergestellten Dichlorderivats (Formel 3) werden zu einer Lösung von 1,28 g AgNO_3 in 25 ml Wasser gegeben.

Nach einem Rühren der Mischung während 1 Stunde bei 40 °C wird das AgCl abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

60

Zu dem klaren Filtrat wird eine Lösung von 0,4 g Malonsäure und 0,455 g KOH in 10 ml Wasser zugesetzt.

Nach einem Rühren während 2 Stunden bei Zimmertemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g (59 Gew.-%). Die Verbindung verfärbt sich bei 215 °C.

Analyse (Gew.-%):

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

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

^1H -NMR-Spektrum in DMSO- d_6 (Varian T60) bezüglich TMS:

CH_2 (Ring): 1,33 (s)

CH_2 (NH_2): 2,13 (s) (breit)

CH_2 : 4,0-4,2 (d)

NH_2 : 5,20 (s) (breit)

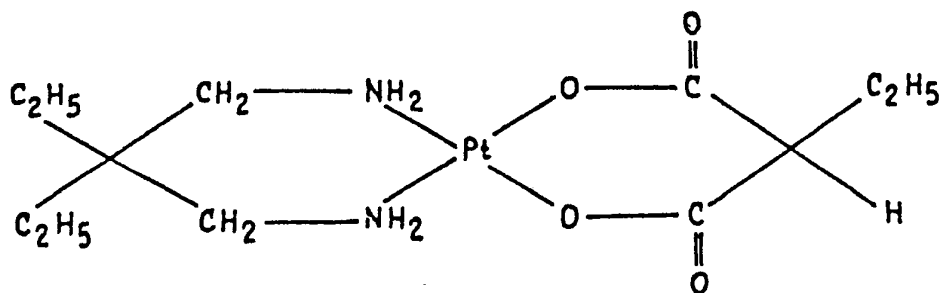
Satelliten: 4,60

5,70

$J_{^{195}\text{Pt}-^1\text{H}}$: 66 Hz

Beispiel 4:

Cis-2,2-Diethyl-1,3-diaminopropan-2-ethylmalonat-platin(II) der folgenden Formel



, (7)

wird nach der Methode von Versuch 2 hergestellt.

Ausbeute: 65 Gew.-%. Die Verbindung verfärbt sich bei 201 °C.

Analyse (Gew.-%)

Berechnet + 2 H_2O : C: 29,33; H: 5,74; N: 5,70

Gefunden: 29,23; 5,64; 5,71

^1H -MNR-Spektrum in DMSO- d_6 (Varian T60) bezüglich TMS:

CH_3 (Et): 0,72 (t) (verzerrt)

CH_2 (Et): 1,17 (q) (verzerrt)

CH_3 (Ethylmalonat): 0,85 (t) (verzerrt)

CH_2 (Ethylmalonat): 1,76 (q) (verzerrt)

CH_2 (NH_2): 2,10 (s) (breit)

H: 3,43 (t)

NH_2 : 5,23 (s) (breit)

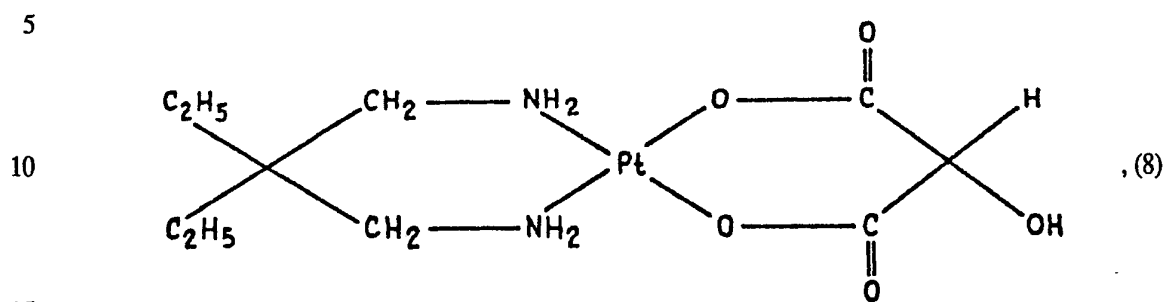
Satelliten: 4,58

5,88

$J_{^{195}\text{Pt}-^1\text{H}}$: 78 Hz

Beispiel 5:

Cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonatplatin(II) der Formel



wird nach der Methode von Versuch 2 hergestellt.

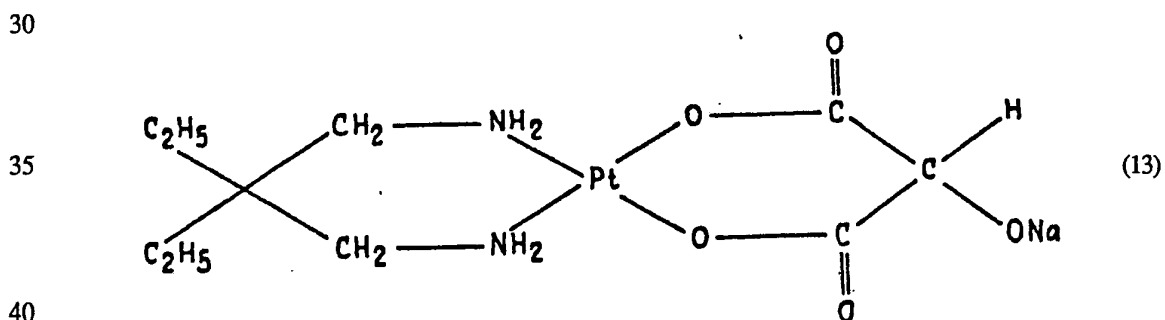
Ausbeute: 87 Gew.-%. F. 257 °C (Zers.) nach Verfärbung bei 255 °C.

