



**SUOMI—FINLAND**

**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLÄGGNINGSSKRIFT 71565**

**C (45) Patentti myönnetty  
Patent beviljats 19 01 1987**

**(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 F 15/00**

|                                                                                               |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansökning                                                         | 820737   |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag                                                             | 02.03.82 |
| (23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag                                                            | 02.03.82 |
| (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig                                                     | 04.09.82 |
| (44) Nähtäväksi panton ja kuul.julkaisun pvm. —<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 10.10.86 |
| (86) Kv. hakemus — Int. ansökan                                                               |          |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet                                            | 03.03.81 |

Hollanti-Holland(NL) 8101026  
Toteennäytetty-Styrkt

(71) Nederlandse Centrale Organisatie Voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek, Juliana van Stolberglaan 148, Haag, Hollanti-Holland(NL)

(72) Francois Verbeek, Harmelen, Eric Jan Bulten, Blaricum, Jan Berg, Nieuwegein, Hollanti-Holland(NL)

(74) Oy Kolster Ab

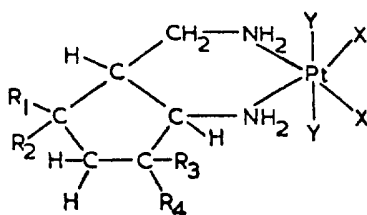
(54) Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-amino-2-amino-metyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaanin platinakompleksien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt användbara platinakomplex av 1-amino-2-aminometyl-3,3,5-trimetylcyklopentan

(57) Tiivistelmä

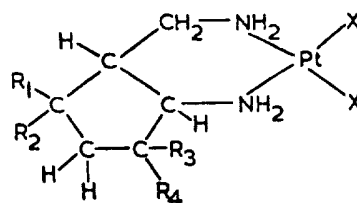
Platina-diamiini-komplekseilla, joilla on yleiset

kaavat:

1.



2.

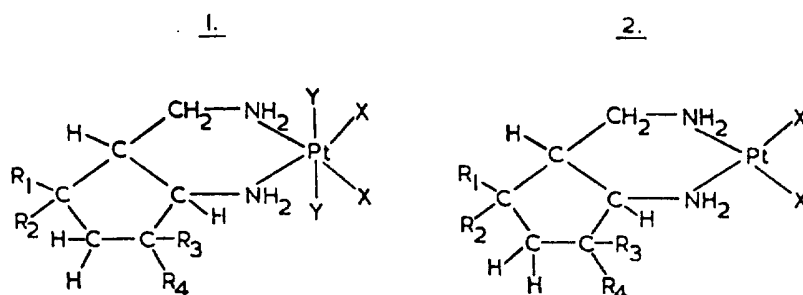


joissa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat toisistaan riippumatta vety tai substituoitu tai substituoimaton alkyyl, sykloalkyyli, ariyl tai aralkyyli, samalla kun  $R_1$  ja  $R_2$  voivat yhdessä olla substituoitu tai substituoimaton sykloalkyyli-ryhmä,  $R_3$  ja  $R_4$  ovat toisistaan riippumatta vety tai substituoitu tai substituoimaton alkyyl, ariyl tai aralkyyli, ja X on kloori, bromi tai jodi, sulfaatti, substituoitu tai substituoimaton karboksylaattitähde, kuten asetaatti tai substituoitu asetaatti, oksalaatti, malonaatti, hydroksimalonaatti tai muulla tavalla substituoitu malonaatti tai karboksiftalaatti, ryhmä Y on, riippumatta X:stä, kloori, bromi tai jodi, hydroksyyli, nitraatti tai karboksylaatti, on havaittu olevan kasvaimenvastainen vaikutus yhdessä vähäisen tai olemattoman munuaismyrkyllisyyden kanssa ja ne ovat siten kiinnostavia lääkkeenä.

Lisäksi selostetaan menetelmiä näiden platina-kompleksien valmistamiseksi ja esitetään niistä esimerkkejä.

