

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 840660 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 840660

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D 15/00

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 17.02.1984

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.02.1984

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 19.08.1984

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

18.02.1983 DE P_3305636.6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Degussa Aktiengesellschaft, Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt 1, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Schönenberger, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Wappes, Beate, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 • Jennerwein, Margaretha, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

4 • Engel, Juergen, BRD, SAKSA, (DE)

5 • von Angeleer, Erwin, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

(1,2-difenyli-etylenidiamiini)- platina(II)-kompleksiyhdisteet.

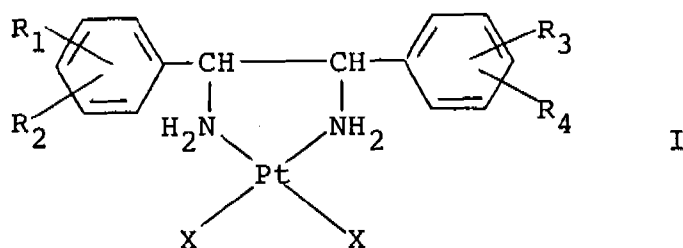
(1,2-difenyli-etylenamin)-plati- na(II)- komplexföreningar.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten (1,2-difenyylietyleenidiamiini)-platina(II)-kompleksiyhdisteiden valmistamiseksi

5 Keksintö koskee uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten (1,2-difenyylietyleenidiamiini)-platina(II)-kompleksiyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava

I

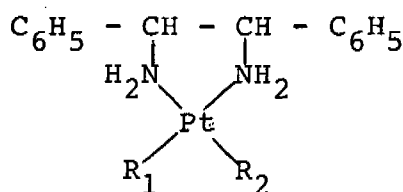
10



15 jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, hydroksiryhmiä, C_1 - C_6 -alkoksiryhmiä tai C_2 - C_6 -alkanoyylioksyryhmiä, jolloin ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on muu kuin vety, ja X merkitsee fysiologisesti hyväksyttävän anionin ekvivalenttia.

20 Japanilaisessa hakemusjulkaisussa 81 103 192 (Chemical Abstracts, Selects-Antitumor Agents, osa 13, 1982, sivu 10, 96:193435j) kuvataan seuraavan kaavan mukaisia stilbeenidiamiini-platinakomplekseja

25



30 Tässä kaavassa merkitsevät R_1 ja R_2 halogeenia, tai NO_3^- , SO_4^- tai OH-ryhmää tai glukoronihappojäännöstä. Näillä yhdisteillä ilmoitetaan olevan kasvaimia estävä vaikutus.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on selvä kasvaimia estävä vaikutus sekä hyvä siedettävyyttä. Kasvaimia estävä vaikutus ilmenee erityisesti seuraavilla eläin- ja soluviljelmämalleilla: leukemia (esimerkiksi rotan leukemia L 5222), plasmamolukasvaimet (esi-

35

merkiksi hiiren plasmasolukasvain ADJ/PC 6), hormoneista riippuvaiset kasvaimet (DMBA:n aiheuttama ja NMU:n aiheuttama rotan rintasyöpä, ihmisen MCF 7 -rintasyöpä).

5 Sen lisäksi yhdisteillä on myös sytostaattinen vaikutus hormoneista riippuvaisiin rintasyöpäsoluihin (MDA-MB 231).

Verrattuna japanilaisessa hakemusjulkaisusta 81 103 192 tunnettuihin yhdisteisiin tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on esimerkiksi voimakkaampi kasvaimia estävä vaikutus ja ne ovat vähemmän myrkyllisiä. Verrattuna tunnettuun kasvaimien vastaisesti vaikuttavaan aineeseen cisplatiiniin (cis-diklooridiamiiniplati-
na(II)) keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat vähemmän myrkyllisiä, erityisesti munuaisille. Tämä käy
15 ilmi vastaavasti käsiteltyjen eläinten (hiiret) verenkuvan, veren virtsa-ainepitoisuuden ja munuaiskudospillisistä tutkimuksista. Sama koskee esimerkiksi myös suoliepiteelien vaurioita. Samoin yhdisteillä on erittäin pieni luuydin-
myrkyllisyys.

20 Seuraavat tiedot koskevat keksinnön edullisia suoritustuotoja.

C_1 - C_6 -alkoksiiryhmät ja C_2 - C_6 -alkanoyylioksiiryhmät voivat olla joko suoria tai haarautuneita ja sisältävät
alkoksiiryhmien tapauksissa edullisesti 1-4 C-atomia, C_2 - C_6 -
25 alkanoyylioksiiryhmien tapauksissa 2-4 C-atomia.

Esimerkkejä kaavan I mukaisista yhdisteistä:

R_1 :llä on edellä annetut merkitykset (erityisesti OH) ja se on fenyyliarenkaan 2-, 3- tai 4-asemassa, kun taas
 R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä; R_1 :llä ja R_3 :lla on edellä
30 annetut merkitykset (erityisesti OH) ja ovat 2-, 3- tai 4-asemassa, kun taas R_2 ja R_4 merkitsevät vetyä; R_1 ja R_2 kuten R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä (erityisesti OH) ja ovat edullisesti kulloinkin molempien fenyyliarenkaiden 3- ja 4-asemassa; R_1 ja R_2 ovat edullisesti 3- ja 4-
35 asemassa, kun taas R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä. Esimerkkejä jäännösten R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 yksittäisistä merkityksistä

ovat hydroksi, metoksi, asetoksi ja propioninyylioksi.

Erityisesti tulevat kyseeseen ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa molemmilla fenyyli-
lirenkailla on samat substituentit samoissa asemissa tai sellaiset yhdisteet,
5 joissa vain toisessa fenyyli-
lirenkaassa on yksi tai kaksi annetuista substituentaista. Yhdisteitä, joilla on erityi-
sen edullisia ominaisuuksia, ovat esimerkiksi sellaiset,
joissa molemmissa fenyyli-
lirenkaissa on 4-asemassa tai 3-
10 asemassa kulloinkin hydroksiryhmä (1,2-bis-(4-hydroksife-
nyylietyleenidiamiini- tai 1,2-bis-(3-hydroksifenyyli-
etyleenidiamiini-johdannaiset) sekä rasemaatti- että enan-
tiomeerimuodossa.