Analyse (Gew.-%)

Berechnet + 1/2 H₂O: C: 26,55; H: 4,68; N: 6,19;

Gefunden: 26,67; 4,56; 6,23

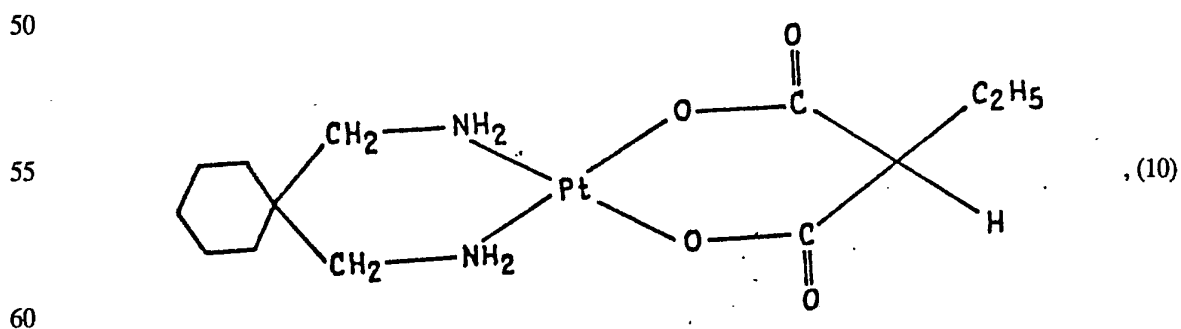
Das Natriumsalz dieser Verbindung der Formel



wird nach Beispiel 7 hergestellt.

Beispiel 6

Cis-1,1-di(aminomethyl)cyclohexan-2-äthylmalonatplatin-(II) der Formel



wird nach der Methode von Versuch 2 hergestellt.

Ausbeute: 64 Gew.-%. F. 237 °C (Zers.)

5 Analyse (Gew.-%)
Berechnet + 1,5 H₂O: C: 31,57; H: 5,50; N: 5,67; O: 17,79; Pt: 39,43;
Gefunden: 31,36; 5,47; 5,69; 18,02; 39,58

Beispiel 7

10 Cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonat-platin-(II)-natriumsalz der Formel 13.
0,5 g des Hydroxymalonatderivats, das gemäß Beispiel 5 (Formel 8) hergestellt worden ist, werden in 25 ml Wasser suspendiert.
1,105 ml 0,1 N NaOH werden zugesetzt und die Mischung wird während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt.

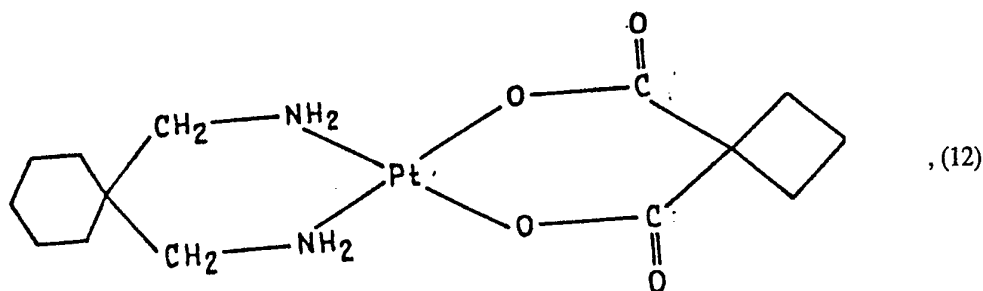
15 Die klare Lösung wird zum Trocknen eingedampft und der zurückbleibende Feststoff getrocknet.

Ausbeute: 0,4 g (72 Gew.-%) F. 235 °C (Zers.) nach Verfärbung bei 215 °C.

20 Analyse (Gew.-%)
Berechnet + 2 H₂O: C: 23,91; H: 4,61; N: 5,58;
Gefunden: 23,75; 4,44; 5,52

Beispiel 8

25 Cis-1,1-di(aminomethyl)cyclohexan-1,1-cyclobutandicarboxylatplatin-(II) der Formel



40 2 g der gemäß Beispiel 1 (Formel 3) hergestellten Dichlorverbindung werden zu einer Lösung von 1,6 g AgNO₃ in 25 ml Wasser zugesetzt.

45 Nach einem Rühren der Mischung während 1 Stunde bei 40 °C wird das AgCl abfiltriert und mit Wasser gewaschen.
Dem klaren Filtrat wird eine Lösung von 0,677 g 1,1-Cyclobutandicarbonsäure und 0,547 g KOH in 10 ml Wasser zugesetzt.