(57) Sammandrag

Platina-diaminkomplex med de allmänna formlerna:

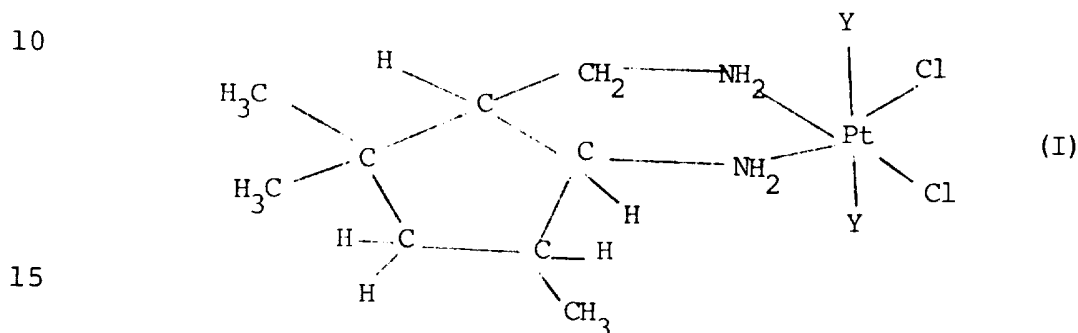


där  $R_1$  och  $R_2$  är oberoende av varandra väte eller substituerad eller osubstituerad alkyl, cykloalkyl, aryl eller aralkyl, medan  $R_1$  och  $R_2$  kan tillsammans vara en substituerad eller osubstituerad cykloalkylgrupp,  $R_3$  och  $R_4$  är oberoende av varandra väte eller substituerad eller osubstituerad alkyl, aryl eller aralkyl och X är klor, brom eller jod, sulfat, en substituerad eller osubstituerad karboxylatrest såsom acetat eller substituerad acetat, oxalat, malonat, hydroximalonat eller på annat sätt substituerad malonatgrupp eller karboxifalat, gruppen Y är, oberoende av X, klor, brom eller jod, hydroxyl, nitrat eller karboxylat, har upptäckts uppvisa antitumör-aktivitet tillsammans med liten eller ingen njurtoxicitet och är således av intress som ett medikament.

Processer för framställning av dessa platina-komplex har beskrivits och exemplifierats.

Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaanin platinakompleksien valmistamiseksi

5       Keksinnön kohteena on analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaanin platinakompleksien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



jossa Y on kloori tai hydroksyyli.

20       Kaavan (I) mukaisia uusia platinakomplekseja voidaan käyttää syövän, kuten pahanlaatuisten turpoumien ja pahanlaatuisten kasvainten hoitoon.

25       Kirjallisuudesta on tunnettua, että platina-diamiini-kompleksit ovat käyttökelpoisia syövän hoitoon. Ks. esimerkiksi artikkelit B. Rosenberg ja L. van Camp, Cancer Research 30 (1970) 1799-1802, ja A. P. Zipp ja S. G. Zipp, J. Chem. Ed. 54 (12) (1977) 739, joissa kuvataan cis-platina-diamiinikloridin käyttöä syövän hoitoon. On mainittu, että näillä platina-yhdisteillä on laaja kirjo kasvainten vastaisina aineina, mutta myös, että niillä on merkittäviä epäkohtia, erityisesti myrkyllisyys munuaisille. Tavaksi vaikuttaa munuaismyrkyllisyyttä vastaan on ehdotettu cis-platina-diamiinidikloridin ja jonkun toisen aineen yhdistelmän käyttöä tai suurten nestemäärien käyttöä tai muita menetelmiä, joilla aikaansaad

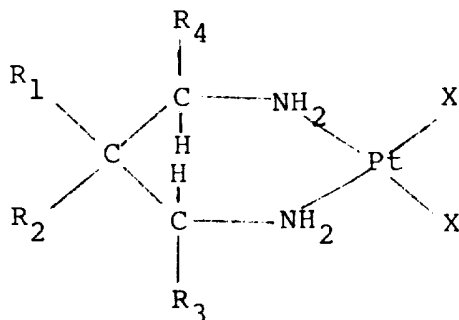
30       daan riittävä nesteen läpivirtaus munuaisissa.