Ryhmät X kuvaavat tunnettuja ja tavallisesti käy-
tettyjä fysiologisesti yhteensopivia ja farmaseuttisesti
15 käyttökelpoisten yksi- tai useampi-
arvoisten happojen anioneja. Erityisesti tulevat esimerkiksi kyseeseen seuraavien happojen anionit: HBr , HCl , HJ , HNO_3 , H_2SO_4 (SO_4^{--}); H_3PO_4 (HPO_3^{--}); kamferisulfonihappo, alifaattiset tai aro-
maattiset sulfonihapot, esimerkiksi C_1 - C_6 -alkyyylisulfoni-
20 hapot (esimerkiksi metaanisulfonihappo; etaani-, propaani-
tai heksaanisulfonihappo), bentseeni- tai naftaleeni-
sulfonihappo, sopivasti yksin- tai kaksinkertaisesti
metyyliryhmillä substituotuna (tolueenisulfonihappo,
erityisesti o- tai p-tolueenisulfonihappo); alifaattiset
25 C_2 - C_4 -monokarboksyylit, jotka ovat sopivasti yksin-,
kaksin- tai kolminkertaisesti halogeeniatomeilla (erityi-
sesti Cl, F) substituoituja (esimerkiksi etikkahappo,
propionihappo, kloorietikkahappo, dikloorietikkahappo,
trifluorietikkahappo, trikloorietikkahappo); alifaattiset
30 C_2 - C_{11} -dikarboksyylit, joilla on sopivasti kaksoissidos
(esimerkiksi oksaalihappo, malonihappo, jotka ovat 2-ase-
massa yhdellä tai kahdella C_1 - C_4 -alkyyli-
ryhmällä substi-
tuoituja, maleiinihappo, fumaarihappo, meripihkahappo);

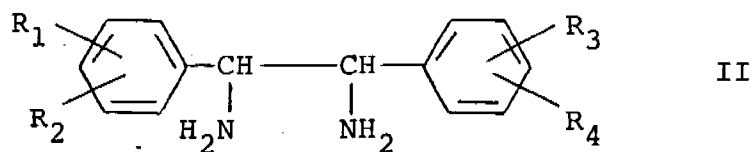
alifaattiset monohydroksi- ja dihydroksimonokarboksyylihapot, joissa on 2-6, erityisesti 2-3 hiiliatomia, jotka käsittävät edullisesti α -monohydroksikarboksyylihapot, kuten maitohappo, glyserolihappo tai glykolihappo; alifaattiset monohydroksi- ja dihydroksi-di- ja trikarboksyylihapot, joissa on 3-8 hiiliatomia, erityisesti 3-6 hiiliatomia, kuten tartroni happo, omenahappo, viinihappo, malonihappo, joka on substituoitu keskimmaisessä C-atomissa hydroksiryhmällä ja sopivasti yhdellä C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmällä, isositruunahappo tai sitruunahappo; ftaalihappo, joka on sopivasti substituoitu karboksiryhmällä (erityisesti 4-asemassa); glukonihappo; glukuronihappo; 1,1-syklobutaanidikarboksyylihappo; organofosforihapot, kuten aldoosi- ja ketoosifosforihapot (esimerkiksi vastaavat mono- ja difosforihapot) esimerkiksi aldoosi-6-fosforihapot, kuten D- tai L-glukoosi-6-fosforihappo, α -D-glukoosi-1-fosforihappo, D-fruktoosi-6-fosforihappo, D-galaktoosi-6-fosforihappo, D-riboosi-5-fosforihappo, D-fruktoosi-1,6-difosforihapot; glyserolifosforihapot (joissa fosforihappojäännös on sitoutunut päässä tai keskellä olevaan glyserolihappiatomiin) kuten α -D,L-glyserolifosforihappo, β -glyserolifosforihappo; N-fosfono-asetyyli-asparagiinihappo (esimerkiksi L-asparagiinihappo).

Kaava I käsittää myös mahdolliset enantiomeerit ja diastereomeerit. Jos yhdisteet ovat rasemaatteja, voidaan nämä sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi optisesti aktiivisen hapon avulla hajottaa optisesti aktiivisiksi isomeereiksi. On tosin myös mahdollista, heti alusta alkaen käyttää enantiomeerisiä tai sopivasti myös diastereomeerisiä lähtöaineita, jolloin lopputuotteena saadaan vastaava puhdas optisesti aktiivinen tai diastereomeerinen yhdiste. Ryhmän X rakenteesta riippumatta on jo 1,2-difenyyletyleenidiamiiniosassa 2 asymmetristä hiiliatomia ja se voi siksi esiintyä rasemaattimuodossa tai vasemmalle, edullisesti oikealle kiertävässä muodossa tai mesomuodossa. Lisämuotoja voi syntyä ryhmän X erilaisista enantiomeerisistä, edullisesti diastereomeerisistä muodoista. Erityisen

sopivia vaikutuksia on samalla kertaa 1,2-difenyylietyleenidiamiini-osan molempiin asymmetriakeskuksiin konfiguroituneilla komplekseilla. Platina-atomin suhteen keksintöön kuuluvissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä on aina kysymys
 5 cis-yhdisteistä.

Lähtöamiinia II käytetään esimerkiksi rasemaattina, meso-yhdisteenä, puhtaana oikealle tai vasemmalle kiertävänä muotona tai muussa diastereomeerisessä muodossa. Tämä konfiguraatio jää platinakompleksin valmistuksessa pysyväksi. Erityisen vaikuttavia ovat kaavan I mukaiset rase-
 10 maatit ja niiden optiset antipodit.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että tetrahalogeeni-platina(II)-happo tai alkalitetra-halogeeni-platina(II)-kompleksisuola
 15 saatetaan reagoimaan kaavan



20

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on muu kuin vety, tai kaavan II mukaisen yhdisteen happoadditiosuolan kanssa, ja mahdollisesti vaihdetaan kaavan I mukaisessa yhdisteessä ryhmä X tai ryhmät X muuhun fysiologisesti hyväksyttävään anioniin.
 25

Menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi suoritetaan liuottimessa lämpötilassa $10 - 80^{\circ}\text{C}$, edullisesti $15 - 50^{\circ}\text{C}$:ssa, erityisesti $18 - 25^{\circ}\text{C}$:ssa. Liuottimena tulevat kyseeseen esimerkiksi vesi, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -alkanolit (metanoli, etanoli, tert.-butanoli), tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, etyleeniglykolidimetyylieetteri, dietyleeniglykolidimetyylieetteri, sekä näiden liuottimien seokset, erityisesti seokset
 30 veden kanssa.

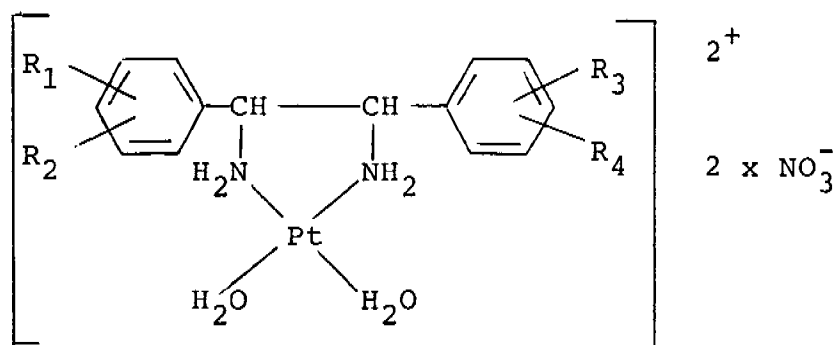
Molempia reaktiokomponentteja (platinayhdiste ja yhdiste II) käytetään edullisesti ekvimolaariset määrät. Reaktioliuoksen pH:n tulee olla välillä 4-7, edullisesti pH-alueella 6-7. pH:n säätäminen suoritetaan erityisesti
 5 lisäämällä alkalia, edullisesti natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia vesiliuoksena tai esimerkiksi myös natriumkarbonaatin avulla.