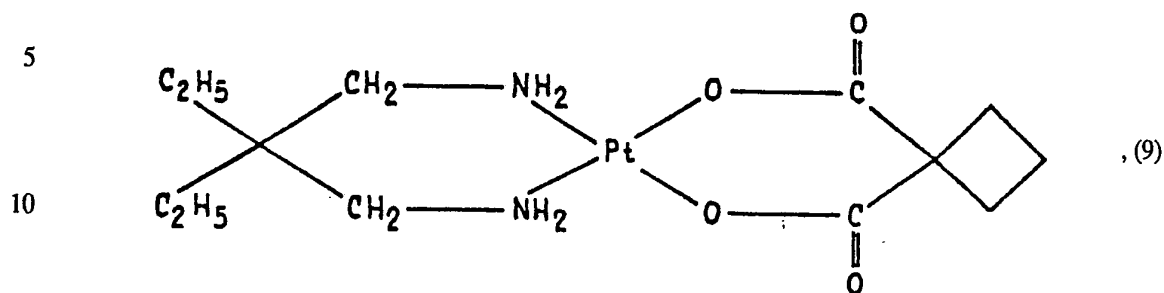
50 Nach 2 Stunden bei Zimmertemperatur und 1 Stunde bei 0 °C wird der weiße Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 1,4 g (62 Gew.-%). F. 249 °C (Zers.) nach Verfärbung bei 243 °C.

55 Analyse (Gew.-%):
Berechnet + H₂O: C: 33,80; H: 5,27; N: 5,63
Gefunden: 33,98; 5,02; 5,77

Beispiel 9:

60 Cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropan-1,1-cyclobutandicarboxylatplatin(II) der Formel



wird nach der Methode des Beispiels 8 hergestellt.

Ausbeute: 64 Gew.-%. Die Verbindung verfärbt sich bei 260 °C.

Analyse (Gew.-%):

Berechnet + 2,5 H₂O C: 30,46; H: 5,70; N: 5,47; Pt: 38,07;

Gefunden: 30,40; 5,44; 5,37; 38,16

CH₃(Et): 0,71 (t) (verzerrt)

CH₂(Et): 1,17 (q) (verzerrt)

CH₂ (Ring): 1,55-2,27 (m)

CH₂(NH₂): 2,70 (t)

NH₂: 5,13 (s) (breit)

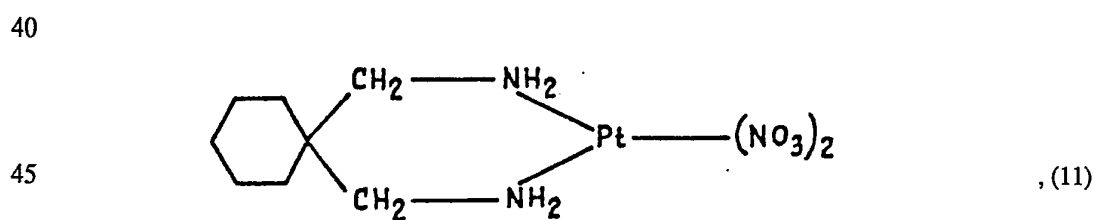
Satelliten: 4,50

5,78

$J_{195\text{Pt}-1\text{H}}$: 77 Hz

Beispiel 10

Cis-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexanplatin-(II)-nitrat der Formel



4 g Cis-dichlor-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexanplatin-(II) (0,0097 Mol) werden in 30 ml destilliertem Wasser suspendiert.

Dazu werden 3,1 g AgNO₃ (0,0182 Mol) zugesetzt und anschließend wird die Mischung während 1 Stunde auf 40 °C erhitzt, wobei Licht ferngehalten wird.

Das gebildete Silberchlorid wird abfiltriert und mit destilliertem Wasser (10 ml) gewaschen.

Das klare Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft.

Gewicht der festen Substanz: 4,17 g (93,5 Gew.-%)

Schmelzpunkt: explodiert bei ungefähr 240 °C, zersetzt sich langsam bei Temperaturen unterhalb 240 °C

Analyse (Gew.-%):

Berechnet: C: 20,83; H: 3,93; N: 12,14

Gefunden: 20,9 4,1 11,9

^1H -NMR-Spektrum in DMSO- d_6 (Varian T60) bezüglich TMS:

CH_2 (Ring) : 1,37 ppm

CH_2 (NH_2) : 2,30 ppm

NH_2 : 5,67 ppm

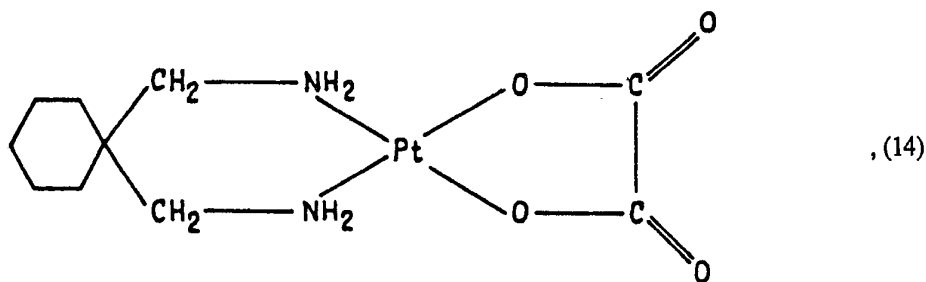
Satelliten : 5,20 ppm

: 6,18 ppm

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

Beispiel 11

Cis-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexanplatin-(II)-oxalat der Formel



4,1 g Cis-dichlor-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexanplatin-(II) (0,01 Mol) werden in 30 ml destilliertem Wasser suspendiert.

Dazu werden 3,2 g AgNO_3 (0,019 Mol) gegeben und anschließend wird die Mischung während 1 Stunde auf 40 °C erhitzt, wobei Licht ferngehalten wird.