35       Lisäksi platina-diamiini-komplekseja on kuvattu julkaisuissa J. Clinical Hematol; Oncol., 7 (1) (1977) 114-134;

Wadley Medical, Bulletin, osa 7, No 1, sivut 114-134;  
Chem. and Eng. News, kesäkuu 6, 1977, sivut 29-30, ja  
Cancer Chemotherapy Reports Part 1, osa 59, No.3, touko-  
kuu/kesäkuu 1975, sivut 629-641. Kaikista näistä julkai-  
5 suista käy ilmi, että nämä kompleksit ovat munuaisille  
myrkyllisiä.

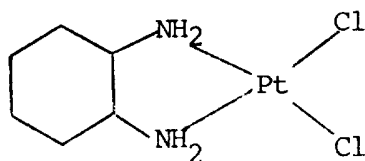
Platina-diamiini-kompleksien kannalta tärkeitä kirjal-  
lisuutta edustavat lisäksi M. L. Tobe ja A. R. Kohkhar,  
J. Clinical Hematol. Oncol. 7 (1) (1977), hollantilaiset  
10 patenttihakemukset 7 810 431, 7 903 050 ja 7 903 038 sekä  
J. Clinical Hematol. Oncol. 7 (1) (1977), 231-241.

Hollantilaisessa patenttihakemuksessa 7 904 740 kuvataan  
uusia platina-diamiini-komplekseja, jotka ovat hyvin sopi-  
via syövän hoitoon ja jotka ovat vain vähän tai ei ollenkaan  
15 myrkyllisiä munuaisille. Nämä kompleksit ovat kaksiarvoisen  
platinan ns. kaksihampaisia ligandikomplekseja, joilla on  
kaava



jossa kaksihampainen ligandi on substituoitu tai substitu-  
oimaton propaanidiamiini. Nämä yhdisteet ovat vain vähän  
tai ei ollenkaan myrkyllisiä munuaisille, mikä johtuu subs-  
tituenttien  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  luonteesta. Myös ei-esijul-  
30 kaistussa hollantilaisessa patenttihakemuksessa 8 000 032  
kuvataan tällaisia komplekseja, jotka ovat hyvin sopivia  
syövän hoitoon eivätkä ole munuaisille myrkyllisiä.

Hollantilaisista patenttihakemuksista 7 304 880,  
7 304 881, 7 304 882 ja 7 703 752 tunnetaan suuri joukko  
35 platina-diamiini-komplekseja. Näihin kuuluu myös yhdiste,  
jolla on kaava

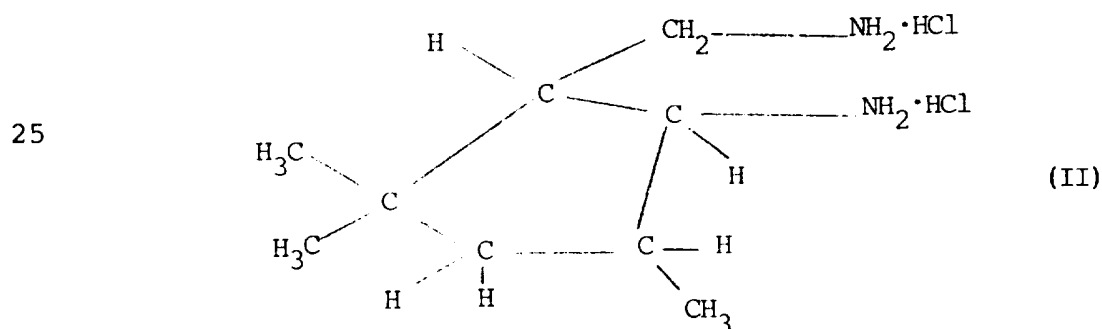


5

Kaikissa näissä yhdisteissä, joissa on rengas, typpi-  
 atomit ovat suoraan sitoutuneet renkaaseen. Yhdisteistä kol-  
 mesta ensinmainitusta hollantilaisesta hakemuksesta verrat-  
 tiin cis-platina-diamiinidikloridiin ja ne osoittautuivat  
 10 aktiivisemmiksi kuin ko. vertailuyhdiste. Munuaismyrkylli-  
 syydestä ei ole yhdessäkään näistä hakemuksista mainittu  
 mitään.

