



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5
C 07F 9/50, 9/74 // C 07F 15/00
(21) Patenttihakemus - Patentansökning 864327
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 24.10.86
(24) Alkupäivä - Löpdag 24.10.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 26.04.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 28.02.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
25.10.85 NL 8502929 P

(71) Hakija - Sökande

1. Nederlandse Centrale Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek,
Juliana van Stolberglaan 148, Den Haag, Netherlands, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Timmer, Klaas, Bildzigt 15, Bilthoven, Netherlands, (NL)
2. Meinema, Harmen Anne, Landweg 287, Leusden, Netherlands, (NL)
3. Schurig, John Eberhard, 636 Route 148, Killingworth, Conn., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

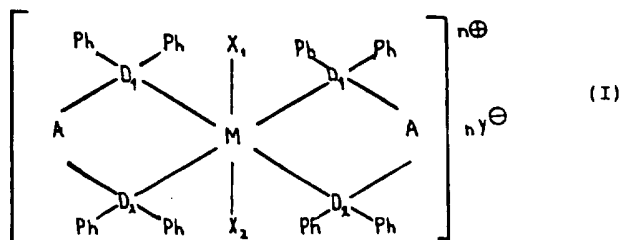
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kompleksiyhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara komplexföreningar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Chemical Abstracts, vol. 90 (1979), 204225v: Can. J. Chem., vol. 57 (1979) nro 2, p. 180-187,
Chemical Abstracts, vol. 91 (1979), 48671a: Inorg. Chim. Acta, vol. 33 (1979) nro 2, p. 255-259

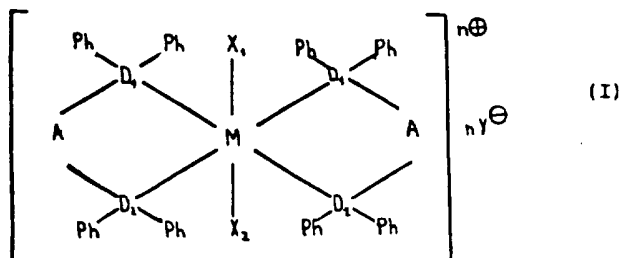
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia bis/bis(difenyyli(fosfino)hiilivety) ja
bis(difenyyli(fosfino)-difenyyliarsino)hiilivety- /ryhmän VIII
metalli/-yhdisteitä, joilla on kaava



D₁=D₂=fosfori tai D₁=fosfori ja D₂=arseeni; A=(CH₂)₂, (CH₂)₃ tai
cis-CH=CH; X₁=X₂ (molemmat, jos läsnä)=halogeeni tai nitraatto
tai X₁+X₂=perokso; Y (jos läsnä)=halogenidi, nitraatti, perklo-
raatti, triflaatti tai tetrahalogeeniferraatti (III); n= 0, 1 tai
2; ja M=Fe(II), Fe(III), Co(II), Rh(I), Rh(III), Ir(I), Ir(III),
Ni(II) tai Pd(II) sekä niiden valmistusta ja käyttöä. Näitä uusia
yhdisteitä voidaan käyttää antituumoriaineina.

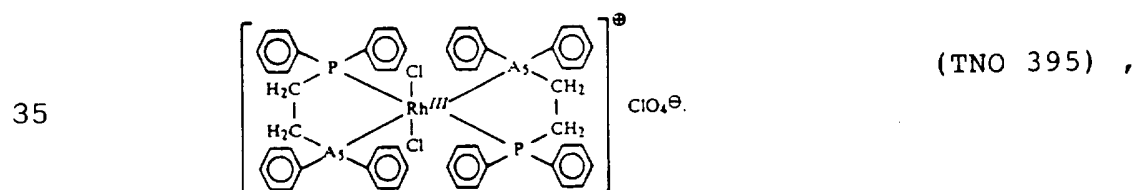
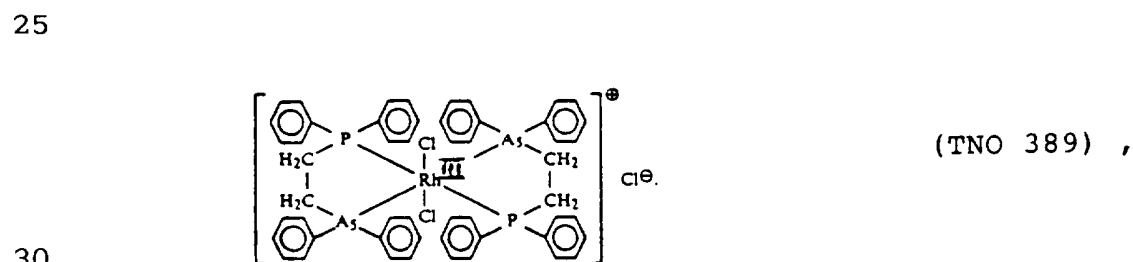
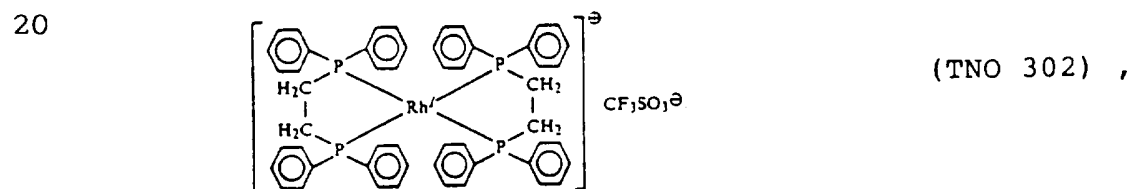
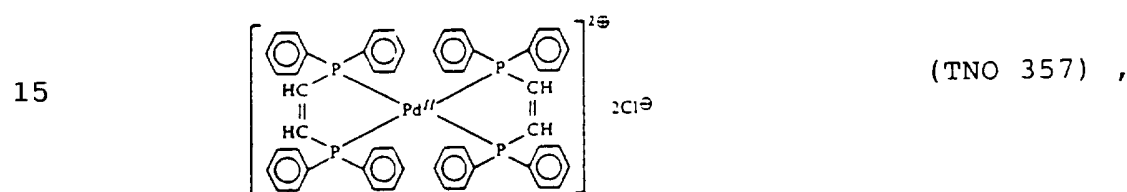
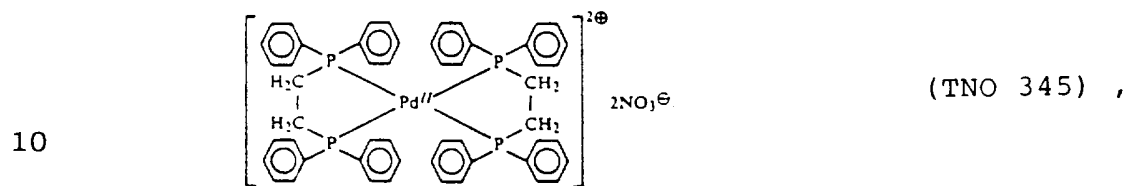
Uppfinningen avser nya bis[bis(difenylfosfino)kolväte]- och bis[difenylfosfino-difenylarsino)kolväte]-[grupp VIII-metall]-föreningar med formeln