Das gebildete Silberchlorid wird abfiltriert und mit destilliertem Wasser (50 ml) gewaschen. Dem Filtrat werden 2,02 g Kaliumoxalat (0,01 Mol) zugesetzt, worauf die Mischung während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt wird.

Anschließend wird der geformte Feststoff abgesaugt, mit destilliertem Wasser gewaschen und getrocknet.

Gewicht, trocken: 3,7 g (87 Gew.-%)

Analyse (Gew.-%):

Berechnet + 1,5 H_2O : C: 26,55; H: 4,68; N: 6,19; Pt: 43,13; O: 19,45;

Gefunden: 26,6; 4,6; 6,2; 43,4; 19,2

^1H -NMR-Spektrum in DMSO- d_6 (Varian T60) bezüglich TMS:

CH_2 (Ring) : 1,32 ppm

CH_2 (NH_2) : 2,17 ppm

NH_2 : 5,45 ppm

Satelliten : 4,83 ppm

: 6,08 ppm

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

5

PATENTANSPRÜCHE

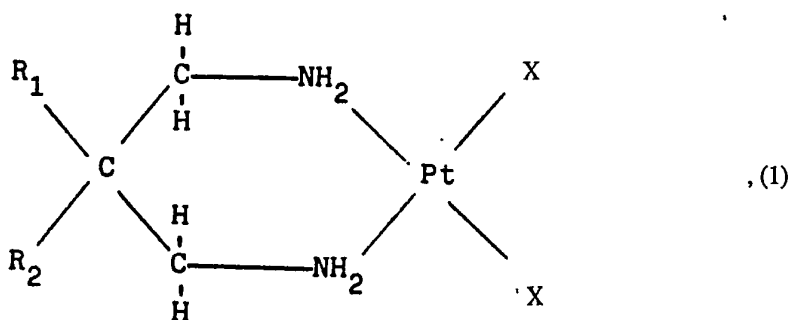
10

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Platin-(II)-diaminkomplexen der allgemeinen Formel

15

20

25



30

worin

R_1 und R_2 jeweils für Äthyl stehen oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, mit welchem sie verknüpft sind, eine Cyclohexylidengruppe bilden, und

35

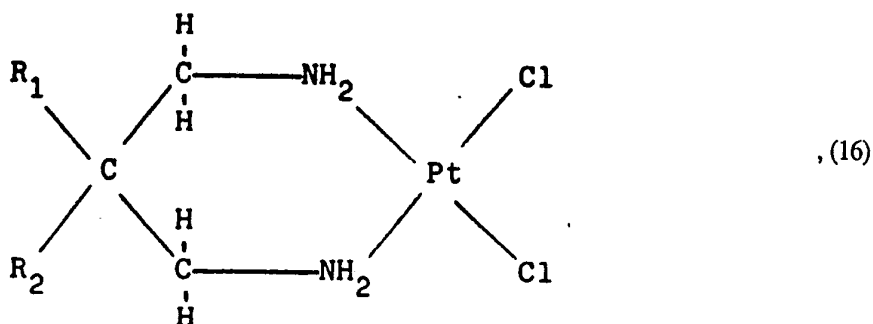
X ein Anionäquivalent, ausgewählt aus Äthylmalonat/2, Hydroxymalonat/2, Carboxyphthalat/2, Chloracetat, Cyclobutan-1,1-dicarboxylat/2, Nitrat oder Oxalat/2 darstellt, wobei das H-Atom in einer in dieser Gruppe vorkommenden freien OH- oder COOH-Gruppe durch Na ersetzt sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Dichlorplatin-(II)-diaminkomplexverbindung der allgemeinen Formel

40

45

50

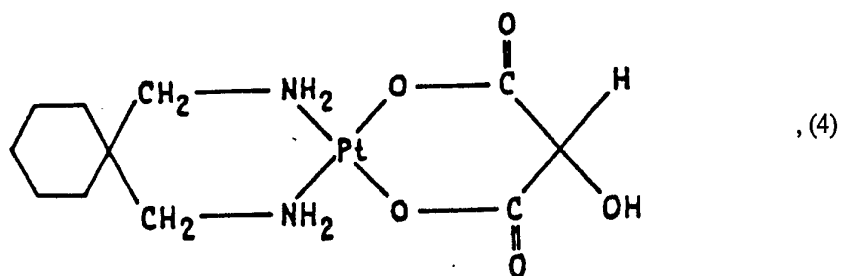
55



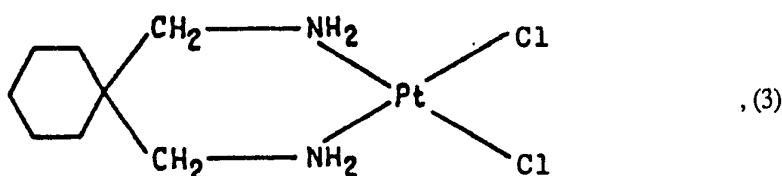
60

worin R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Silbernitrat umgesetzt, erforderlichenfalls das erhaltene Produkt durch zwei andere Anionäquivalente X substituiert, und gewünschtenfalls, sofern eine so erhaltene Verbindung noch freie OH- oder COOH-Gruppen aufweist, den H dieser Gruppen durch Natrium ersetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanhydroxymalonatplatin-(II) der Formel