Tetrahalogeeni-platina(II)-yhdisteinä (happo- ja alkalikompleksisuolat) tulevat kyseeseen vastaavat tetra-
 10 kloori-, tetrabromi- ja tetrajodiyhdisteet. Alkaliatomit alkali-tetrahalogeeni-platina(II)-kompleksisuoloissa ovat erityisesti natrium ja kalium; voidaan käyttää tosin myös litiumia, rubidiumia tai cesiumsuoloja.

Tarkoituksenmukaisesti käytetään diamiinia II hap-
 15 poadditiosuolan muodossa: esimerkiksi dihydrokloridina, dihydrobromidina, dihydrojodidina tai muiden happojen suoloina. Erityisesti tulevat kyseeseen myös hapot, joiden anionit muodostavat ryhmän X. Edelleen voidaan diamiinia käyttää asetaatin; edullisesti diasetaatin muodossa, johon sopivasti ennen reaktiokomponenttien sekoittamista li-
 20 sätään kaliumkloridia (esimerkiksi 2 moolia yhtä moolia kohti yhdistettä II). Samoin voidaan diamiinia käyttää karbonaatin muodossa.

Ligandien X vaihto muihin ligandeihin voidaan suorittaa esimerkiksi hopeahalogenidisaostuksella. Tällöin
 25 esimerkiksi dihalogeeni-(1,2-difenyyli-etyleenidiamiini)-platina(II)-yhdisteen, joka on kaavan I mukainen, jossa X tarkoittaa halogeenia (kloori, bromi tai jodi), liuottimessa tai suspendointiaineessa lämpötilassa välillä 10-80°C, edullisesti 30-50°C, erityisesti 35-45°C, annetaan reagoida toisen hapon hopeasuolojen kanssa, jossa X:llä on haluttu merkitys. Tässä voidaan hopeasuolana käyttää myös hopeanitraattia (esimerkiksi hopeanitraatin vesiliuosta) ja saada seuraavan kaavan mukainen ionimuotoinen diakvakomp-
 30 leksi
 35

5



Tässä kompleksista voidaan helposti syrjäyttää heikosti sitoutunut likandivesi anioneilla (esimerkiksi Cl^- , Br^- KCl:n tai KBr:n muodossa, malonaatti²⁻, klooriasetaatti⁽⁻⁾, oksalaatti²⁻, 1,1-syklobutaanidikarboksyylihappo-anioni²⁻) sekä myös muilla annetuilla happoryhmillä X. Tässä käytettävät hapot voidaan lisätä esimerkiksi vapaina happoina tai kalium- tai natriumsuolojen muodossa.

Samat yhdisteet voidaan saada myös käyttämällä ekvimolaariset määrät HX:ä ja nitraatitonta platinakompleksia (jälkimmäinen käytettäessä anioninvaihdinta hydroksi-muodossa, esimerkiksi Dowex 1 - 8X).

Lähtöryhmän (esimerkiksi SO_4^{2-} tai oksalaattianioni²⁻) vaihto on sulfaatto- ja vastaavasti oksalaatto-(1,2-difenylylietyleenidiamiini)-platina(II)-yhdisteiden tapauksessa mahdollista myös käyttämällä maa-alkalisuoloja, joissa on toivottu X-ligandi (esimerkiksi glyserolihapo), kunhan muodostuva kompleksi on vesiliukoinen ja siten sallii vaikeasti vesiliukoisen maa-alkalisulfaatin tai -oksalaatin erottamisen.

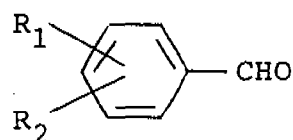
Tähän menetelmään sopivat X-ligandit ovat edullisesti hydroksikarboksyylihappoja.

Liuotus- tai suspendointiaineet, joita on ehdotettu käytettäväksi yhdisteiden I valmistusmenetelmässä, tulevat kyseeseen myös vaihtoreaktioihin (erityisesti sopivat vesi ja dimetyyliformamidi sekä lisäksi metanoli, etanoli, tert.-butanoli). Vaihtoreaktio suoritetaan esimerkiksi pH-alueella välillä 5,5-6.

(+)-, (+)- sekä (-)-1,2-bis-(4-metoksifenyyli)-etyleenidiamiinin valmistus vastaavasta mesomuodosta on kuvattu julkaisussa J. Med. Chem., 25, (1982), sivu 836.

Vastaava mesomuoto kuvataan julkaisussa Chemische Berichte 109 (1976), sivut 1-40 (32). Vapaiden hydroksiyhdisteiden valmistus suoritetaan esimerkiksi eetterilohkaisulla boori-tribromidilla metyleenikloridissa $-20 - -80^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti -60°C :ssa.

Muita kaavan II mukaisia mesoyhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi meso-1,2-bis-(2-hydroksifenyyli)-etyleenidiamiinista ja vastaavista, alkoksilla substituoiduista bentsaldehydeistä



R_1 ja $R_2 = \text{H}$
tai $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoksi}$

julkaisussa Chemische Berichte 109 (1976), sivulta 1 alkaen kuvatun menetelmän avulla ("Diaza-Cope-Umlagerung"). Erityisesti tämä menetelmä sopii niiden yhdisteiden II valmistukseen, jotka ovat samalla tavalla substituoituja molemmissa fenyyliirenkaissa. Mesomuodon muuttaminen rasemaatiksi ja erottaminen optisiksi isomeereiksi voidaan suorittaa julkaisun J. Med. Chem. 25 (1982), sivu 836 mukaan. Rasemaatin synteesi "Diaza-Cope-Umlagerung"-menetelmällä käyttäen d,1-1,2-bis-(4-metoksifenyyli)-etyleenidiamiinia tai d,1-1,2-bis(2-hydroksifenyyli)-etyleenidiamiinia vastaavien diamiinien lähtöyhdisteenä on myös mahdollista.

Edelleen voidaan kaavan I mukaisia lähtöaineita (erityisesti epäsymmetrisesti substituoituja) saada seuraavalla tavalla:

Lähtöaineena käytetään stilbeenejä, jotka sisältävät molemmissa fenyyliirenkaissa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 -ryhmät ja jotka voidaan valmistaa esim. liittämällä bentsaldehydi, joka on substituoitu ryhmillä R_1 ja R_2 , titaanitetrakloridiin julkaisussa Chemistry Letters 1973, sivut 1041-1044 (julkaissut Chemical Society of Japan) kuvatuilla menetelmillä. Sellaiset stilbeenit voidaan tosin saada myös antamalla bentsyylimagnesiumhalogenidien, jotka si-

- sältävät ryhmät R_1 ja R_2 , reagoida substituoimattomien tai rengassubstituoitujen bentsaldehydien (ts. bentsaldehydien, joissa on ryhmät R_3 ja R_4) kanssa menetelmän mukaan, joka kuvataan julkaisussa *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 37 (1904) sivut 453-458. Lisäämällä N,N-diklooriuretaania stilbeenin kaksoissidokseen muodostuu 1-kloori-2-etoksi-karbamoyyli-1,2-difenyylietaaneja (joissa on R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 -ryhmät molemmissa fenyyli-ryhmissä), jotka emäskatalyyysin avulla voidaan syklisoida 2,3-diaryyliatsiridiineiksi (menetelmän mukaan, joka kuvataan julkaisussa *J. Org. Chemistry*, osa 32 (1967), sivut 75-78 ja osa 31 (1966), sivut 3625-3632). Cis- ja trans-atsiridiineistä koostuvat tuoteseokset voidaan erottaa kromatografisesti. Näistä atsiridiineistä voidaan sitten esimerkiksi seuraavalla tavalla saada vastaavasti substituoitua 1,2-difenyyli-etyleenidiamiinit:

- Atsiridiinirengas avataan kuumentamalla ($80-120^{\circ}\text{C}$) natriumatsidin kanssa liuottimessa (alemmat alkoholit, mahdollisesti seoksena veden kanssa) 1-atsido-1-amino-1,2-difenyylietaaniksi. Tämän reaktion yhteydessä syntyy atsiridiinistä, joka sisältää aryyli-ryhmän cis-asemassa, stereospesifisesti treo-konfiguraatiossa oleva tuote, ja vastaavasti trans-atsiridiinistä tuote, jolla on erythro-konfiguraatio. Atsidoryhmä pelkistetään tavallisella tavalla LiAlH_4 :llä eetterissä amiiniksi.

Eetterilohkaisu booritribromidilla johtaa sitten hydroksisubstituoituihin 1,2-difenyylietyleenidiamiineihin.

- Toinen mahdollisuus atsiridiinien valmistamiseen on ryhmiä R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 sisältävien, Friedel-Crafts-asyloinnilla saatujen desoksibentsoiinien muuttaminen hydroksyyliamiinilla tavanomaisella tavalla ja pelkistä-

mällä näin saatu oksiimi LiAlH_4 :llä tetrahydrofuraanissa
atsiridiiniksi julkaisussa Tetrahedron Band 24 (1968)
sivuilla 4605-4623 sekä 6177-6184 kuvatulla tavalla.

Lähtöaineiden II valmistaminen vastaavien stil-
5 beenien ja atsiridiinien kautta voidaan suorittaa esi-
merkiksi seuraavan menetelmäkuvauksen mukaan:

1. Stilbeenisynteesi

29 g (0,2 mol) 4-klooribentsaldehydiä liuotetaan
300 ml:aan absoluuttista dioksaania ja sekoitetaan noin
10 10°C :ssa työssä 33 ml:n kanssa TiCl_4 :a. Keltaiseen sus-
pensioon lisätään 39 g sinkkijauhetta, jolloin suspensio
värjäytyy mustanlilaksi. Sitä kuumennetaan 4-5 tuntia
palautusjäähdytyksessä ja hydrolysoidaan jäähdytyksen
jälkeen 10-%:isella K_2CO_3 -liuoksella ja uutetaan eet-
15 terillä. Orgaaninen faasi kuivataan MgSO_4 :llä, liuotin
poistetaan pyöröhaihduttajassa ja stilbeeni uudelleen-
kiteytetään.

Saanto: 75 - 90 %.

2. Atsiridiinisynteesi

20 Liuokseen, jossa on 24,9 g (0,1 mol) 4,4'-dikloo-
ristilbeeniä 50 ml:ssa absoluuttista bentseeniä, tipu-
tetaan työssä $5-10^\circ\text{C}$:ssa hitaasti 16 g (0,1 mol) N,N-
diklooriuretaania. Sen jälkeen seosta sekoitetaan yön
yli huoneenlämmössä.

25 Seos hydrolysoidaan $5-10^\circ\text{C}$:ssa 100 ml:lla 20-%:ista
 NaHSO_3 -liuosta, ravistellaan eetterin kanssa, orgaaniset
faasit pestään 20-%:illa NaCl -liuoksella, kuivataan ja
liuotin poistetaan pyöröhaihduttajassa. Tuote saadaan
öljymäisenä jäännöksenä, joka uudelleenkiteytetään eta-
30 nolista.

Saanto: 68 %. [1-kloori-2-etoksikarbamoyyli-1,2-bis-
(4-kloorifenyyli)etaani]

0,1 mol näin saatua β -kloorikarbamaattia, liuotettuna 100 ml:aan 96-%:ista etanolia, lisätään liuokseen, jossa on 30 g (0,5 mol) KOH:ta 235 ml:ssa 96-%:ista etanolia. Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia 50°C:ssa.

- 5 Laimennetaan kaksinkertaisella tilavuudella vettä, uuteen eetterillä tai metyleenikloridilla, kuivataan orgaaninen faasi ja poistetaan liuotin. Tuoteseos, jossa on cis- ja trans-atsiridiinia, käsitellään kromatografialla piihappogeeelillä käyttäen bentseeni/metyleenikloridia eluointiaineena.

10 Saanto: 45 %. [2,3-bis-(4-kloorifenyyli)atsiridiini]

3. Renkaan avaus atsidilla

- 20 mmol atsiridiinia liuotetaan 80 ml:aan etanolia ja lisätään 5,2 g (80 mmol) NaN_3 ja 4,3 g (80 mmol) NH_4Cl 27 ml:ssa vettä ja kuumennetaan 14-18 tuntia palautusjäähdytyksessä. Sitten seos laimennetaan vedellä ja ravistellaan eetterin tai metyleenikloridin kanssa. Kuivauksen ja liuottimen pyöröhaihdutuksen jälkeen tuote saadaan kiteisenä jäännöksenä, joka uudelleenkiteytetään petrolieetteristä.

20 Saanto 74 %. [1-atsido-2-amino-1,2-bis-(4-kloorifenyyli)-etaani]

- 25 Kaavan II mukaiset lähtöaineet, joissa yksi tai useampi ryhmistä R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsee hydroksiryhmää, voidaan asyloida hydroksiryhmässä C_2 - C_6 -alkanoyyli-ryhmillä. Tämä asylointi voidaan suorittaa inertissä liuottimessa tai suspendointiaineessa, kuten dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, bentseenissä, tolueenissa, lämpötilassa välillä 0-200°C, edullisesti 20-150°C:ssa. Asylointiaineina tulevat kyseeseen esimerkiksi happohalogenidit (kloridit, bromidit, jodidit) tai vastaavien karboksyylihappojen happoanhydridit, joissa on 2-6 hiiliatomia. Tämä asylointi voidaan suorittaa mahdollisesti
- 30

lisäämällä happoa sitovaa ainetta, kuten alkalikarbonaateja, alkalihydroksideja, alkalialkoholaatteja tai jotakin tertiääristä amiinia, esimerkiksi trietyyliamiinia tai di-isopropyylietyyliamiinia.

- 5 Toinen mahdollisuus on asylointi "Diaza-Cope-Umlagerung"-menetelmällä saaduilla di-imiineillä, esimerkiksi N,N'-bis-(4-metoksibentsylideeni)-1,2-bis-(4-metoksifenyyli)etyleenidiamiinista eetterinlohkaisulla BBr₃:n kanssa saadun suojatun 1,2-bis-(4-hydroksifenyyli)etyleenidiamiinin (molemmat aminoryhmät on suojattu 4-metoksibentsylideeniryhmillä) asylointi. 1,2-bis-(4-hydroksifenyyli)etyleenidiamiinin asylointi bentsaalisuojaryhmillä voidaan suorittaa edellä kuvatulla tavalla. Happoa sitovana aineena voidaan nyt käyttää myös
- 10 pyridiiniä, jolloin pyridiini voi samalla toimia liuottimena.

