



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235310

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 F 15/00
A 61 K 31/555

(22) Přihlášeno 05 07 79
(21) (PV 1229-83)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 06 07 78
(7807334) Nizozemsko

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 01 87

(72) Autor vynálezu

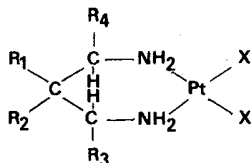
BERG JAN, NIEUWEGEIN, BULTEN ERIC JAN, BILTHOVEN,
VERBEEK FRANCOIS, HERMELEN (Nizozemsko)

(73) Majitel patentu

NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE VOOR
TOEGEPAST- NATUURWETENSCHAPPELIJK ONDREZOEK, HAAG (Nizozemsko)

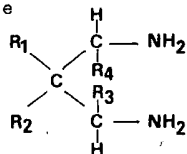
(54) Způsob výroby komplexního 2,2-disubstituovaného 1,3-alkandiaminu
platnatého

Způsob výroby komplexního 2,2-disubsti-
tuovaného 1,3-alkandiaminu platnatého obec-
ného vzorce I



ve kterém obecné substituenty mají význam
objasněný v popise,

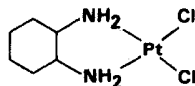
podle vynálezu je založen na tom, že se
roztok chloroplatnatanu draselného vzorce
 K_2PtCl_4 přidá k hydrochloridu sloučeniny
obecného vzorce



kde R_1 až R_4 mají výše uvedený význam,
směs se vaří, načež se k ní přidá roztok
hydroxidu sodného ve vodě až se dosáhne pH
roztoku 6 a skupina X se popřípadě přemění
v jiný anion.

Vynález se týká způsobu výroby nových diaminoplatnatých komplexů, které jsou vhodné pro léčení rakoviny, jako jsou zhoubné otoky a zhoubné nádory. Vynález pojednává rovněž o léčivech tvořených ze použití uvedených komplexních sloučenin.

Diaminoplatnaté komplexy jsou známy z článku, který publikovali A. P. Zipp a S. G. Zipp v J. Chem. Ed., 54/12(1977), str. 739, a kde popisují použití cis-dichloro-diaminu platnatého k léčení rakoviny. V článku se uvádí, že sloučeniny platiny mají široké spektrum jako prostředky proti zhoubným nádorům, ale jejich závažná nevýhoda je v tom, že jsou toxické pro ledviny. Jako metoda, kterou se zabráňuje toxickému účinku na ledviny, byla navržena kombinace cis-dichloro-diaminu platnatého s jinou látkou nebo použitím velkého množství tekutin nebo jiné postupy, které způsobují příslušný průtok ledvinami. Kromě toho se v publikaci uvádí řada jiných amino-platnatých komplexů, mimo jiné sloučenina obecného vzorce V



(V)

Wadley Medical Bulletin, sv. 7, č. 1, str. 114 až 134 uvádí velký počet diaminoplatnatých komplexů a mezi nimi cis-dichloro-diamin-platnatý pro léčení rakoviny. Také zde se uvádí největší nevýhoda těchto látek jejich toxicita pro ledviny.

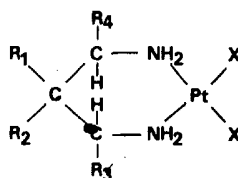
V chem. and Eng. News z 6. června 1977 je na stránce 29 a 30 také popsán cis-dichloro-diamin platnatý a jeho použití pro léčení rakoviny. Jako jeho největší nevýhoda je uvedena jeho toxicita pro ledviny.

Z článku v Cancer Chemotherapy Reports, část 1, sv. 59, č. 3, str. 629 až 641 z května a června 1965, že pro ledviny je toxický také cis-dichloro-diamin platnatý. Protože tato sloučenina je toxická pro ledviny a má nízký terapeutický index, hledají se další platnaté komplexy, které jsou vhodné pro léčení rakoviny. K tomuto účelu se testovaly kombinace cis-dichloro-diaminu platnatého a jiných chemoterapeutik a obdobně se zkoušely nové komplexy platiny, ale bylo zjištěno, že jsou příliš toxické. Například bylo nalezeno, že cis-dichloro-biscyklopentalemin platnatý je málo toxický pro ledviny, ale vykazuje toxicitu pro slezinu. Kromě toho je zmíněno, že se tak zvaná "platimová modř", směs různých množství 5 nebo více neodělitelných sloučenin, může používat k léčení rakoviny.