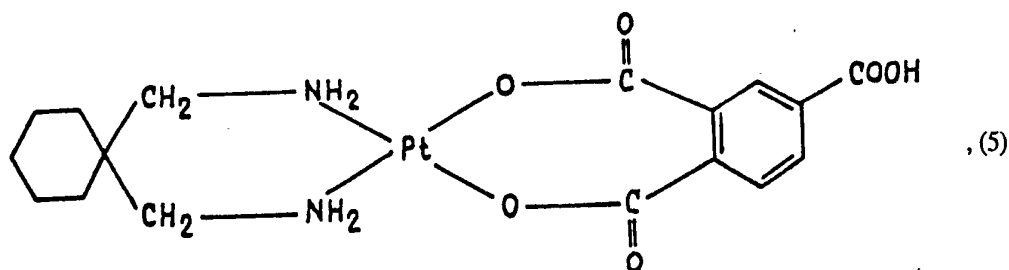


dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II) der Formel



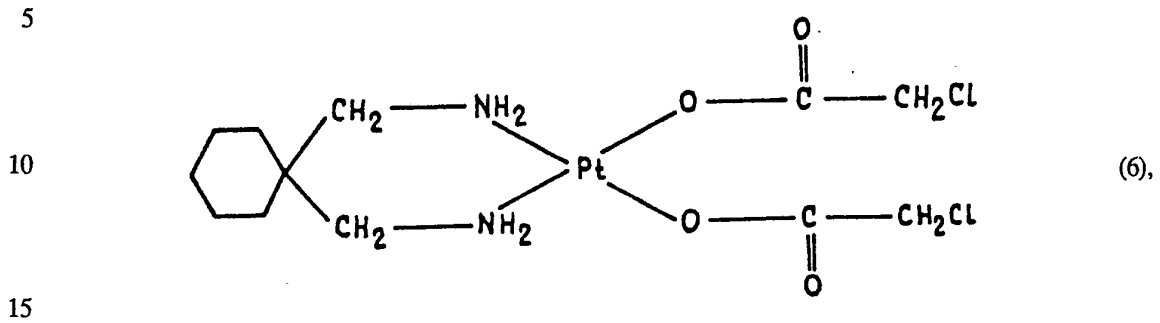
mit Silbernitrat umgesetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das Hydroxymalonsäureanion substituiert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-4-carboxyphthalat-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II) der Formel



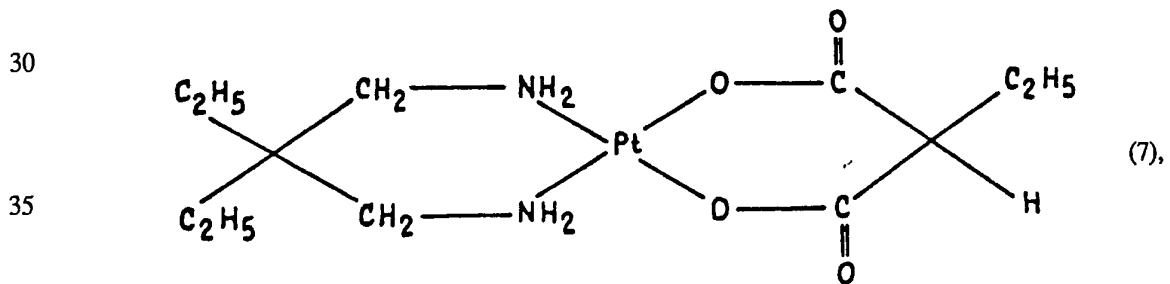
dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II) (Formel 3) mit Silbernitrat umgesetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das 1,2,4-Tricarboxybenzol anion substituiert.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-1,1-di(aminomethyl)cyclohexan-bis(chloracetat)platin-(II) der Formel

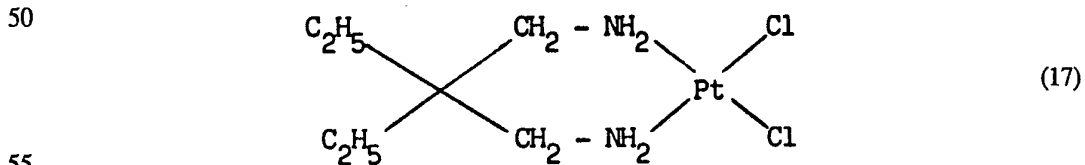


dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II) (Formel 3) mit Silbernitrat umsetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das Monochloressigsäureanion substituiert.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-2,2-diäthyl-1,3-diaminopropan-2-äthylmalonatplatin-(II) der Formel

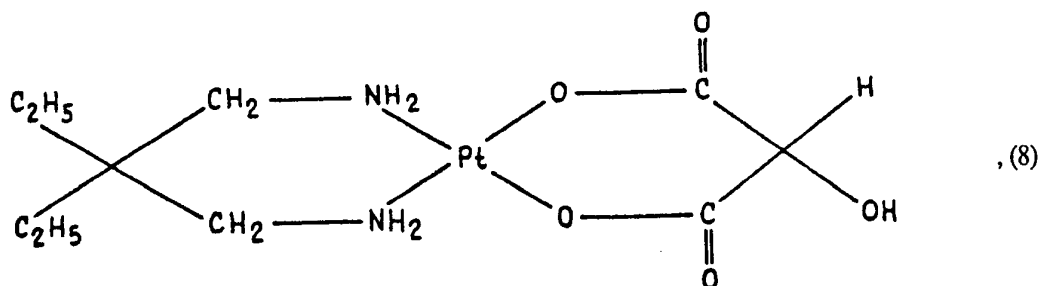


dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-1,1-diäthyl-1,3-propandiaminplatin-(II) der Formel