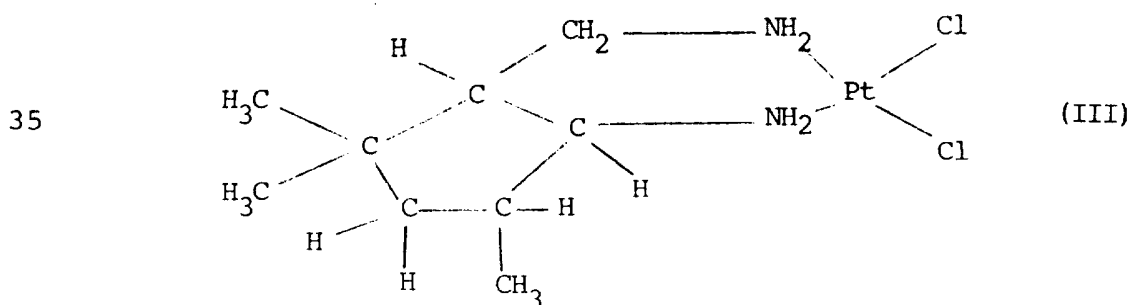
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä  
 tunnetulla tavalla menetelmillä, jotka on kuvattu julkaisuis-  
 15 sa G. L. Johnson, Inorg. Synth. VIII, s. 242-244 ja Basolo  
 et al. J. Am. Chem. Soc. 72 (1950) 2433.

Keksinnön mukaiselle analogiamenetelmälle kaavan (I)  
 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista,  
 että  $K_2PtCl_4$  saatetaan reagoimaan NaOH:n ja 1-amino-2-amino-  
 20 metyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaani $\cdot 2HCl$ :n kanssa, jolla  
 on kaava II



30

jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava III



35

ja näin saatu yhdiste saatetaan reagoimaan kaasumaisen kloorin tai 30 %:isen vetyperoksidin 70-90°C:ssa.

Uusilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on suuri kasvaimenvastainen aktiivisuus suurta joukkoa vastaan eri syöpälajeja, kuten L 1210 imusolu-leukemiaa vastaan.

Tämä testimenetelmää koskevaa infomaatiota varten ks. Instruction 14, Screening Data Summary Interpretation and Outline of Current Screen, Drug Evaluation Branch National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20014, 1977. T/C on suhde, jossa T on eloonjäämisaika käsitellyille hiirille ja C käsittelemättömille hiirille; kun T/C >125 puhutaan merkittävästä kasvaimenvastaisesta aktiivisuudesta.

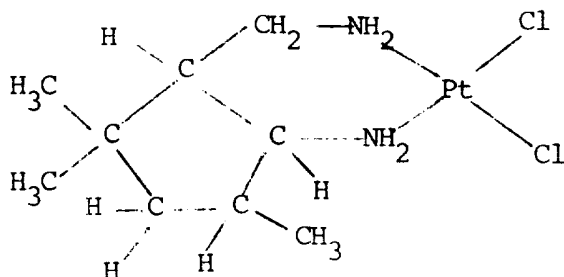
Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden aktiivisuus L 1210 imusolu-leukemiaa vastaan (T/C on suuruusluokkaa 214 annoksella 120 mg/kg ip) suurempi kuin käytännössä syövän hoitoon käytettävän cis-platina-diamiinikloridin (cis-PDD) aktiivisuus (T/C = 157-186 annoksella 4-10 mg/kg ip). Muiden muassa todettiin myös aktiivisuus B<sub>16</sub>-tummasyöpää (melanocarcinoma) (T/C on suuruusluokkaa 155 annoksella 4 mg/kg ip) ja Lewis-keuhkosyöpää vastaan.

Toisin kuin edellä mainitulla cis-PDD:llä, näillä uusilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ei ole haitallista vaikutusta munuaisten toiminnalle (munuaismyrkyllisyyttä). Tämä voidaan määrittää määrittämällä urea-typpi-pitoisuus veressä, ns. BUN-luku (= % veren urea-tyypeä). Siten esimerkiksi annettaessa vatsaontelon sisäisesti kaavan (I) yhdistettä hiirille ei havaittu BUN-luvun kasvua annoksilla, jotka ovat suuruusluokkaa 102, 136 ja 181 mg/kg.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

#### Esimerkki I

Cis-dikloori-1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyyli-syklopentaani-platina(II)



1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaani-2HCl (2,2 g) ja  $K_2PtCl_4$  (4,15 g) liuotettiin 40 ml:aan vettä. Seosta kuumennettiin  $95-100^\circ C$ :ssa ja siihen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 1 g NaOH 20 ml:ssa vettä, niin nopeasti, että pH pysyi 6:n alapuolella. Muodostunut sakka imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Tuote koottiin 250-300 ml:aan nestemäistä  $NH_3$  ja suodatettiin.  $NH_3$ :n haihduttamisen jälkeen tuote pestiin 2n HCl:lla, vedellä ja kuivattiin sen jälkeen.