Suojaryhmänä toimiva bentsaldehydijohdannainen erotetaan lopuksi happamalla hydrolyysillä ja vesihöyrytislauksella.

- 20 Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet sopivat farmaseuttisten koostumusten valmistukseen. Farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää yhtä tai useampaa keksinnön mukaista yhdistettä tai myös niiden seoksia muitten farmaseuttisesti vaikuttavien aineiden kanssa. Farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen voidaan käyttää tavanomaisia farmaseuttisia kantaja- ja apuaineita. Lääkeaineita voidaan antaa esimerkiksi enteraalisti, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (esimerkiksi suonen sisään, lihaksen sisään, ihon alle) tai suun kautta. Lääkkeen
- 25 anto voi tapahtua esim. tablettien, kapselien, pille-reiden, rakeiden tai lääkepuikkojen muodossa. Nesteinä tulevat kyseeseen esimerkiksi öljymäiset tai vesipitoiset liuokset tai suspensiot (esimerkiksi seesami- tai oliiviöljy),
- 30

emulsiot, injektoitavat vesi- ja öljyliuokset tai suspensiot. Edelleen voidaan valmistaa esimerkiksi kuiva-ampulleja, jotka sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä I vaikuttavana aineena, jolloin ennen käyttöä sellaisen kuiva-ampullin sisältö liuotetaan esimerkiksi fysiologiseen keittosuolaliuokseen tai fysiologisen keittosuolaliuoksen ja esimerkiksi dimetyylisulfoksidin seokseen.

Esimerkki 1

(+)-dikloori-[1,2-bis-(4-hydroksifenyyli)-etyleenidiamiini]-platina(II)

Liuokseen, jossa on 830 mg (2 mmol) K_2PtCl_4 6 ml:ssa H_2O , tiputetaan 2 mmol (+)-1,2-bis-(4-hydroksifenyyli)-etyleenidiamiinidihydrobromidia liuotettuna 4 ml:aan vettä. Liuos neutraloidaan 0,5-n NaOH:lla, jolloin muodostuu keltainen sakka. Sitä sekoitetaan valolta suojattuna huoneenlämmössä ja neutraloidaan 1-2 tunnin välein. 9-10 tunnin kuluttua liuotin imetään pois, ja tuote pestään vedellä kloridittomaksi ja kuivataan. Emäliuosta sekoitetaan edelleen ja neutraloidaan useita kertoja. Noin 4 päivän kuluttua osoittaa pH-aryon vakioituminen reaktion päättymisen. Liuotin imetään normaalisti pois ja sakka käsitellään kuten edellä kuvattiin. Näin saatu keltainen jauhe on erittäin dielektristä. (Saanto 94 %).

Puhdistus:

1020 mg (2 mmol) saostunutta kompleksia jauhetaan hienoksi, lietetään 150 ml:aan H_2O ja sekoitetaan 697 mg:n (4,1 mmol) kanssa hopeanitraattia (liuotettuna 40 ml:aan vettä) 15 tuntia huoneenlämmössä, jolloin syntyy vastaava nitraattokompleksi. Muodostunut hopeahalogenidientrifugoidaan pois. Jäljelle jäävästä liuoksesta saostetaan 0,5-n suolahapolla siellä vielä olevat hopeaionit ja sentrifugoidaan vielä kerran. Nitraattokompleksiliuos erotetaan, sekoitetaan 8 mmol:n kanssa kaliumkloridia (liuotettuna 5 ml:aan vettä), neutraloidaan ja sekoitetaan muutama tunti. Puhdistettu kompleksi erotetaan, pestään ja kuivataan. Sp.: 340-350°C (hajoten). Saanto: 50 %.

IR-spektri KBr:ssä:

3260 s, 3195 s (NH), 1620 s, 1600 s,

1520 s (NH), 1250 s, 1180 s,

830 s, 810 m, 770 m, 565 m, 530 m (PtN), 320 m (PtCl)

(-)- ja (+)-dikloori- $\sqrt{1,2}$ -bis-(4-hydroksifenyyli)-

5 etyleenidiamiini $\sqrt{}$ -platina(II) valmistetaan samoin.

(+)-dikloori- $\sqrt{1,2}$ -bis-(4-hydroksifenyyli)-etyleeni-
diamiini $\sqrt{}$ -platina(II)

Sp.: 355-358°C (hajoten)

Saanto: 88 %, keltainen jauhe

10 IR-spektri KBr:ssä:

3260 s, 3195 (NH), 1620 s, 1520 s, (NH), 1450 m,

1260 s, 1240 m, 1180 s, 830 s, 810 s, 765 m, 610 m,

570 m (PtN), 320 m (PtCl)

(-)-dikloori- $\sqrt{1,2}$ -bis-(4-hydroksifenyyli)-etyleeni-

15 diamiini $\sqrt{}$ -platina(II)

Sp.: 340-350°C (hajoten)

IR-spektri: katso (+)-dikloori- $\sqrt{1,2}$ -bis-(4-hydroksifenyyli)-
etyleenidiamiini $\sqrt{}$ -platina(II).

Lähtöaineiden II valmistus:

20 Vastaavan (+)-, (+)- ja (-)-metyylietterin valmis-
tus on kuvattu julkaisussa J. Med. Chem. 25 (1982), sivu
836. Vapaat hydroksiyhdisteet voidaan saada näistä esimer-
kiksi eetterinhajotuksella seuraavan kuvauksen mukaan
(s = voimakas vyöhyke m = keskivahvuinen vyöhyke):

25 3,54 g (13 mmol) (-)-1,2-bis(p-metoksifenyyli)-
etyleenidiamiinia liuotetaan 130 ml:aan absoluuttista
metyleenikloridia ja jäähdytetään -60°C:seen. Tässä läm-
pötilassa lisätään 4,95 ml (53 mmol) booritribromidia ja
sekoitetaan 30 minuuttia jäähauteessa. Lopuksi annetaan
30 lämmetä huoneenlämpöön ja jatketaan sekoittamista yön yli.
Hydrolysoidaan jää-keittosuola-liuoksessa 10 ml:n kanssa
metanolia ja haihdutetaan pyöröhaihduttajassa kuiviin.
Puhdistusta varten liuotetaan metanoliin ja saostetaan
eetterillä.

35 Saanto 3,3 g (63 %).

IR: 3100 s hyvin leveä, 2000 w leveä (NH)

1640 s, 1605 s, 1545 s, 1520 s, 1505 s, 1290 s,

1260 s, 1215 s, 860 s, 770 m.