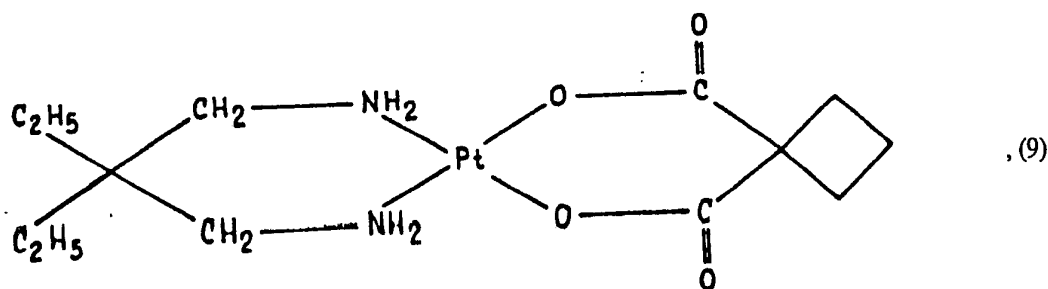
60 mit Silbernitrat umsetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das Äthylmalonsäureanion substituiert.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-2,2-diäthyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonatplatin-(II) der Formel



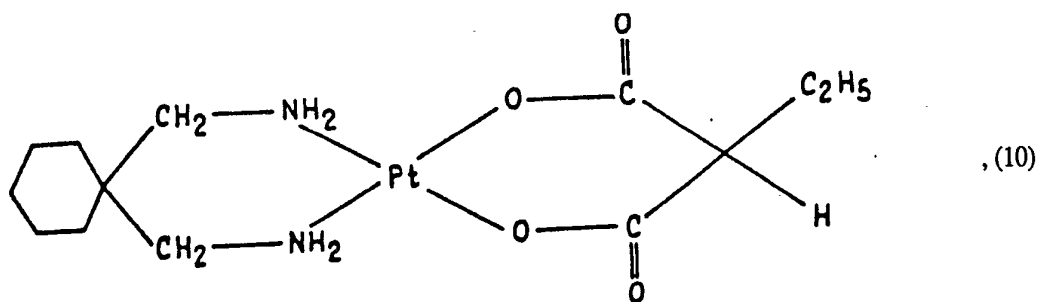
dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-2,2-diäthyl-1,3-propandiaminplatin-(II) (Formel 17) mit Silbernitrat umsetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das Hydroxymalonsäureanion substituiert.

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-2,2-diäthyl-1,3-diaminopropan-1,1-cyclobutandicarboxylatplatin-(II) der Formel



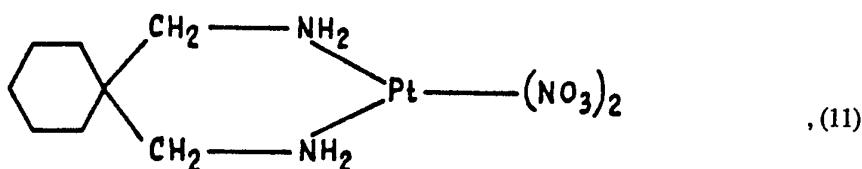
dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-2,2-diäthyl-1,3-propandiaminplatin-(II) (Formel 17) mit Silbernitrat umsetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das Cyclobutan-1,1-dicarbonsäureanion substituiert.

8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexan-2-äthylmalonatplatin-(II) der Formel



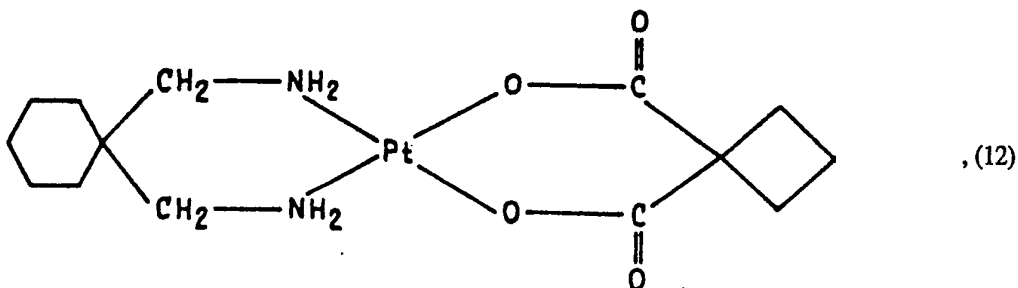
dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-1,1-di(aminomethyl)cyclohexanplatin-(II) (Formel 3) mit Silbernitrat umsetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das Äthylmalonsäureanion substituiert.

9. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-1,1-bis(aminomethyl)cyclohexanplatin-(II)-nitrates der Formel



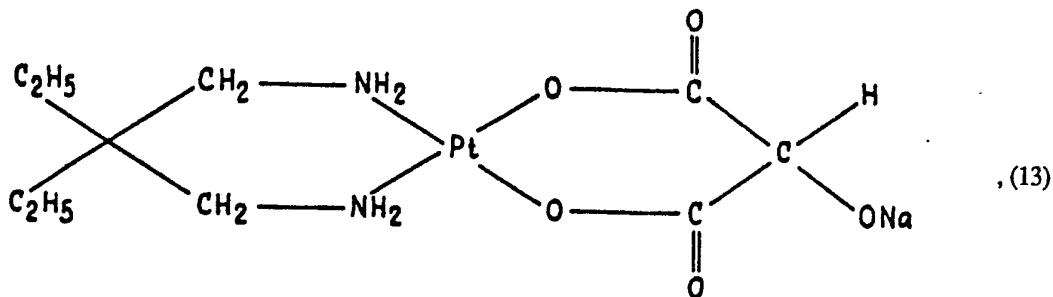
dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II) (Formel 3) mit Silbernitrat umsetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexan-1,1-cyclobutandicarboxylatplatin-(II) der Formel