vari $\text{D}_1 = \text{D}_2 = \text{fosfor}$ eller $\text{D}_1 = \text{fosfor}$ och $\text{D}_2 = \text{arsenik}$;
 $\text{A} = (\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_3$ eller cis-CH=CH ; $\text{X}_1 = \text{X}_2$ (bägge, ifall närvarande) = halogen eller nitrat eller $\text{X}_1 + \text{X}_2 = \text{peroxo}$; Y (ifall närvarande) = halogenid, nitrat, perklorat, triflat eller tetrahalogenferrat (III); $n = 0, 1$ eller 2 ; och
 $\text{M} = \text{Fe(II)}, \text{Fe(III)}, \text{Co(II)}, \text{Rh(I)}, \text{Rh(III)}, \text{Ir(I)}, \text{Ir(III)}, \text{Ni(II)}$ eller Pd(II) , samt framställningen och användningen av desamma. Dessa nya föreningar kan användas som antitumörmedel.

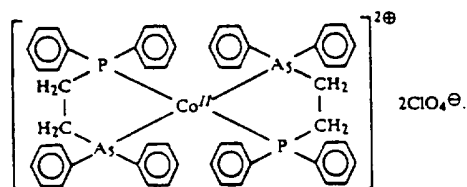
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten kompleksiyhdisteiden valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää terapeutisesti käyttökelpoisen kompleksiyhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



tai

5



(TNO 407)

10

Uusilla bis[bis(difenyylifosfino)hiilivety] - ja bis[difenyyllifosfinodifenyylarsino)hiilivety][ryhmän VIII-metalli]yhdisteillä on kasvainsolun kasvua estävä vaikutus.

15

Ryhmän VIII siirtymämetallien komplekseja, erityisesti diamiiniplatinadikloridia ja sen käyttöä erityyppisten syöpämuotojen, nimittäin kives- ja munasarjakarsinomien, hoidossa ovat kuvanneet M.J. Cleare ja P.C. Hydes, Metal Ions in Biological Systems, Vol. 11, H. Sigel Edit., Marcel Dekker, New York (1980), 1-62 ja S. Haghighi ja C.A. McAuliffe. Rev. Inorg. Chem., 3, 291-351 (1981).

20

Lisätutkimuksia on tehty cis-diamiiniplatinadikloridin kaltaisilla metalli-amiini-komplekseilla. Mainitut yhdisteet eivät ole aktiivisia useissa koejärjestelyissä, joissa tutkitaan kasvainten kasvua estävää vaikutusta hiirillä, tai aktiivisuus on vähentynyt verrattuna aktiivisiin platinayhdisteisiin.

25

Typpeä sisältämättömien ligandisysteemien metallikomplekseja on tutkittu niukasti, ja lukuunottamatta fosfino-hiilivety[ryhmän IB metalli]komplekseja, jotka mainitaan myöhemmin, yhdelläkään näistä ei ole huomattavaa antituumoriaktiivisuutta [S. Haghighi ja C.A. McAuliffe, Rev. Inorg. Chem. 3, (1981) 219-351].

30

Kuitenkin syövän hoitoon tarvitaan kovasti uusia kemoterapeutteja.

35

Mainituntyyppisten kemoterapeuttien pitäisi vaikuttaa voimakkaammin tiettyihin kasvaimiin tai laajempaan kasvainten joukkoon. Edelleen on tärkeää, että tällainen

yhdiste pystyy murtamaan olemassa olevia, kasvainten kasvua estäviä kemoterapeutteja vastaan esiintyvän resistenssin.

5 Nyt on siis löydetty uusia farmaseuttisesti aktiivisia yhdisteitä, joilla on edellä esitetyt kaavat (TNO 345), (TNO 357), (TNO 302), (TNO 389), (TNO 395) ja (TNO 407).

10 Mainituilla tyyppä sisältämättömillä metallikomplekseilla on merkittävä antituumorivaikutus. Ne vaikuttavat hämmästyttävän hyvin P388-lymfosyyttiseen leukemiaan ja B16-melanoomaan. Erikoisesti suuri vaikutus B16-melanoomaan on huomattava.

15 Havaittu aktiivisuus on erikoisesti hämmästyttävää, koska useimmat yhdisteistä ovat kationigeenisistä ja vastavilla kationigeenisillä amino-platina-komplekseilla ei tiedetä olevan antituumorivaikutusta.

20 Tässä yhteydessä viitataan julkaisuun Nelson et al., J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1778 (1975), jossa kuvataan bis[cis-1,2-bis(difenyyylifosfino)etyleeni]dikloorirauta(II) ja bis[cis-1,2-bis(difenyyylifosfino)etyleeni]dikloorirauta(III)tetraklooriferraatti(III). Sacconi et al., Inorg. Chem., 20, 3423 (1981) kuvaavat edellämäinitun rauta(II)kompleksin röntgenkiderakenteen. Chatt et al., J. Chem. Soc., 5504 (1961) esittävät bis[1,2-bis(difenyyylifosfino)etaani]bromikoboltti(II)bromidin. Sacco et al., Gazz. Chim. Ital., 93, 687 (1963) esittävät useita bis[1,2-bis(difenyyylifosfino)etaani]koboltti(II)-komplekseja (mm. bromidin, jodidin, perkloraatin, nitraatin) ja bis[1,2-bis(difenyyylifosfino)etaani]nikkeli(II)diperkloraatin. Schmid et al., Z. Naturforsch., 20b, 1008 (1965) kuvaavat bis[1,2-bis(difenyyylifosfino)etaani]kloorikoboltti(II)kloridin. Sacco et al., J. Chem. Soc., 3274 (1964) kuvaavat bis[1,2-bis(difenyyylifosfino)etaani]rodium(I)kloridin ja sen perkloraatin ja tetrafenyyliboraa-
35 tin analogeja. Arnold et al., Chem. Phys. Lett., 19, 546

(1973) esittävät bis[1,2-bis(difenyyllifosfino)etaani]dikloorirodium(III)kloridin. Hieber et al., Chem. Ber., 99, 2607 (1966) tuovat esiin bis[1,2-bis(difenyyllifosfino)etaani]iridium(I)kloridin. Sacco et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 589 (1966) kuvaavat useita bis[1,2-bis(difenyyllifosfino)etaani]iridium(I)-komplekseja (kloridin, bromidin, jodidin, perkloraatin ja bis[1,2-bis(difenyyllifosfino)etaani]peroksoiridium(III)perkloraatin. Jälkimmäisen yhdisteen kuvaavat yksityiskohtaisemmin G. Rouschias et al., J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2531 (1974). Chatt et al., J. Chem. Soc., 2537 (1962) tuovat esiin bis[1,2-bis(difenyyllifosfino)etaani]nikkeli(II)dinitraatin ja bis[1,2-bis(difenyyllifosfino)etaani]palladium(II)dibromidin. Feltham et al., J. Chem. Soc., 4587 (1964) esittävät bis[1,2-bis(difenyyllifosfino)etaani]palladium(II)diperkloraatin. Westland, J. Chem. Soc. A., 3060 (1965) kuvaa useita bis[1,2-bis(difenyyllifosfino)etaani]palladium(II)-komplekseja (kloridin, bromidin, jodidin, perkloraatin). Struck et al., J. Med. Chem., 9, 414 (1966) tuo esiin 1,2-bis(difenyyllifosfino)etaanin sytotoksisen vaikutuksen, jota yhdistettä käytetään lähtöaineena useimpien tässä esitettyjen farmaseuttisten koostumusten aktiivisten aineosien valmistamisessa.