Esimerkki 2

(-)-sulfaatto-[1,2-bis-(4-hydroksifenyyli)-etyleenidiamiini]-platina(II) x 2 H₂O

- 1020 mg (2 mmol) (-)-dikloori-[1,2-bis-(4-hydroksifenyyli)-etyleenidiamiini]-platina(II):a jauhetaan hienoksi ja suspendoidaan 100 ml:aan vettä. 40°C:seen lämmitetty suspensio sekoitetaan 624 mg:n (2 mmol) kanssa Ag₂SO₄ (liuotettuna 80 ml:aan vettä) ja sekoitetaan valolta suojattuna yön yli. Lopuksi suodatetaan, ja pieni näyte tutkitaan kylmässä 0,1-n HCl:llä hopeaionien suhteen ja liuos konsentroidaan 5 ml:ksi pyöröhaihduttajassa. Sakka erotetaan, pestään jäävedellä ja kuivataan. Valkoinen jauhe; sp.: noin 295°C (värin vaihtuminen 250°C:ssa)
Yhdiste sisältää 2 molekyylisosaa vettä.

15 Saanto: 30 %.

IR-spektri KBr:ssä:

3200 s leveä, 1610 m, 1520 s, 1250 s, 1180 s, 1120 s, 1020 s, 830 m.

Esimerkki 3

- 20 (-)-1,1-syklobutaanidikarboksylaatti-[1,2-bis-(4-hydroksifenyyli)-etyleenidiamiini]-platina(II)

- 1020 mg (2 mmol) (-)-dikloori-[1,2-bis-(4-hydroksifenyyli)-etyleenidiamiini]-platina(II):a jauhetaan hienoksi ja suspendoidaan 150 ml:aan vettä. 60°C:seen lämmitetty suspensio sekoitetaan 645 mg:n (3,8 mmol) kanssa AgNO₃ (liuotettuna 5 ml:aan vettä) ja sekoitetaan yön yli huoneenlämmössä valolta suojattuna. Kun tilavuus on pienennetty pyöröhaihduttajassa 30 ml:aan, suodatetaan ja suodos sekoitetaan liuoksen kanssa, jossa on 274 mg (1,9 mmol) 1,1-syklobutaanidikarboksyylihappoa 25 ml:ssa vettä, ja lopuksi säädetään hitaasti pH 0,1-n NaOH:lla arvoon 5,5-6,0. Nyt seoksen tilavuus pienennetään 15 ml:aan (pyöröhaihduttajassa) sakka erotetaan, pestään ja kuivataan P₂O₅:n yllä.
- 35 Valkoinen jauhe; sp.: noin 303°C (värinvaihtuminen 280°C:ssa).
Yhdiste sisältää 1 molekyylin vettä.

Saanto: 24 %

IR-spektri KBr:ssä:

3100 s leveä, 1630 s, 1640 s, 1400 s, 850 s.

Esimerkki 4

- 5 meso-dikloori- $\overline{[1,2\text{-bis-(3,4-dimetoksifenyyli)etyleeni-}$
nidiamiini $\overline{]}$ -platina(II)

332 mg (1 mmol) 1,2-bis-(3,4-dimetoksifenyyli)-
etyleenidiamiinia liuotetaan 150 ml:aan kuumaa 0,02-n HCl.

Liuos lisätään hitaasti sekoittaen liuokseen, jossa on

- 10 415 mg K_2PtCl_4 5 ml:ssa H_2O :ta. Liuos neutraloidaan
0,5 N NaOH:lla ja sekoitetaan noin 2 g:n kanssa KCl.
Sekoitetaan noin 70°C:ssa valolta suojattuna ja neutraloi-
daan 1-2 tunnin välein. 12 tunnin kuluttua tuote eristetään,
pestään 0,5 N HCl:llä, H_2O :lla ja asetonilla ja kuivataan.

- 15 Sp. noin 280°C (hajoaminen)
Saanto: 79 %, keltaista jauhetta

IR-spektri KBr:ssä:

3220 s, 3110 m (NH), 2920 m (CH), 1595 m, 1520 s, 1270 s
1030 s, 805 m, 765 m, 535 w, 330 m (PtCl)

- 20 Esimerkki 5

meso-dikloori- $\overline{[1,2\text{-bis-(4-metoksifenyyli)-etyleeni-}$
diamiini $\overline{]}$ -platina(II)

- 415 mg (1 mmol) K_2PtCl_4 liuotettuna noin 10 ml:aan
40-%:ista lämmintä t.-butanolia; sekoitetaan 272 mg:n
25 (1 mmol) kanssa 1,2-bis-(p-metoksifenyyli)-etyleenidi-
amiinia 40 ml:ssa 50-%:ista t.-butanolia. Sekoitetaan
2 tuntia 50°C:ssa valolta suojattuna. Tuote erotetaan,
tuote pestään vedellä ja t.-butanolilla ja kuivataan.

Sp. noin 220°C (hajoaminen)

- 30 Saanto: 84 %, vaaleankeltaista jauhetta

IR-spektri KBr:ssä:

3240 m (NH), 1610 s, 1580 s, 1510 s (NH), 1460 m, 1250 s,
1180 s, 1030 s, 540 m, 315 m (PtCl)

- Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin l
35 kaltaisella tavalla.

Esimerkki 6

(+)-dikloori-[1,2-bis-(3-metoksifenyyli)-etyleenidi-
amiini]-platina(II)

Sp.: noin 335°C (hajoaminen)

5 Saanto: 83 %, keltaista jauhetta

IR-spektri KBr:ssä:

3270 s (NH), 2950 m (CH), 1600 s, 1300 s, 1235 s, 790 s,
700 s, 560 w, 465 w, 325 m (PtCl)

Esimerkki 7

10 (+)-dikloori-[1,2-bis-(3-hydroksifenyyli)etyleenidi-
amiini]-platina(II)

Sp.: noin 360°C (hajoaminen)

Saanto: 68 %, keltaista jauhetta

IR-spektri KBr:ssä:

15 3260 s, 3200 m (NH), 1600 s, 1465 s, 1220 s, 705 s, 470 m,
320 m (PtCl)

Esimerkki 8

meso-dikloori-[1,2-bis-(3-hydroksifenyyli)etyleenidi-
amiini]-platina(II)

20 Sp.: noin 275°C (hajoaminen)

Saanto: 53 %, vaaleankeltaista jauhetta

IR-spektri KBr:ssä:

3200 s, 3110 m (NH), 1590 s, 1460 s, 1045 m, 780 s, 705 s,
535 w, 325 m (PtCl)

25 Esimerkki 9

(+)-dikloori-[1,2-bis-(4-metoksifenyyli)etyleenidi-
amiini]-platina(II)

Sp.: noin 335°C (hajoaminen)

Saanto: 55 %, keltaista jauhetta

30 IR-spektri KBr:ssä:

3260 s, 3210 m, 3170 s (NH), 1610 s, 1580 m, 1520 m (NH),
1460 s, 1250 s, 1180 s, 1040 s, 825 s, 530 m, 310 (PtCl)

Esimerkki 10

35 treo-dikloori-[1-(4-hydroksifenyyli)-2-fenyyli-
etyleenidiamiini]-platina(II)

Sp.: noin 280°C (hajoaminen)

Saanto: 57 %, vaaleankeltaista jauhetta

IR-spektri KBr:ssä:

3200 s, 3100 m (NH), 1610 m, 1570 m, 1500 s, 1175 s, 755 m,
700 m, 520 w, 325 m (PtCl)