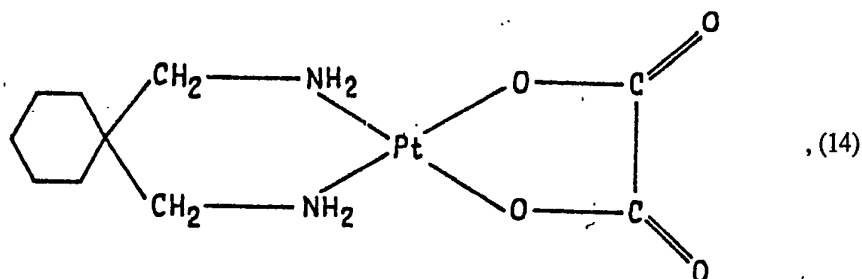
dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II) (Formel 3) mit Silbernitrat umsetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das Cyclobutan-1,1-dicarbonsäureanion substituiert.

11. Verfahren nach Anspruch 1 und 6 zur Herstellung des neuen Cis-2,2-diäthyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonatplatin-(II)-natriumsalzes der Formel



dadurch gekennzeichnet, daß man gemäß Anspruch 6 erhaltenes Cis-2,2-diäthyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonatplatin-(II) (Formel 8) in sein Natriumsalz überführt.

12. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des neuen Cis-1,1-bis(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II)-oxalates der Formel



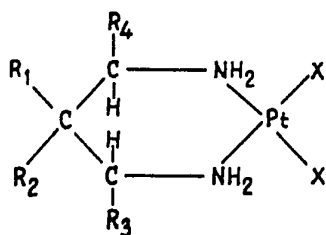
dadurch gekennzeichnet, daß man Cis-dichlor-1,1-di(aminomethyl)-cyclohexanplatin-(II) (Formel 3) mit Silbernitrat umsetzt und im Reaktionsprodukt die Nitratgruppen durch das Oxalsäureanion substituiert.

13. Verwendung einer Verbindung der Formeln 1, 4 bis 8, 10 bis 14 oder 17 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Krebs, beispielsweise bösartigen Schwellungen oder bösartigen Tumoren.

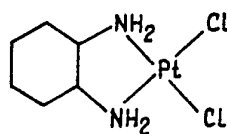
14. Verfahren zur Behandlung von Krebs, beispielsweise bösartigen Schwellungen oder bösartigen Tumoren, durch Applikation einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formeln 1, 4 bis 8, 10 bis 14 oder 17, wobei die Applikation an Menschen ausgeschlossen ist.

Hiezu 3 Blatt Zeichnungen

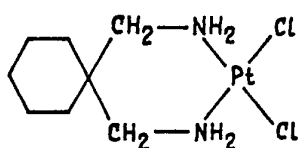
1.



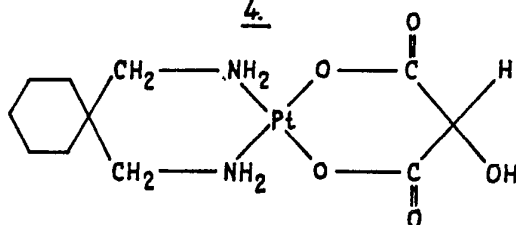
2.



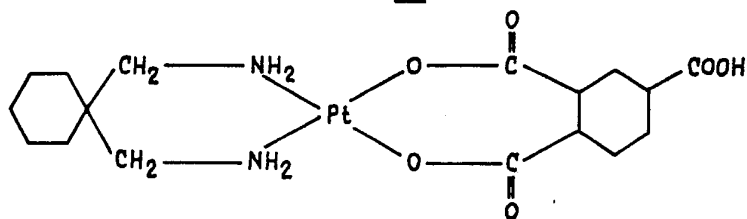
3.



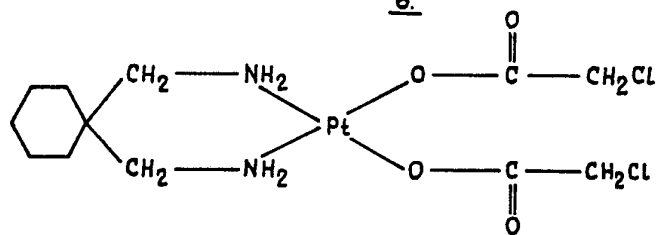
4.



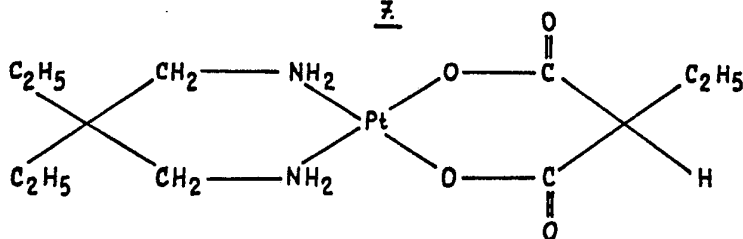
5.