Yhdessäkään edellämainituissa viitteissä ei ehdoteta eikä esitetä tässä kuvattuja yhdisteitä.

Hill, Johnson ja Mirabelli tuovat EP-patenttihakemuksessa 151 046 esille tuumorien hoitoon tarkoitettuja farmaseuttisia koostumuksia ja yhdisteitä, joilla on anti-tuumorivaikutusta käyttäen [alfa-omega-bis(disubstituoitu fosfino)hiilivety]dikulta(I)-, -dikulta(III)-, -dihopea(I)- ja -dikupari(I)-johdannaisia.

Lisäksi Berners-Price, Mirabelli, Johnson ja Sadler esittävät EP-patenttihakemuksessa 164 970 farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät [bis[bis(difenyyllifosfino)hiilivety]-, [bis[bis(dietyyllifosfino)hiilivety]- ja bis-

[(difenyyylifosfinodietyyylifosfino)hiilivety]kulta(I)-, -hopea(I)- tai -kupari(I)-komplekseja tai tris[bis(difenyyylifosfino)etaani]dikupari(I)-komplekseja.

5 Ryhmän VIII metallikomplekseja ei kuitenkaan näissä viitteissä esitetä eikä ehdoteta, eikä esitetä sitä, että yhdisteillä olisi sytotoksista tai jotain muuta farmaseuttista vaikutusta.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusia kompleksiyhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

10 (a) kaavan (TNO 345) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi vastaavan bis[1,2-bis-(difenyyylifosfino)etaani]palladium(II)kloridin annetaan reagoida kaliumnitraatin kanssa,

15 (b) kaavan (TNO 357) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi cis-1,2-bis(difenyyylifosfino)etyleenin annetaan reagoida palladium(II)kloridin kanssa,

20 (c) kaavan (TNO 302) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi (cis,cis-1,5-syklo-oktadieeni)kloorirodium(I)dimeerin annetaan reagoida hopeatriflaatin kanssa, muodostunut hopeakloridi poistetaan ja reaktiotuotteen annetaan reagoida 1,2-bis-(difenyyylifosfino)etaanin kanssa,

(d) kaavan (TNO 389) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi 1-difenyyylifosfino-2-difenylyliarsinoetaanin annetaan reagoida rodium(III)kloridin kanssa,

25 (e) kaavan (TNO 395) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi kohdan (d) yhdisteen, bis[1-difenyyylifosfino-2-difenylyliarsinoetaani]dikloorirodium(III)kloridin annetaan reagoida perkloraattiyhdisteen kanssa, ja

30 (f) kaavan (TNO 407) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi 1-difenyyylifosfino- α -difenylyliarsinoetaanin annetaan reagoida koboltti(II)perkloraattiyhdisteen kanssa.

35 Edellämainittujen kaavojen mukaiset aktiiviset yhdisteet valmistetaan siis menetelmin, jotka ovat helposti tämän alan asiantuntijan käytettävissä. Ellei toisin mainita, yhdisteiden valmistamisessa välttämättömät lähtöai-

neet ovat saatavissa kaupallisesti. 1,2-bis(difenyyllifosfino)etaanille annetaan lyhenne "diphos", 1-difenyyllifosfino-2-difenyyliarsinoetaanille "arphos" ja cis-1,2-bis(difenyyllifosfino)etyleenille "dppen".

5 Koboltti(II)-kompleksin saamiseksi annetaan 2 mooliekvivalentin ligandia reagoida 1 mooliekvivalentin kanssa koboltti(II)-suolaa, reaktio toteutetaan asetonissa huoneenlämpötilassa.

10 Rodium(I)-kompleksi voidaan valmistaa antamalla 1 mooliekvivalentin (cis,cis-1,5-syklo-oktadieeni)kloorirodium(I)-dimeerin reagoida asetonissa 2 mooliekvivalentin kanssa hopeatriflaattia, ja muodostuneen hopeakloridin poistamisen jälkeen 2 mooliekvivalentin kanssa ligandia.

15 Rodium(III)-kompleksien saamiseksi 1 mooliekvivalentin rodium(III)halogenidia annetaan reagoida etanolissa palautusjäähdytyslämpötilassa 2 mooliekvivalentin kanssa ligandia; tällä reaktiolla saadaan yhdiste, jolla on kaava (TNO 389), joka voidaan muuttaa kompleksiksi, jolla on kaava (TNO 395), liuottamalla ne etanolin ja veden seokseen ja käsittelemällä sen jälkeen ylimäärällä natriumperkloraattia.

25 Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten koostumusten muodossa, jotka sisältävät tehokkaan, kasvainsolun kasvua estävän määrän aktiivista aineosaa ja inerttiä, farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa tai laimenninta, jolloin mainittu koostumus estää tehokkaasti aktiiviselle aineosalle herkkien, eläinten kasvainsolujen kasvua ja jolloin koostumuksen aktiivinen aineosa on edellämainitun kaavan mukainen yhdiste.

In vitro - sytotoksisuus

35 Metallikompleksien sytotoksinen aktiivisuus arvioitiin in vitro käyttäen hiiren B16-F10-melanoomasoluja ja ihmisen HCT-116-paksunsuolen karsinoomasoluja. B16-F10-solulinjaa viljeltiin Eaglen Minimum Essential Medium

(MEM)-kasvualustassa, jossa oli Earlen suoloja (Gibco) rikastettuna 2 mM:lla L-glutamiinia, 2,06 mM:lla natrium-pyruvaattia, insuliinilla (0,26 yksikköä/ml), penisilliinillä tai streptomysiinillä (vastaavasti 100 yksikköä/ml tai 100 µg/ml), MEM:n ei-välttämättömillä aminohapoilla (0,6 % Gibco) ja 10 %:lla naudan sikiöseerumia (Hyclone). HCT-116-solut kasvatettiin McCoy'n 5A-kasvualustassa (muunnettu Gibco), johon oli lisätty 2 mM L-glutamiinia, 0,12 mM L-seriiniä, 0,17 mM aspargiinia, 1,5 mM natrium-pyruvaattia, MEM:n välttämättömiä aminohappoja (0,625 %, Gibco), MEM:n ei-välttämättömiä aminohappoja (0,67 %, Gibco), MEM:n vitamiineja (0,6 %, Gibco), vasikan sikiöseerumia (10 %; Hyclone) ja penisilliiniä tai streptomysiiniä (vastaavasti 100 yksikköä/ml tai 100 µg/ml). Molempia solulinjoja inkuboitiin 37 °C:ssa inkubaattorissa, jossa oli suuri kosteus ja 5 % CO₂ tasapainossa ilman kanssa.