10 Saanto: 3,4 g (85 %)

Sulamispiste:  $260^\circ C$ .

Analyysi (paino-%)

Laskettu: C 26,60 H 4,77 N 6,63 Cl 16,79

Löydetty: 25,6 4,8 6,7 16,8

15  $^1H$ -NMR-spektri DMSO- $d_6$ :ssa (Varian T-60) TMS:n suhteen:

$CH_3$  0,93 ppm,  $CH_2$  1,2-2,4 ppm,  $NH_2$  4,90 ppm (leveä)

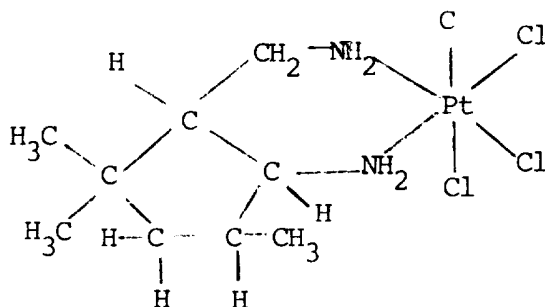
(3,97-61,3).

IR-spektri CsI:ssa

3420 (w), 3250 (m), 3200 (m), 3130 (m), 2960 (m), 2779 (m),  
20 1570 (s), 1450 (s), 1370 (s), 1200 (s), 1100 (m), 990 (w),  
750 (w), 320 (s) (Pt-Cl)  $cm^{-1}$

#### Esimerkki II

Cis-tetrakloori-1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaani-platina (IV)



2 g cis-dikloori-1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaani-platinaa (II) suspendoitiin 20 ml:aan tislattua vettä. Kuumennettiin sen jälkeen  $70^\circ C$ :seen, minkä

35

jälkeen seokseen johdettiin kloorikaasua 1 tunnin ajan sekoittaen.

Kloorikaasun ylimäärä poistettiin johtamalla ilmaa reaktioseoksen läpi (lämpötila 70°C).

Reaktioseos jäädytettiin ja kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä.

Kiinteän keltaisen aineen saanto: 1,8 g (77 %)

Analyysi: (paino-%)

Laskettu: C 21,92 H 4,09 N 5,68

Löydetty: 22,5 4,0 5,7

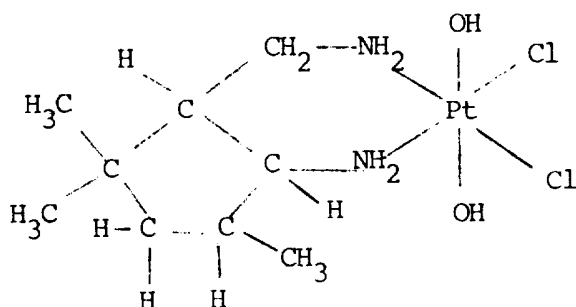
<sup>1</sup>H-NMR-spektri DMSO-d<sub>6</sub>:ssa (Varian T-60) TMS:n suhteen:

CH<sub>3</sub> 1,0 ppm, CH<sub>2</sub> 1,23-2,33 ppm, NH<sub>2</sub> 5,82-8,05 ppm (Max 6,98 ppm).

IR-spektri (CsI-tabletti): Pt-Cl 340 cm<sup>-1</sup>

#### Esimerkki III

Cis-dikloori-trans-dihydroksi-1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyyli-syklopentaaniplatina (IV)



2 g cis-dikloori-1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaaniplatinaa (II) suspendoitiin 5 ml:aan tislattua vettä. Tähän lisättiin 20 ml 30-%:sta vetyperoksidia (noin 9-kertainen ylimäärä). Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen 1 tunti 70-90°C:ssa. Suspensio jäädytettiin ja kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin alennetussa paineessa.