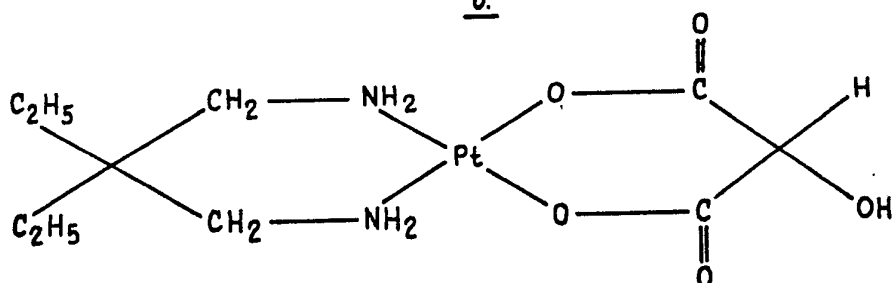
6.



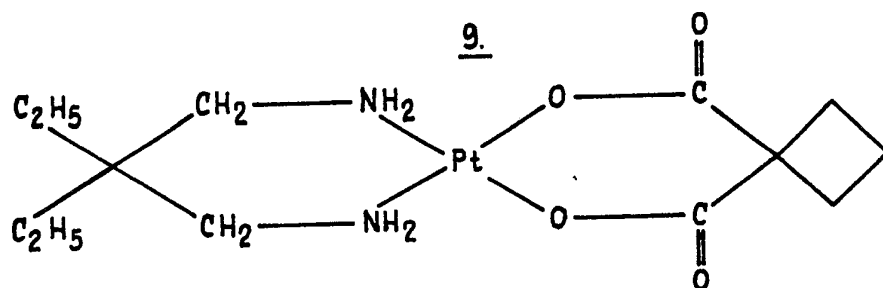
7.



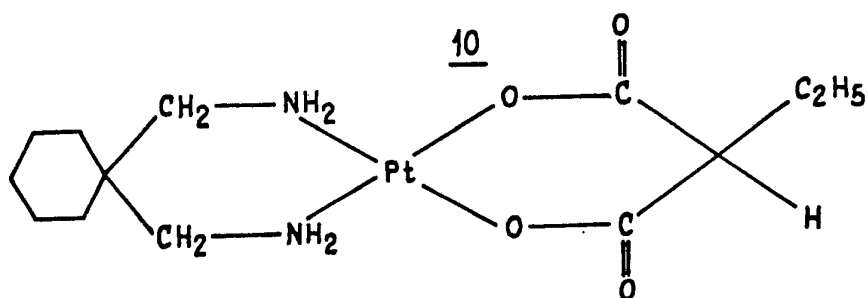
8.



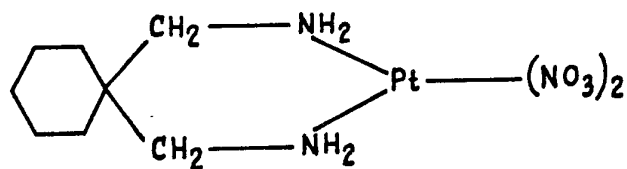
9.



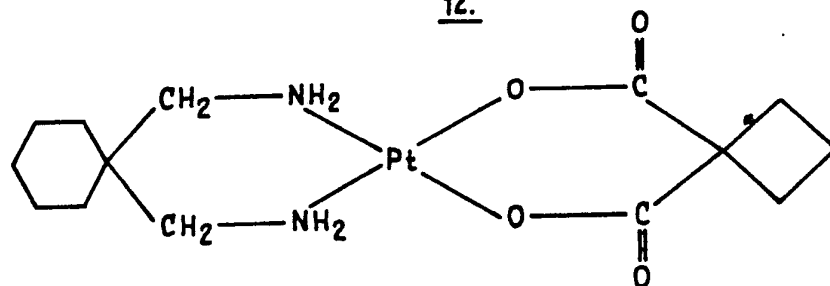
10



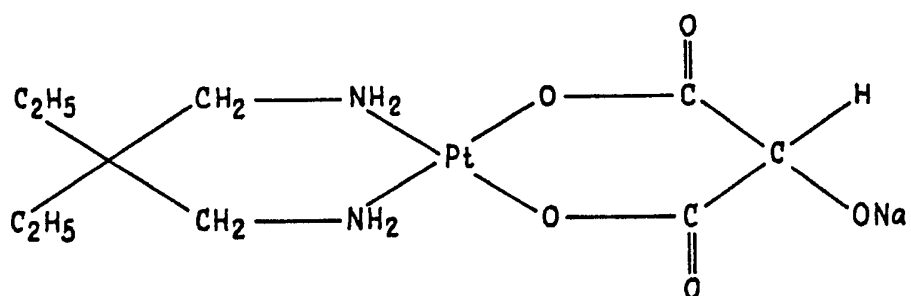
11.



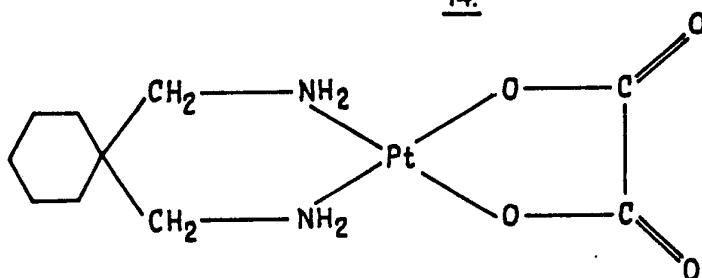
12.



13.



14.



15.