Logaritmisesti kasvavat solut kerättiin lievällä trypsiinikäsittelyllä ja 4000 solua lisättiin 96-syvennyksisen mikrotiitterilevyn (Costar) jokaiseen syvennykseen. Levyjä inkuboitiin yön yli 37 °C:ssa 5 %:ssa CO₂ antaen solujen kiinnittyä levyyn. Solut käsiteltiin sitten metallikompleksilla tai cisplatiinilla ja inkuboitiin 72 tuntia. Levyt käännettiin ylösalaisin ja ravisteltiin elatusaineen, lääkkeen ja irrallisten solujen poistamiseksi. Liuos, jossa oli formaliinia (10 %) fosfaatilla puskuroidussa suolaliuoksessa, lisättiin ja soluja kiinnitettiin 10 minuuttia. Kiinnite poistettiin, levyt kuivattiin ilmassa, värjättiin 0,0075 %:lla kristallivioletilla 15 minuuttia, pestiin kahdesti ja kuivattiin ilmassa. Väri liuotettiin 0,2 ml:lla 0,1 M:sta AcOH/EtOH (1:1) ja absorbanssi mitattiin käyttäen Dynatech MR600-mikrotiitterilevyn lukijaa. IC₅₀-arvot laskettiin absorptiotietojen lineaarisella regressioanalyysillä.

In vitro-sytotoksisuuden tulokset esitetään taulukossa I.

Taulukko I

Yhdiste	IC ₅₀ ^{a)} (µg/ml)	
	B ₁₆	HCT 116
TNO 345	4,0	19,6
TNO 357	27,7	13,1

a) Konsentraatio, joka estää solujen kasvun 50 %:lla

Vaikutus hiiren leukemioihin

Metallikompleksien antituumorivaikutus testattiin hiiren P388-leukemiaan. Valittujen yhdisteiden antituumoriaktiivisuus testattiin myös hiiren L1210-leukemiaan ja hiiren L1210-leukemian alalinjaan, joka on resistentti cisplatiinille (L1210:DDP). CDF₁-hiiriin, jotka painoivat 20 g, istutettiin intraperitoneaalisesti 10⁶ P388-leukemian, L1210-leukemian tai L1210:DDP-leukemian askiittisoluja riippuen käytetystä koejärjestelystä. Lääkkeen anto aloitettiin kasvainten istutusta seuraavana päivänä kaikissa koejärjestelyissä. Kompleksit annettiin erisuuruusina annoksina intraperitoneaalisena injektiona. Jokaisessa annostasossa käytettiin 4-6 hiiren ryhmiä ja hiiriä käsiteltiin kompleksilla vain ensimmäisenä päivänä. Jokaiseen kokeeseen kuului 10 hiiren kontrolliryhmä, jota käsiteltiin suolaliuoksella. Cisplatiinilla käsitelty ryhmä kuului jokaiseen kokeeseen positiivisena kontrollina. Hiiret punnittiin ennen käsittelyä ja uudelleen viidentenä tai kuudentena päivänä ja toksisuuden mittana käytettiin painon muutoksen keskiarvoa. Eläinten kuolleisuutta tarkkailtiin päivittäin ja kokeet lopetettiin 30 päivän jälkeen.

Antituumoriaktiivisuus määritettiin perustuen T/C-%:iin, joka on lääkkeellä käsitellyn ryhmän keskimääräisen elossapysymisajan suhde suolaliuoksella käsitellyn kontrolliryhmän keskimääräiseen elossapysymisaikaan kertaa 100. Suolaliuoksella käsiteltyjen hiirten keskimääräinen elossapysymisaika on tavallisesti 9 päivää, kun kysymyksessä on P388-leukemia ja 7 päivää, kun kysymyksessä on L1210- ja L1210/DDP-leukemia. Kompleksia pidetään aktiivisena, jos sen T/C-% on ≥ 125 .

Taulukoissa II ja IIa on esitetty ynteenvetoina arvioinnit yhdisteiden antituumorivaikutuksesta hiiren leukemioihin. Taulukoihin on merkitty kunkin yhdisteen saama suurin T/C-% ja tämän vaikutuksen aikaansaanut annos.

07.01.93 08.03.93

Taulukko II

Yhdiste	P 388	
	Maksimi T/C-%	annos ^{a)}
TNO 302	153	4
TNO 395	136	200
TNO 407	130	200

07.01.92 08.10.92

Taulukko I Ia

Yhdiste	L 1210		L 1210/DDP ^b	
	Maksimi T/C-%	annos ^{a)}	Maksimi T/C-%	annos ^{a)}
TNO 345	100	0,8	NT ^c	-

- a) Annos [mg/kg], annettu ip., 1. päivänä
- b) L 1210/DDP-analogin testi tehty samanaikaisesti L 1210-analogin testin kanssa
- c) NT = ei testattu

Vaikutus B16-melanoomaan

Metallikompleksien antituumorivaikutus arvioitiin lisäksi B16-melanoomaan. BDF₁-hiiriin, 10 ryhmässä, istutettiin intraperitoneaalisesti 0,5 ml 10-%:sta (w:v) B16-melanoomahomogenaattia. Intraperitoneaalinen käsittely metallikomplekseilla aloitettiin päivä istutuksen jälkeen ja sitä jatkettiin päivittäin yhteensä yhdeksän päivää. Jokaisesta tutkittavasta yhdisteestä testattiin 4-5 annosta. Suolaliuoksella käsitelty kontrolliryhmä ja cisplatiinilla käsitelty 1 ryhmä kuuluivat jokaiseen kokeeseen. Hiirten eloonjäämistä tarkkailtiin päivittäin ja kokeet lopetettiin 60 päivän jälkeen. Suolaliuoksella käsiteltyjen hiirten keskimääräinen elossapysymisaika oli 20-26 päivää. Lääkkeellä käsiteltyjen hiirten keskimääräisen elossapysymisajan suhdetta kontrollien keskimääräiseen elossapysymisaikaan (T/C-%) käytettiin antituumorivaikutuksen mittana. Kompleksia pidetään aktiivisena, jos sen T/C-% on $\geq$ 125.

Saadut koetulokset ovat yhteenvetona taulukossa III, johon on merkitty kompleksin saama T/C-% ja tämän vaikutuksen aikaansaanut annos.