Z nizozemských publikovaných patentových přihlášek č. 7304880, 7304881, 7304882 a 7703332 je znám velký počet diaminoplatnatých komplexů, mezi nimi sloučenina shora uvedeného vzorce V. Ve všech sloučeninách obsahujících jádro jsou dusíkové atomy přímo vázány k tomuto jádru. Sloučeniny z prvních tří zmíněných přihlášek se porovnávaly s cis-dichloro-diaminem platnatým a bylo objeveno, že mají lepší účinky. V žádné z těchto přihlášek se neuvádí nic o toxicitě pro ledviny.

Nyní byly objeveny nové diaminoplatnaté komplexy, které jsou zvláště vhodné pro léčení rakoviny a mají malou nebo vůbec žádnou toxicitu pro ledviny.

Diaminoplatnaté komplexy podle vynálezu mají obecný vzorec I

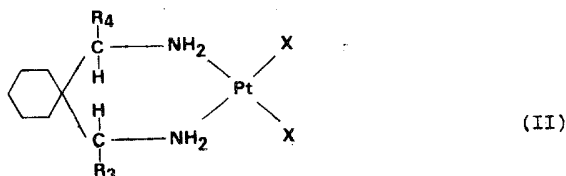


(I)

ve kterém

- R_1 a R_2 značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v kruhu, arylovou nebo aralkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo R_1 a R_2 tvoří dohromady cykloalkylovou skupinu mající v kruhu 3 až 7 atomů uhlíku,
- R_3 a R_4 značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, arylovou nebo aralkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a
- X znamená aniontovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující chlorid, bromid, jodid, síran, dusičnan, ftalát, acetát, oxalát, melonát, substituovaný melonát, karboxylát, substituovaný karboxylát a isocitrát.

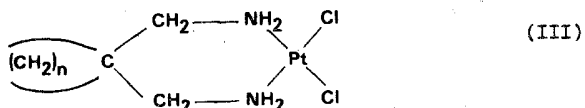
Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce II



kde

R_3 , R_4 a X mají shora uvedený význam.

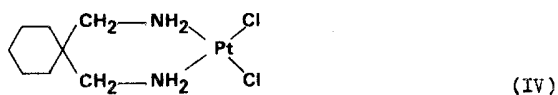
Účelně se používá cis-dichloro-1,1-di(aminometyl)cykloalken platnatý obecného vzorce III



kde

n znamená 2 až 7, s výhodou 3 až 5.

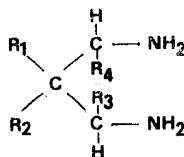
Zvláště účelně se používá cis-dichloro-1,1-di(aminometyl)cyklohexen platnatý vzorce IV



V obecných vzorcích I a II má aniontová skupina X shora uvedený význam s výhodou znamená chlorid, bromid nebo jodid, sulfátový zbytek nebo popřípadě substituovaný karboxylátový zbytek, jako oxalátovou nebo melonátovou skupinu, která je popřípadě substituována.

Předmětem vynálezu je způsob výroby shora uvedených sloučenin, který se provádí o sobě známým postupem.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu je založen na tom, že se roztok chloroplatnatanu draselného vzorce K_2PtCl_4 přidá k hydrochloridu sloučeniny obecného vzorce



kde

R_1 až R_4 mají výše uvedený význam,

směs se vaří, načež se k ní přidá roztok hydroxidu sodného ve vodě až se dosáhne pH roztoku 6 a v získané sloučenině se skupina X popřípadě přemění v jiný anion působením vodného roztoku sloučeniny obecného vzorce X, v němž X má požadovaný shora uvedený význam.