Vaaleankeltaisen kiinteän aineen saanto: 0,85 g (39 %).

Analyysi (paino-%)

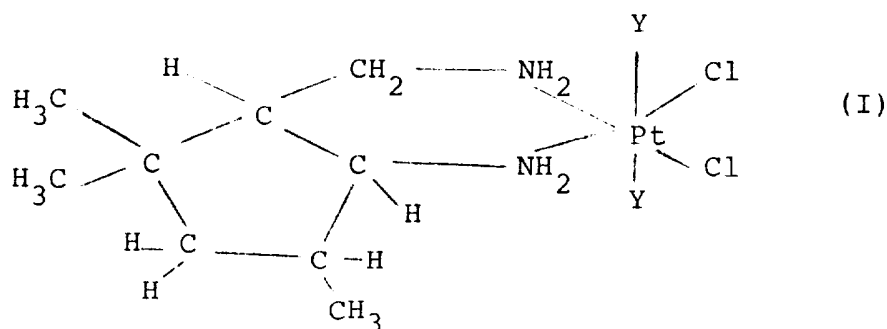
Laskettu: C 24,69 H 4,86 N 6,14

Löydetty: 23,8 4,7 5,9

IR-spektri (CsI)-tabletti: Pt-Cl 320 cm<sup>-1</sup>, Pt-O 560 cm<sup>-1</sup>.

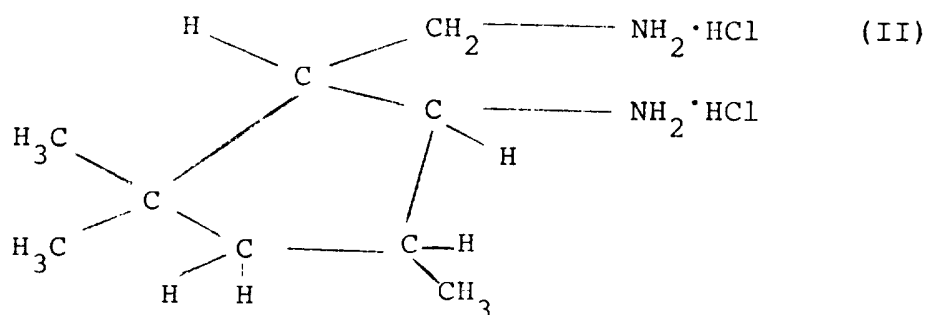
## Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpois-  
 ten 1-amino-2-aminometyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaanin  
 platinakompleksien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava  
 I

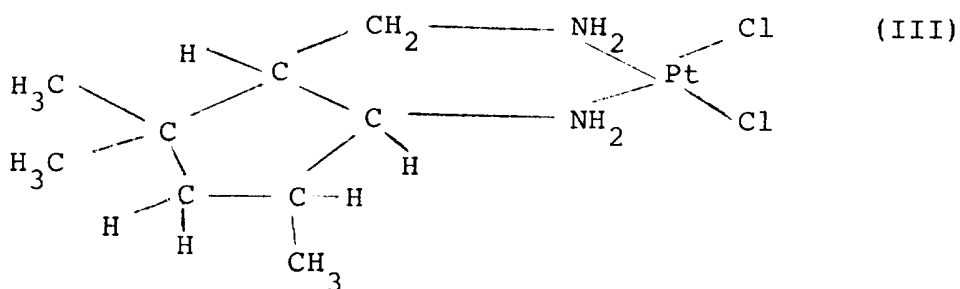


jossa Y on kloori tai hydroksyyli, t u n n e t t u siitä,  
 että

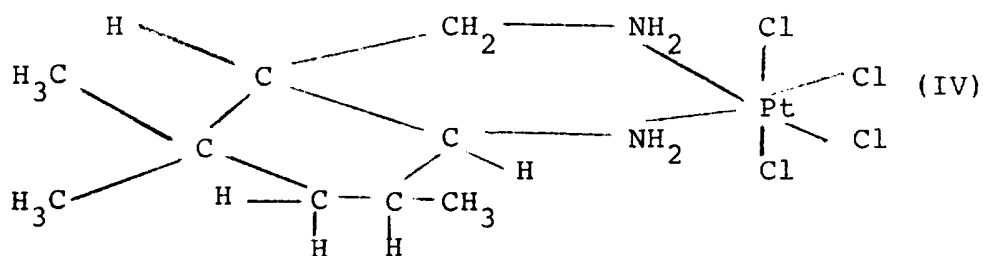
$K_2PtCl_4$  saatetaan reagoimaan NaOH:n ja 1-amino-2-amino-  
 metyyli-3,3,5-trimetyylisyklopentaani·2HCl:n kanssa,  
 jolla on kaava II



jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava III

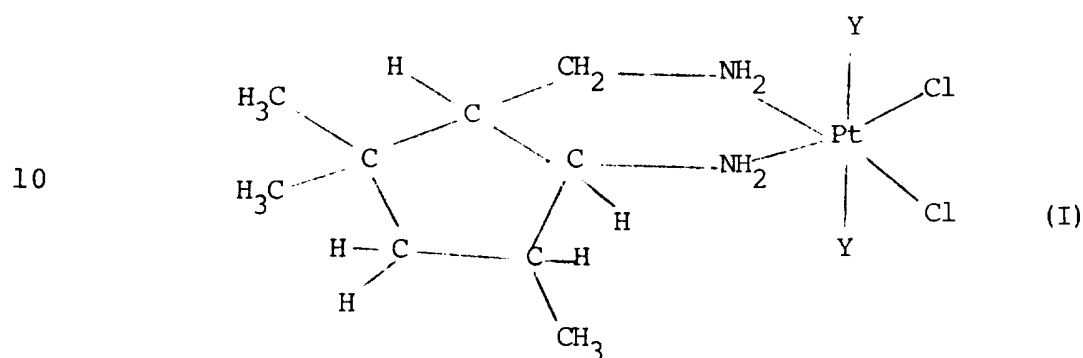


2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
tunnetaan siitä, että valmistetaan platina-diamiini-  
kompleksi, jolla on kaava IV

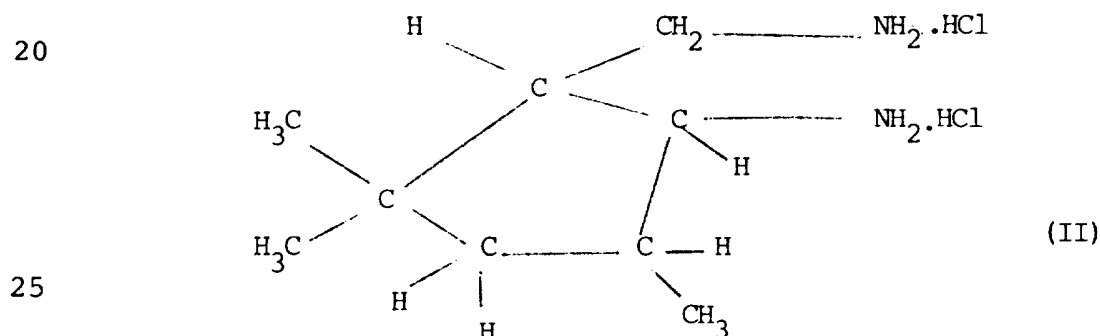

$$\begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{C} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \\
 | \quad \quad | \\
 \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{H} \\
 | \quad \quad | \quad \quad | \\
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{H} \quad \text{C} - \text{H} \\
 | \quad \quad | \\
 \text{H} \quad \text{CH}_3 \\
 | \quad \quad | \\
 \text{H} \quad \text{H}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \text{OH} \\
 | \\
 \text{Pt} \\
 | \\
 \text{OH}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \text{Cl} \\
 | \\
 \text{Cl}
 \end{array}
 \quad (V)$$