010133 001000

Taulukko III

Yhdiste	B 16	
	Maksimi T/C-%	annos ^{a)}
TNO 302	150/126 ^{b)}	3,2

- a) Annos [mg/kg/injekt.], annettu ip., joka päivä päivinä 1. - 9.
- b) Poikkiviivoilla erotetut numerot tarkoittavat arvoja, jotka on saatu erillisissä kokeissa

Lääkkeen valmistaminen

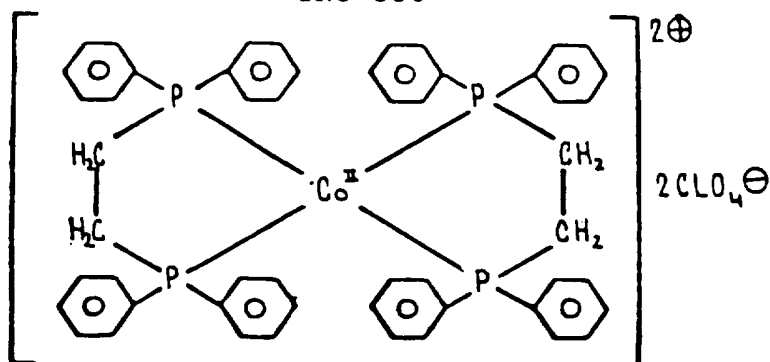
In vitro-sytotoksisuustutkimuksia varten yhdisteet liuotettiin tai suspensioitiin, niiden liukoisuudesta riippuen, 0,9-%:iseen NaCl-liuokseen. Joskus käytettiin 5-% :ista glukoosin vesiliuosta tai 0,9-%:ista NaCl-liuosta, jossa oli 10 % DMSO. In vivo-käsittelyä varten yhdisteet valmistettiin liuottamalla tai suspensioimalla ne veteen lisäten erittäin pieniä määriä Tween 80.

Seuraavat esimerkit valaisevat yhdisteiden kemiallista valmistamista. Kaikki reaktiot toteutetaan kuivan typen atmosfäärissä. 1,2-bis(difenyylifosfino)etaanille annetaan lyhenne "diphos", 1-difenyylifosfino-2-difenyyliarsinoetaanille lyhenne "arphos" ja cis-1,2-bis(difenyylifosfino)etyleenille "dppen".

Viite-esimerkki 1

Bis[1,2-bis(difenyylifosfino)etaani]koboltti(II)-diperkloraatti (yhdiste TNO 358)

TNO 358



Liuos, jossa oli koboltti(II)perkloraattiheksahydraattia (1,5 g, 4,1 mmol) 40 ml:ssa asetonia lisättiin tiipottain 15 minuutin aikana, samalla sekoittaen, suspensioon, jossa oli diphos:ta (4,1 g, 10,3 mmol) 80 ml:ssa asetonia. Tuloksena ollutta keltaista suspensiota sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten reaktiotuote suodatettiin erilleen, pestiin asetonilla ja kuivattiin vakuumissa 100 °C:ssa.

Saanto: 4,25 g keltaista, kiinteää ainetta (98,4 paino-%)

Sulamispiste: 235 - 240 °C.

Analyysi (paino-%):

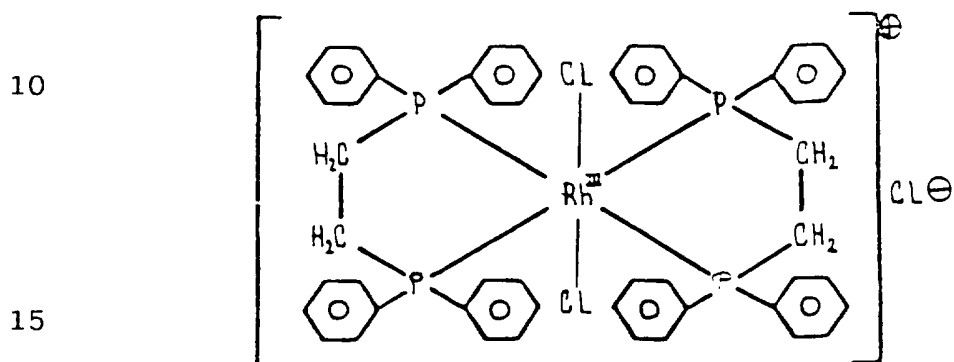
Laskettu: C, 59,21; H, 4,56; Cl, 6,73

Löydetty: C, 59,31; H, 4,67; Cl, 6,56

5 Viite-esimerkki 2

Bis[1,2-bis(difenyyylifosfino)etaani]dikloorirodium(III)kloridi, (yhdiste TNO 363)

TNO 363



Diphos:ia (3,01 g, 7,5756 mmol) lisättiin 15 minuutin aikana useampana eränä, samalla sekoittaen, kiehuvaan seokseen, jossa oli rodium(III)kloriditrihydraattia (0,8 g, 3,0388 mmol) 65 ml:ssa etanolia. Saatua ruskeaa suspensiota sekoitettiin sitten kiehumislämpötilassa 3 tuntia. Melkein kirkas liuos käsiteltiin sitten aktiivihieilellä ja suodatettiin kuumana; suodoksen tilavuus konsentroitiin 15 ml:ksi ja hitaasta eetterin lisäämisestä ja sitä seuranneesta jäädyttämisestä +3 °C:seen oli seurauksena reaktiotuote. Se suodatettiin erilleen, pestiin eetterillä ja kuivattiin vakuuissa.

Saanto: 1,37 g keltaista, kiinteää ainetta (44,9 paino-%)

Sulamispiste: 265 - 270 °C

30 Analyysi (paino-%):

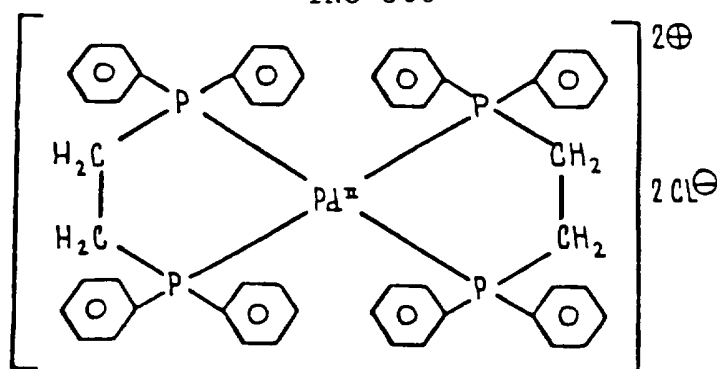
Laskettu (+3 EtOH): C, 60,88; H, 5,77; Cl, 9,30; O, 4,20

Löydetty: C, 60,64; H, 5,68; Cl, 9,06; O, 3,68

35 Viite-esimerkki 3, esimerkissä 5 käytetty lähtöaine

Bis[1,2-bis(diphenyyylifosfino)etaani]palladium(II)-dikloori (yhdiste TNO 306)

TNO 306



Suspensiota, jossa oli bis(asetonitriili)diklooripalladium(II):ta (1,17 g, 4,51 mmol) ja diphos:ia (1,83 g, 4,6 mmol) 25 ml:ssa bentseeniä, sekoitettiin kiehumislämpötilassa 3 tuntia. Sen jälkeen, kun suspensio oli jäähdytetty, se haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidi/eetteristä. Sitten se liuotettiin dimetyyliformamidiin 80 °C:ssa ja diphos:ia (1,63 g, 4,095 mmol) lisättiin. 1 tunnin huoneenlämmössä sekoittamisen jälkeen lisättiin eetteriä, saostuma suodatettiin erilleen, pestiin eetterillä ja kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidista.