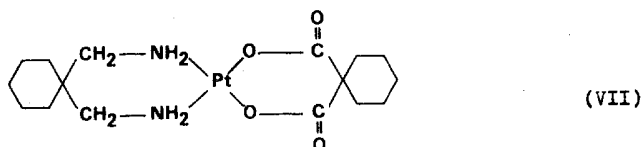
Rozsáhlý výzkum prováděný Národním institutem pro rakovinu (National Cancer Institute), Bethesda (USA) a Evropskou organizací pro výzkum a ošetřování rakoviny, Brusel (Belgie) ukázal, že sloučeniny podle vynálezu mají vysoký terapeutický účinek proti rakovině. V protikladu k platnatým komplexům, které jsou doposud známé a používané pro boj proti rakovině, jako cis-dichloro-diaminu platnatému (PDD) bylo také nazeleno, že sloučeniny vyrobitelné způsobem podle vynálezu mají malý toxický účinek na ledviny nebo dokonce na ledviny vůbec nepůsobí.

Jak se ukázalo na hodnotách terapeutického účinku uvedených v tabulce A dále, nové sloučeniny mají zajímavý účinek proti velkému počtu rozdílných typů zhoubných nádorů, jako je P 388 lymfocytická leukémie, L 1210 lymfoidní leukémie, ependyoblastom a B 16 melanokarcinom. Terapeutický účinek nových sloučenin je vyšší než jaký má cis-dichloro-diamin platnatý, který se používá jako experimentální klinické chemoterapeutikum.

Velmi závažnou nevýhodou pro praktické používání cis-dichloro-diaminu platnatého, stejně jako všech jiných platnatých komplexů s účinkem proti rakovině, které byly odposud známé je, jak již bylo uvedeno svrchu, vysoká toxicita těchto sloučenin. Nejnebezpečnější je toxicita pro ledviny, která vlastně omezuje dávky, které se mohou aplikovat v praxi.

Vzdor značnému výzkumu v této oblasti se nepodařilo dosud vyvinout sloučeniny, které by byly z hlediska účinku proti rakovině srovnatelné s cis-dichloro-diaminem platnatým, ale které by měly významně nižší toxicitu pro ledviny.

S překvapením bylo zjištěno, že sloučeniny vyrobitelné způsobem podle vynálezu nemají žádné vedlejší účinky na ledviny. To lze stanovit pomocí histologického vyšetření krys, které obdržely toxické dávky sloučeniny svrchu uvedeného vzorce IV, sloučeniny vzorce VII



a příbuzných sloučenin tohoto typu, zatímco při podobných zkouškách s cis-dichloro-diaminem platnatým se zjistilo závažné poškození ledviny.

Ani jeden z nových komplexů nemá škdlivý účinek na činnost ledvin. Jak je obecně uznáváno, významná metoda pro stanovení toxicity pro ledviny spočívá ve stanovení procentuálního obsahu močninového dusíku v krvi (BUN = blood urea nitrogen), tedy určení neproteinového dusíku (NPN).

Jak je zřejmé z tabulky B, sloučeniny podle vynálezu nemají žádný účinek na obsah močovinového dusíku v krvi. Jak při dávce odpovídající množství LD₁₀, tak dávce odpovídající množství LD₅₀ je obsah močovinového dusíku v krvi identický s kontrolní hodnotou. Cis-dichloro-diamin platný naopak při dávce LD₁₀ po uvedeném čase způsobuje vzestup obsahu močovinového dusíku na čtyřnásobek, přičemž toto zvýšení není menší než faktor 11 při dávce LD₅₀.

T a b u l k a A

Protirekovinový účinek na myši ^{a)}

Sloučenina	Typ myši ^{b)}	Zhoubný nádor ^{c)}	Dávka na injekci (mg/kg)	T/C ^{d)} (%)
vzorce IV	06	PS	6,25	201
			3,12	181
			1,56	153
vzorce IV	06	LE	12,5	243
			6,25	180
			3,12	145
vzorce IV	03	EM	6,00	126
vzorce IV	02	B1	6,00	208
			3,00	208
			1,50	190
PDD	02	B1	2,0	197
vzorce VII	08	PS	25,0	226
			12,5	177
			6,25	162
vzorce VII	06	LE	80,0	138
vzorce VII	03	EM	12,5	163
			6,25	130
vzorce VIII ^{e)}	06	LE	12,5	289
vzorce IX ^{e)}	06	LE	12,5	323
vzorce XI ^{e)}	06	LE	12,5	274
vzorce X ^{e)}	06	LE	12,5	148

a) podrobnější údaje týkající se zkušební metody a jejího výsledku jsou uvedeny v instrukci 14, "Screening data summary interpretation and outline of current screen", Drug Evaluation Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20014, USA, 1977.

b) 02 = označení myši B₆ D₂ (BDF),
 03 = označení myši C 57 BL/6,
 06 = označení myši CD₂F₁ (CDF₁).