## Patentkrav

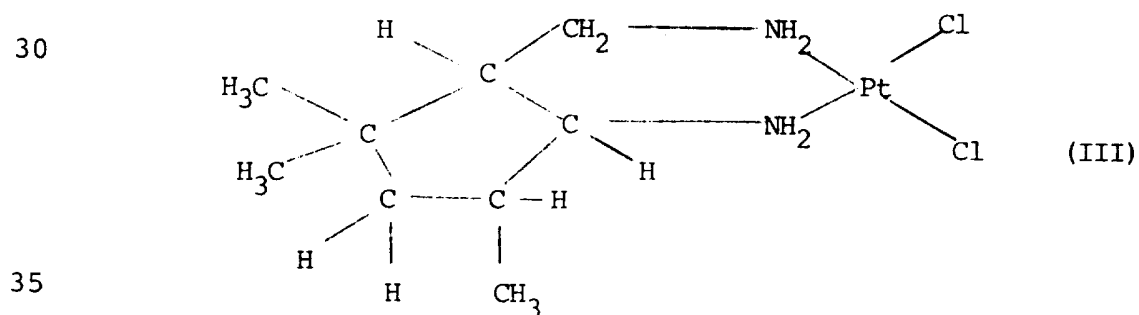
1. Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt användbara platinakomplex av 1-amino-2-aminometyl-3,3,5-trimetylcyklopentan, vilka har den allmänna formeln I



- 15 vari Y är klor eller hydroxyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att  $K_2PtCl_4$  omsättes med NaOH och 1-amino-2-aminometyl-3,3,5-trimetylcyklopentan $\cdot 2HCl$  med formeln II

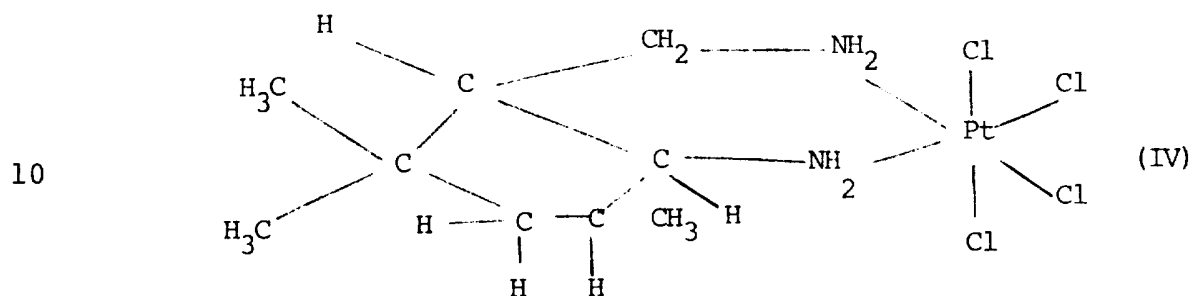


varvid erhålls föreningen med formeln III

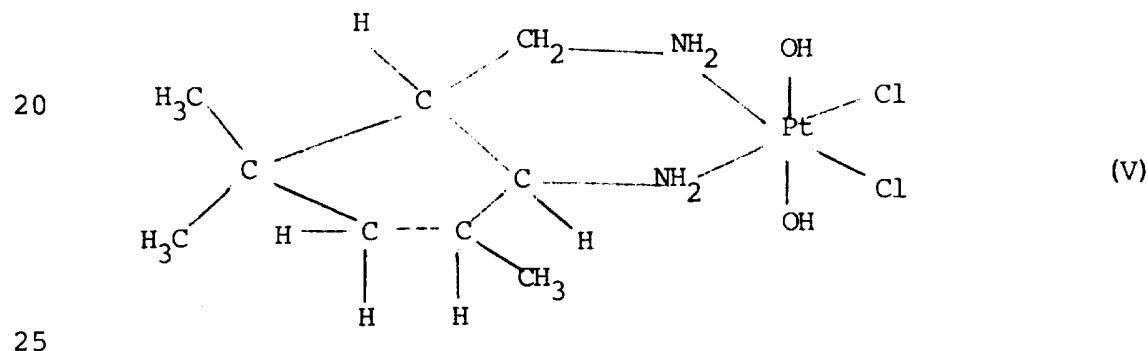


och den sålunda erhållna föreningen omsättes med klor i gasform eller med 30 %-ig väteperoxid vid 70-90°C.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att man framställer platina-diamin-komplexet  
5 med formeln IV



15 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att man framställer platina-diamin-komplexet  
med formeln V



#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Revue roumaine de Biochimie, vol. 14 (1977), nro 2, Simon, Z., et al.  
Quantitative structure - antitumour activity relations for complex  
Pt (II) compounds with amine ligands, p. 117-125.