Esimerkki 11

- 5 treo-dikloori- $\sqrt{1}$ -(4-metoksifenyyli)-2-fenyyli-
 etyleenidiamiini $\sqrt{7}$ -platina(II)

Sp.: noin 280°C (hajoaminen)

Saanto: 57 %, vaaleankeltaista jauhetta

IR-spektri KBr:ssä:

- 10 3200 s, 3100 s (NH), 1610 m, 1570 m, 1510 s, 1260 s,
 1070 s, 710 s, 320 m (PtCl)

Esimerkki 12

dikloori- $\sqrt{1}$ -(3,4-dimetoksifenyyli)-2-fenyyli-
etyleenidiamiini $\sqrt{7}$ -platina(II)

- 15 Sp.: noin 335°C (hajoaminen)

Saanto: 85 %, keltaista jauhetta

IR-spektri KBr:ssä:

3240 s (NH), 1600 m, 1520 s, 1320 s, 1150 s, 1030 s, 770 m,
710 m, 520 w, 320 m (PtCl)

- 20 Lähtöaineiden valmistus esimerkkeihin 4-12

Kaavan II mukaiset lähtöaineet lisättiin hydro-
bromideina tai hydroklorideina. Hydroksiyhdisteiden hydro-
bromidit erotetaan eetterilohkaisun tavoin booritribromi-
dilla. Hydrokloridien valmistamiseksi liuotetaan vastaa-
vien yhdisteiden emäkset alkoholiin, johdetaan sisään HCl:ä
ja saostetaan tuote eetterillä. Hydrobromideista voidaan
valmistaa hydroklorideita ioninvaihtimien avulla, erotta-
malla vesiliuos ja höyrystämällä vesi.

Yleistä lähtöaineiden II synteisiin

- 30 Lähtöaineyhdisteet esimerkkeihin 4-9 valmistettiin
sen menetelmän mukaan, joka kuvataan julkaisussa Chemische
Berichte, 109 (1976), sivulta 1 alkaen. Eetterinlohkaisu
tapahtui booritribromidilla kuten esimerkissä 1 (lähtö-
aineiden II valmistuksen yhteydessä) esitetään. 1-(4-metok-
si-fenyyli)-2-fenyyli-etyleenidiamiini (lähtöaine esi-
merkkiin 11) valmistettiin trans-4-metoksistilbeenistä
35 edellä esitetyn menetelmän mukaan (katso kohtaa stilbee-
nisynteesi, atsiridiinisynteesi).

meso-1,2-bis-(3-metoksifenyyli)etyleenidiamiini
(Sp. 115 - 117°C)

Tämä yhdiste valmistetaan samoin kuin 1,2-bis-(4-metoksi-
fenyyli)-etyleenidiamiini julkaisussa J. Med. Chem. 25
5 (1982), alkaen sivulta 836 esitetyn menetelmän mukaan.

meso-N-N'-bis(3-metoksibentsylideeni)-1,2-bis-
(3-metoksifenyyli)etyleenidiamiini
(Sp. 120°C asetonitriilistä)

Synteesi julkaisun J. Med. Chem. 25 (1982) mukaan, alkaen
10 sivulta 836.

d,l-1,2-bis(3-metoksifenyyli)etyleenidiamiini

Aikaisemmin mainittu di-imiini sulatetaan ja sekoitetaan 150-160°C:ssa noin 15 minuuttia. Seos jäädytetään noin 90°C:seen ja sekoitetaan sitten 3-n H₂SO₄:n kanssa
15 ja käsitellään vesihöyrytislauksella. Jäljelle jäävä liuos suodatetaan kuumana, pH säädetään 2:een 0-20°C:ssa ja sekoitetaan etanolin kanssa. Kiteytynyt sulfaatti erotetaan, emäs vapautetaan NaOH:lla, ravistellaan metyleenikloridi/kloroformin kanssa ja haihdutetaan. Tuote saadaan öljymäisenä jäännöksenä. (IR-spektri (filmi): 3400 leveä, 1600 s, 1500 s, 1270 s, 1050 m, 710 s)

meso- ja d,l-1,2-bis(3,4-dimetoksifenyyli) etyleenidiamiini

Nämä yhdisteet valmistetaan samoin kuin 4-mono-substituoidut diamiinit julkaisun J. Med. Chem. 25 (1982)
25 mukaan, alkaen sivulta 836.

mesomuodon sp. 185,5 - 187°C (kloroformista)

d,l-muodon sp. 82 - 83°C.

s = voimakas vyöhyke m = keskivahvuinen vyöhyke

30 treo- ja erythro-1-(4-metoksifenyyli)-2-fenyyli-etyleenidiamiini

Nämä yhdisteet saatiin 4-metoksistilbeenistä edellä esitetyn menetelmän mukaan ja pelkistämällä atsidia LiAlH₄:llä absoluuttisessa dietyylieetterissä. Tiputetaan
35 15,2 mmol atsidia 60 ml:ssa absoluuttista eetteriä suspensioon, jossa on 1,4 g LiAlH₄:ä 70 ml:ssa absoluuttista

eetteriä jäällä jäähdyttäen, sen jälkeen kuumennetaan palautusjäähdytyksessä (4,5 tuntia), jäähdytetään ja hydrolysoidaan vedellä.

4-metoksistilbeeni (sp. 130-131°C)

- 5 19,6 g (0,1 mol) 4-hydroksistilbeeniä, 135 g K_2CO_3 :a ja 135 g metyylijodidia sekoitetaan 500 ml:ssa dimetyyli-formamidia 20 tuntia huoneenlämmössä. H_2O :lla laimennuksen jälkeen ravistetaan metyleenikloridin kanssa.

 treo-1-(4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyleenidiamiini

- 10 (öljy; IR-spektri (filmi): 3390 m, 3310 m (NH_2) 1610 s, 1510 s, 1270 s, 1070 s, 1040 s);

 erythro-1(4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyleenidiamiini (sp. 90-91°C) ja

 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-fenyylietyleenidiamiini

- 15 (öljy; IR-spektri (filmi): 3380 m, 3310 m (NH_2), 2950 (CH alifaattinen), 1600 m, 1510 s, 1470 s, 1260 s, 1140 s, 1030 s) valmistettiin vastaavista atsiridiineista avaamalla rengas atsidilla ja sen jälkeen pelkistämällä $LiAlH_4$:llä. (katso kohdasta lähtöaineiden valmistus). Esimerkiksi
- 20 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-fenyylietyleenidiamiini saatiin 1-oksiimiini-1-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-fenyyli-etaanista 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-fenyyliatsiridiinilla. Oksiimin pelkistys $LiAlH_4$:llä suoritetaan seuraavasti:

- Suspensioon, jossa on 760 mg (20 mmol) $LiAlH_4$ 16
- 25 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, tiputetaan hitaasti 2,71 g (10 mmol) oksiimia liuotettuna 70 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Lopuksi kuumennetaan 3 tuntia palautusjäähdytyksessä. Jäällä jäähdyttäen hydrolysoidaan vedellä, erotetaan alumiinihydroksidista imemällä
- 30 ja uutetaan eetterillä. Liuottimen poistamisen jälkeen jää atsiridiini keltaisena öljynä.