- c) PS = P 388 lymfocytická leukémie,
LE = L 1210 lymfocidní leukémie,
EM = ependymoblastom,
B₁ = B₁₆ melenokarcinom.
- d) Doba použití ošetřené myši (T) ve vztahu k neošetřené myši (C). Terapeutický účinek je významný, pokud poměr T/C je větší nebo rovný 125.
- e) Vzorce sloučenin jsou uvedeny v příkladové části.

T a b u l k a B

Procentuální obsah močovinnového dusíku v krvi po ošetření platnatými komplexy (u krys).

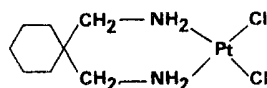
Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Počet dní po injekci	Procentuální obsah močovinnového dusíku v krvi
vzorce IV	8 (LD ₁₀)	0	10
		2	10
		4	15
vzorce IV	15 (LD ₅₀)	0	10
		2	15
		4	17
kontrolní pokus	-	0	10
		2	9
		4	11
PDD	3 (LD ₁₀)	0	10
		2	13
		4	52
	7,6 (LD ₅₀)	0	10
		2	78
		4	148

Příprava sloučenin uvedených svrchu, tedy sloučenin z tabulky A a B je objasněna v následujících příkladech.

Následující příklady ilustrují vynález, aniž by jej jakkoli omezovaly.

P ř í k l a d 1

Cis-dichloro-1,1-di(aminometyl)cyklobuten platnatý vzorce XII



(XII)

2,8 g 1,1-di(aminometyl)cyklobutenu, 2 g kyseliny chlorovodíkové a 6,2 g chloroplatnanu draselného vzorce K_2PtCl_4 se rozpustí v 50 ml vody, zahřeje na teplotu 95 až 100 °C a k tomuto roztoku se přikapává 1,2 g hydroxidu sodného v 25 ml vody a to takovou rychlostí, aby se udrželo přibližně pH 6.

Vzniklá sraženina se odseje, promyje vodou a suší. Produkt se vyjme 250 až 300 ml kapalného aminosou a filtruje. Po odpaření aminiaku se produkt promyje 2 N kyselinou chlorovodíkovou a potom vodou a suší. Výtěžek je 3,7 g, to je asi 65 % teorie.

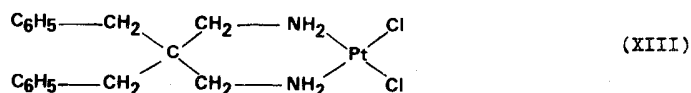
Analýza (v % hmotnostních):

vypočteno: 18,96 % C, 3,71 % H, 7,37 % N, 51,31 % Pt, 18,65 % Cl;
nalezeno: 18,95 % C, 3,67 % H, 7,37 % N, 51,02 % Pt, 18,47 % Cl.

Obdobně jako v příkladu 1 se vyrobí dále uvedené sloučeniny.

Příklad 2

Cis-dichloro-2,2-dibenzyl-1,3-propyndiemin platnatý vzorce XIII



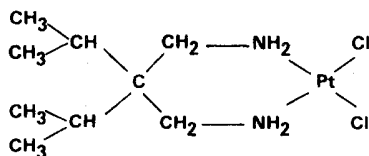
Výtěžek: 45 %.

Analýza:

vypočteno: 39,24 % C, 4,26 % H, 5,38 % N;
nalezeno: 39,81 % C, 4,38 % H, 5,73 % N.