Saanto: 2,06 g valkoista, kiinteää ainetta (47 paino-%)
Sulamispiste: 283 - 300 °C

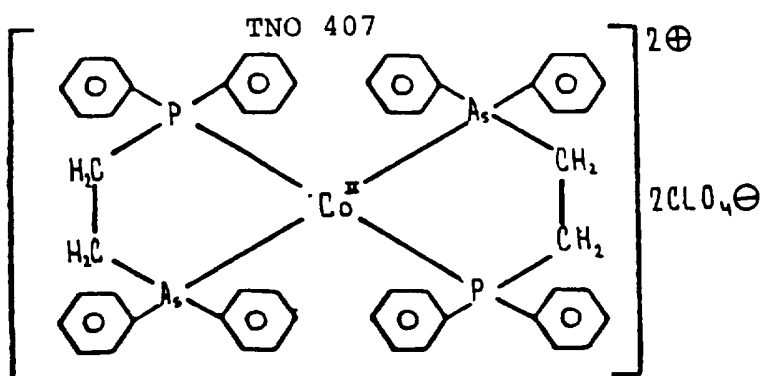
Analyysi (paino-%):

Laskettu: C, 64,06; H, 4,96; Cl, 7,27

Löydetty: C, 63,7; H, 5,0 ; Cl, 6,91

Esimerkki 1

Bis[1-difenyyylifosfino-2-difenyyliarsinoetaani]koboltti(II)diperkloraatti (yhdiste TNO 407)



Mainittu yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 mainittu reaktiotuote, koboltti(II)-perkloraattiheksahydraatista (0,732 g, 2 mmol) ja arphos:ista (1,77 g, 4 mmol).

5 Saanto: 0,53 g keltaista, kiinteää ainetta (23,2 paino-%)
Sulamispiste $\pm$ 225 °C (räjähtää)

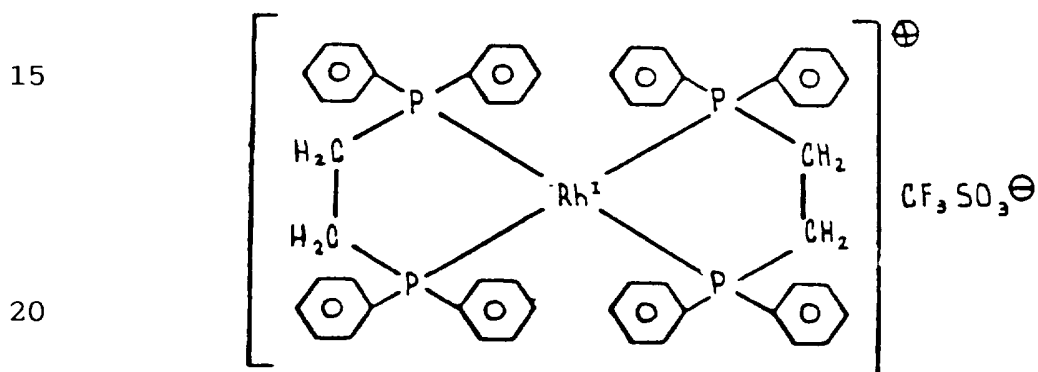
Analyysi (paino-%)

Laskettu: (+ 0,5 H₂O): C, 54,23; H, 4,29; Cl, 6,16

Löydetty: C, 54,19; H, 4,26; Cl, 6,13

10 Esimerkki 2

Bis[1,2(difenyyylifosfino)etaani]rodium(I)triflaatti (yhdiste TNO 302)
TNO 302



Suspensioon, jossa oli (cis,cis-1,5-syklo-oktadieeni)kloorirodium(I)dimeeriä (0,9856 g, 2 mmol) 10 ml:ssa asetonia lisättiin 10 minuutin aikana tipoittain, samalla sekoittaen, liuos, jossa oli hopea(I)triflaattia (1,02 g, 3,97 mmol) 15 ml:ssa asetonia. Sen jälkeen, kun seosta oli sekoitettu pimeässä 2 tuntia, muodostunut hopea(I)kloridi suodatettiin erilleen ja pestiin asetonilla. Sitten suodokseen lisättiin diphos:ia (3,58 g, 9 mmol) 15 ml:ssa asetonia ja 1 tunnin huoneenlämmössä sekoittamisen jälkeen seos konsentroitiin tilavuudeltaan 15 ml:ksi. 60 ml eetteriä lisättiin tipoittain ja saatua suspensiota säilytettiin yön yli +3 °C:ssa. Reaktiotuote suodatettiin erilleen, pestiin eetterillä ja kuivattiin vakuuissa.

Saanto: 3,96 g keltaista, kiinteää ainetta (95 paino-%)

Sulamispiste: 225 - 230 °C.

Analyysi (paino-%):

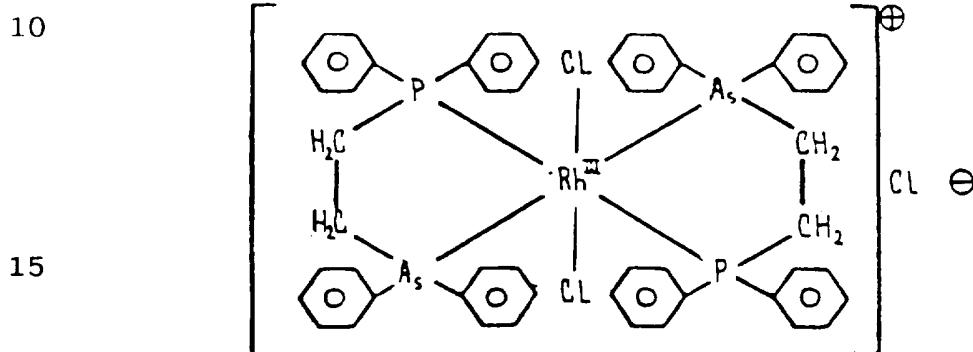
Laskettu: C, 60,69; H 4,58; S, 3,06; F, 5,44; P, 11,83

5 Löydetty: C, 60,69; H 4,73; S, 2,93; F, 5,31; P, 10,99

Esimerkki 3

Bis[1-difenyylifosfino-2-difenyyliaarsinoetaani]di-
kloorirodium(III)kloridi (yhdiste TNO 389)

TNO 389



Yllämainittu reaktiotuote valmistettiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 2 mainittu reaktiotuote arphos:ista (3,32 g, 7,5 mmol) ja rodium(III)kloriditrihydraatista (0,79 g, 3,0 mmol), paitsi että tarvittiin 15 tunnin sekoittaminen kiehumislämpötilassa.