 Vapaat hydroksiyhdisteet valmistettiin metyylieteereistä eetterin hajotuksella hakemuksessa kuvatun menetelmän mukaan:

- 35 d,l-1,2-bis(3-hydroksifenyyli)etyleenidiamiini
IR-spektri (KBr): 3340 m, 3290 m (NH), 1610 s, 1460 s, 1160 m

meso-1,2-bis(3-hydroksifenyyli)etyleenidiamiini

IR-spektri (KBr): 3370 m, 3340 m (NH), 1600 s, 1470 s,
1260 s

treo-1(4-hydroksifenyyli)-2-fenylylietyleenidiamiini-
5 hydrobromidi

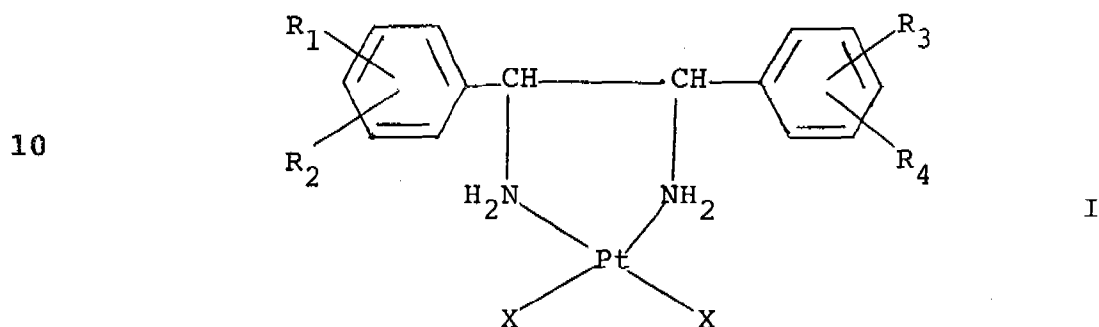
IR-spektri (KBr): 3400 m, 3000 s leveä (NH, OH), 1600 s,
1530 s, 720 s

erythro-1-(4-hydroksifenyyli)-2-fenylylietyleenidi-
amiinidihydrobromidi

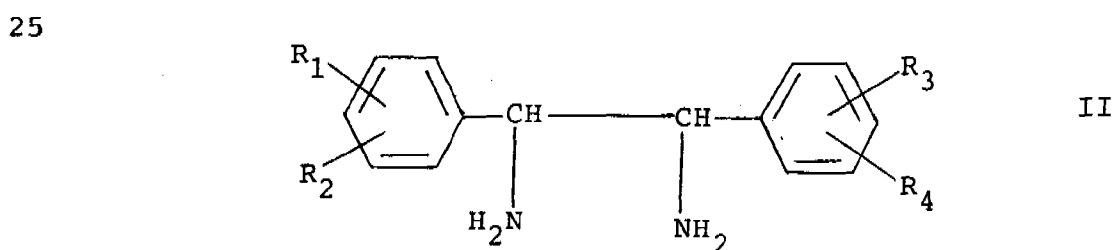
10 IR-spektri (KBr): 3400 m, 3000 s leveä (NH, OH), 1590 s,
1510 s, 1290 s, 1060 s.

Patenttivaatimus

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
(1,2-difenyylietyleenidiamiini)-platina(II)-kompleksiyhdis-
teiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



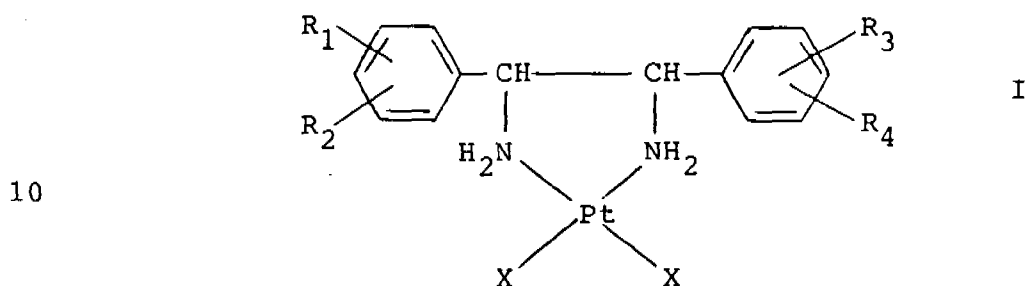
15 jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, hydroksiryhmiä, C_1 - C_6 -alkoksiryhmiä tai C_2 - C_6 -alkanoyylioksyryhmiä, jolloin ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on muu kuin vety, ja X merkitsee fysiologisesti
20 hyväksyttävän anionin ekvivalenttia, t u n n e t t u s i i t ä , e t t ä t e t r a h a l o g e e n i - p l a t i n a (I I) - h a p p o t a i a l k a l i t e t r a h a l o g e e n i - p l a t i n a (I I) - k o m p l e k s i s u o l a s a a t e t a a n r e a g o i m a a n k a a v a n



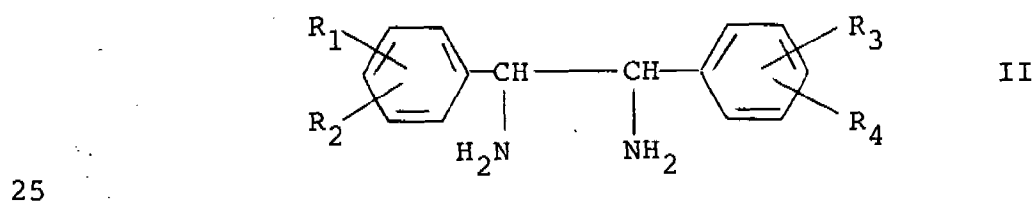
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on muu kuin vety, tai kaavan II mukaisen yhdisteen happoadditiosuolan kanssa, ja mahdollisesti vaihdetaan kaavan I mukaisessa yhdisteessä ryhmä X tai ryhmät X
35 muuhun fysiologisesti hyväksyttävään anioniin.

Patentkrav

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara (1,2-difenyletylendiamin)-platina(II)-komplex-
5 föreningar med den allmänna formeln I



vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är lika eller olika och betecknar väte, hydroxigrupper, C_1 - C_6 -alkoxigrupper eller C_2 - C_6 -alkanoyloxigrupper, varvid åtminstone någon av resterna R_1 , R_2 , R_3 och R_4 ej är en väteatom, och X står för ekvivalenten av en fysiologiskt fördragbar anjon, k ä n n e t e c k-
15 n a t därav, att man omsätter en tetrahalogen-platina(II)-syra eller ett alkalitetrahalogen-platina(II)-komplexsalt
20 med en förening med formeln



vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har angivna betydelser, varvid åtminstone en av resterna R_1 , R_2 , R_3 och R_4 ej är en väteatom, respektive med ett syraadditionssalt av föreningen
30 II, och eventuellt utbyter resten X eller resterna X i en förening med formeln I mot en annan fysiologiskt fördragbar anjon.

L. 16

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkittä hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Biochimie, vol. 60 (1978) : 9, Cleare, M.J.
et al., Antitumour platinum complexes =
relationships between chemical properties and
activity, p. 835-850.

27.1.1989

Nilla Hart

Allekirjoitus