Saanto: 2,7 g keltaista, kiinteää ainetta (82,3 paino-%)

Sulamispiste: 265 - 270 °C (hajoaa)

25 Analyysi (paino-%):

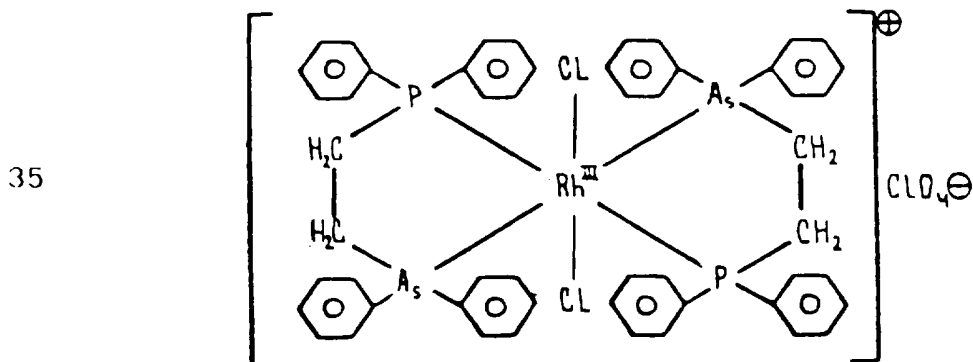
Laskettu (+ 1,5 H₂O): C, 55,71; H, 4,59; Cl, 9,49

Löydetty: C, 55,67; H, 4,54; Cl, 9,04

Esimerkki 4

30 Bis[1-difenyylifosfino-2-difenyyliaarsinoetaani]di-
kloorirodium(III)kloridi (yhdiste TNO 395)

TNO 395



Natriumperkloraattihydraattia (0,7 g, 5 mmol) lisättiin 5 ml:ssa vettä tipoittain 10 minuutin aikana, samalla sekoittaen, kiehuvaan liuokseen, jossa oli esimerkiksi 3 mainittua reaktiotuotetta (1,0 g, 0,914 mmol) 100 ml:ssa etanolia. Saatua suspensiota pidettiin yön yli +5° C:ssa; sitten reaktiotuote suodatettiin erilleen, pestiin huolellisesti vedellä, sitten etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 0,72 g tummankeltaista, kiinteää ainetta (67,9 paino-%)

Sulamispiste: > 310 °C (hajoaa)

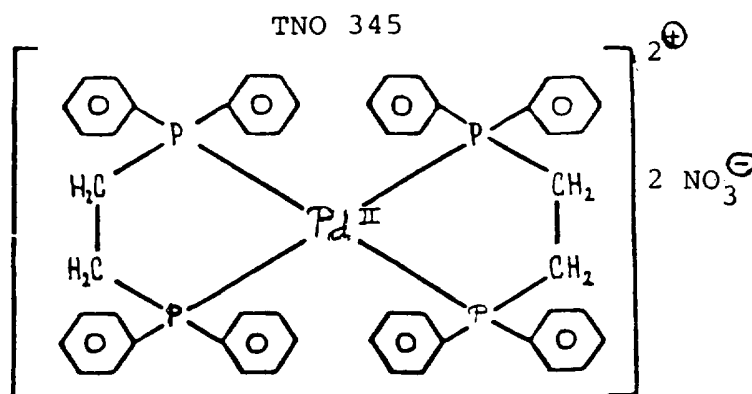
Analyysi (paino-%):

Laskettu (+ 1 H₂O): C, 53,11; H, 4,29; Cl, 9,04; O, 6,80

Löydetty: C, 52,90; H, 4,42; Cl, 8,57; O, 6,42

Esimerkki 5

Bis[1,2-bis(difenyyylifosfino)etaani]palladium(II)-dinitraatti (yhdiste TNO 345)



Liuos, jossa oli kaliumnitraattia (1,26 g, 2,59 mmol) 5 ml:ssa vettä lisättiin tipoittain noin 2 minuutissa, samalla sekoittaen, liuokseen, jossa oli viite-esimerkissä 3 mainittua reaktiotuotetta (1,2 g, 1,23 mmol) 50 ml:ssa lämmintä vettä. Saatua suspensiota sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten reaktiotuote suodatettiin erilleen, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumissa 100 °C:ssa.

Saanto: 0,75 g valkoista kiinteää ainetta (59,5 paino-%)

Sulamispiste: 270 - 280 °C (hajoaa)

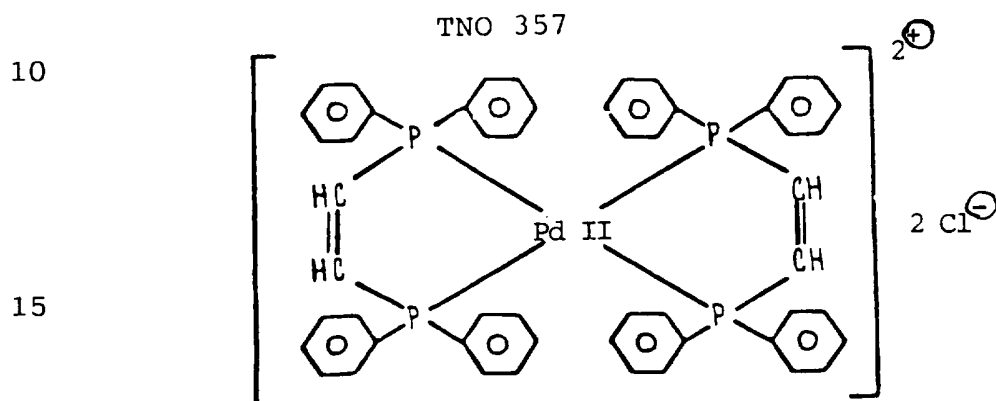
Analyysi (paino-%):

Laskettu: C, 60,80; H, 4,68; N, 2,73; O, 9,35

5 Löydetty: C, 60,56; H, 4,57; N, 2,47; O, 9,11

Esimerkki 6

Bis[cis-1,2-bis(difenyylifosfino)etyleenin]/palladium(II)dikloridi (yhdiste TNO 357)



Dppen:iä (1,584 g, 4 mmol) ja palladium(II)kloridia keitettiin 50 ml:ssa etanolia palautusjäähdytyslämpötilassa 0,5 tuntia. Saatu melkein kirkas liuos suodatettiin ja suodoksen tilavuus konsentroitiin 15 ml:ksi. Tätä liuosta pidettiin yön yli -20 °C:ssa ja kiteytynyt reaktiotuote suodatettiin erilleen, pestiin etanolilla ja eetterillä ja kuivatettiin vakuuissa 90 °C:ssa.

25 Saanto: 0,65 g kermanväristä, kiinteää ainetta (33,7 paino-%)

Sulamispiste: > 320 °C (hajoaa)

Analyysi (paino-%):

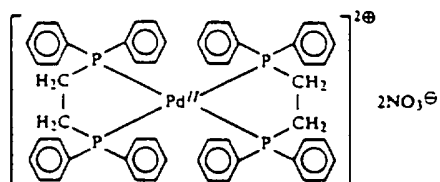
Laskettu (+2 H₂O): C, 62,07; H, 4,78; Cl, 7,05

30 Löydetty: C, 62,43; H, 4,73; Cl, 7,05

Patenttivaatimus

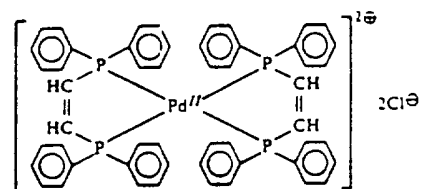
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen kompleksis-
siyhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

5



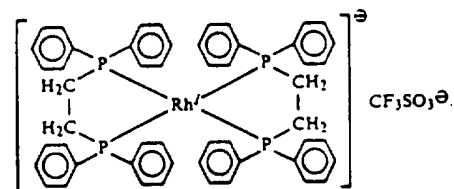
(TNO 345) ,

10



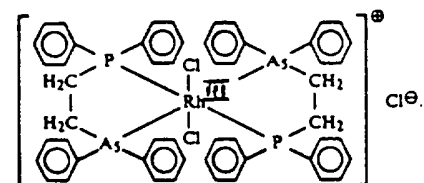
(TNO 357) ,

15



(TNO 302) ,

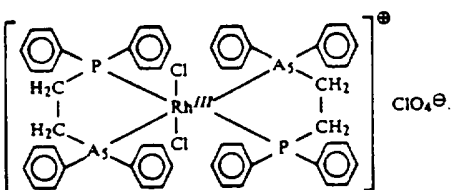
20



(TNO 389) ,

25

30

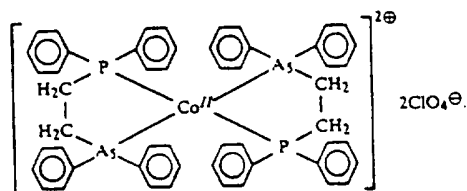


(TNO 395) ,

35

tai

5



(TNO 407) ,

t u n n e t t u siitä, että

10 (a) kaavan (TNO 345) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi vastaavan bis[1,2-bis-(difenyylifosfino)etaani]palladium(II)kloridin annetaan reagoida kaliumnitraatin kanssa,

15 (b) kaavan (TNO 357) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi cis-1,2-bis(difenyylifosfino)etyleenin annetaan reagoida palladium(II)kloridin kanssa,

20 (c) kaavan (TNO 302) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi (cis,cis-1,5-syklo-oktadieeni)kloorirodium(I)dimeerin annetaan reagoida hopeatriflaatin kanssa, muodostunut hopeakloridi poistetaan ja reaktiotuotteen annetaan reagoida 1,2-bis-(difenyylifosfino)etaanin kanssa,

(d) kaavan (TNO 389) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi 1-difenyylifosfino-2-difenyyliarsinoetaanin annetaan reagoida rodium(III)kloridin kanssa,

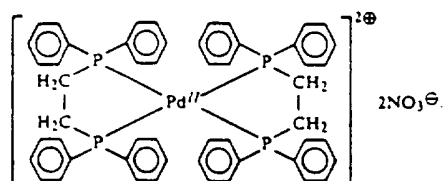
25 (e) kaavan (TNO 395) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi kohdan (d) yhdisteen, bis[1-difenyylifosfino-2-difenyyliarsinoetaani]dikloorirodium(III)kloridin annetaan reagoida perkloraattiyhdisteen kanssa, ja

30 (f) kaavan (TNO 407) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi 1-difenyylifosfino-2-difenyyliarsinoetaanin annetaan reagoida koboltti(II)perkloraattiyhdisteen kanssa.

Patentkrav

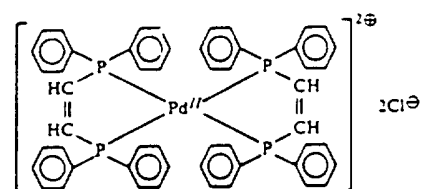
Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar komplexförening med formeln

5



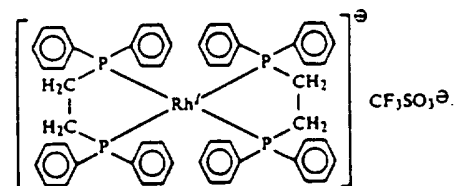
(TNO 345) ,

10



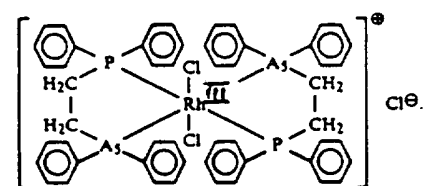
(TNO 357) ,

15



(TNO 302) ,

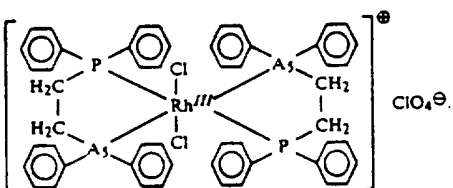
20



(TNO 389) ,

25

30

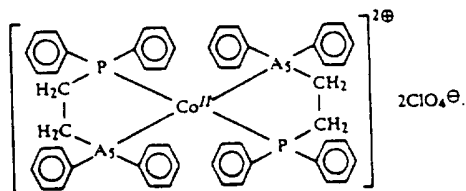


(TNO 395) ,

35

eller

5



(TNO 407) ,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

10 (a) för framställning av föreningen med formeln (TNO 345) bringas motsvarande bis[1,2-bis-(difenylfosfino)etan]palladium(II)klorid att reagera med kaliumnitrat,

(b) för framställning av föreningen med formeln (TNO 357) bringas cis-1,2-bis(difenylfosfino)etylen att reagera med palladium(II)klorid,

15 (c) för framställning av föreningen med formeln (TNO 302) bringas en (cis,cis-1,5-cyklooktadien)klorrodium(I)dimer att reagera med silvertriflat, den bildade silverkloriden avlägsnas och reaktionsprodukten bringas att reagera med 1,2-bis-(difenylfosfino)etan,

20 (d) för framställning av föreningen med formeln (TNO 389) bringas 1-difenylfosfino-2-difenylarsinoetan att reagera med rodium(III)klorid,

25 (e) för framställning av föreningen med formeln (TNO 395) bringas föreningen enligt punkt (d), bis-[1-difenylfosfino-2-difenylarsinoetan]diklorrodium(III)klorid att reagera med en perkloratförening, och

(f) för framställning av föreningen med formeln (TNO 407) bringas 1-difenylfosfino-2-difenylarsinoetan att reagera med en kobolt(II)perkloratförening.