Příklad 3

cis-dichloro-2,2-diisopropyl-1,3-propendiemin platnatý vzorce XIV



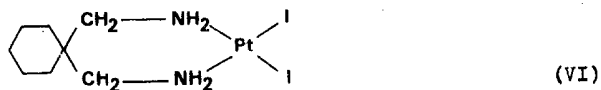
Postupuje se jako v příkladu 1.

Analýza (v % hmotnostních):

vypočteno: 25,48 % C, 5,23 % H, 6,60 %;
nalezeno: 26,31 % C, 5,39 % H, 6,90 %.

P ř í k l a d 4

cis-dijodo-1,1-di(aminometyl)cyklohexan platnatý vzorce VI



K roztoku 16 g chlorplatnatenu draselného vzorce K_2PtCl_4 ve 160 ml vody se přidá roztok 26,4 g jodidu draselného vzorce KI ve 20 ml vody a směs se zahřívá 5 minut na vodné lázni.

Potom se přidá 6,4 g 1,1-di(aminometyl)cyklohexanu a po pětiminutovém míchání se sraženina odsaje a třikrát promyje horkou vodou, dvakrát chladným etylelalkoholem a dvakrát éterem. Výtěžek je 22,1 g. Analogicky se vyrobí tyto sloučeniny:

P ř í k l a d 5

cis-dichloro-1,1-di(aminometyl)cyklohexan platnatý vzorce IV uvedeného svrchu

Analýza:

vypočteno: 23,53 % C, 4,45 % H, 6,87 % N, 47,80 % Pt;
nalezeno: 23,32 % C, 4,46 % H, 6,86 % N, 47,63 % Pt.

P ř í k l a d 6

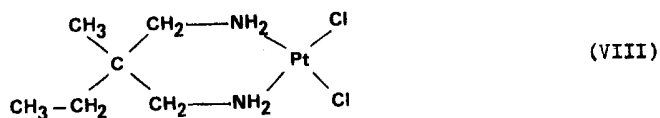
cis-cyklopentametylenmalonáto-1,1-di(aminometyl)cyklohexan platnatý vzorce VII uvedeného svrchu

Analýza:

vypočteno: 37,86 % C, 5,56 % H, 5,52 % N, 38,46 % Pt;
nalezeno: 37,50 % C, 5,50 % H, 5,60 % N, 38,19 % Pt.

P ř í k l a d 7

cis-dichloro-(2-metyl-2-etyl)-1,3-propandiamin platnatý vzorce VIII

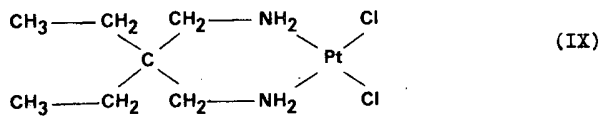


Analýza:

vypočteno: 18,86 % C, 4,22 % H, 7,33 % N, 51,04 % Pt, 18,55 % Cl
nalezeno: 18,73 % C, 4,14 % H, 7,26 % N, 51,33 % Pt, 18,69 % Cl.

P ř í k l a d 8

cis-dichloro-2,2-dietyl-1,3-propandiamin platnatý vzorec IX

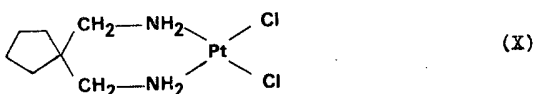


Analýza:

vypočteno: 21,22 % C, 4,58 % H, 7,07 % N, 49,24 % Pt, 17,89 % Cl;
nalezeno: 21,04 % C, 4,50 % H, 7,02 % N, 49,43 % Pt, 17,83 % Cl.

P ř í k l a d 9

cis-dichloro-1,1-di(aminometyl)cyklopentan platnatý vzorec X

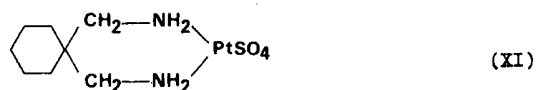


Analýza:

vypočteno: 21,33 % C, 4,09 % H, 7,11 % N, 49,49 % Pt, 17,98 % Cl;
nalezeno: 21,36 % C, 4,10 % H, 7,14 % N, 49,27 % Pt, 17,91 % Cl.

P ř í k l a d 10

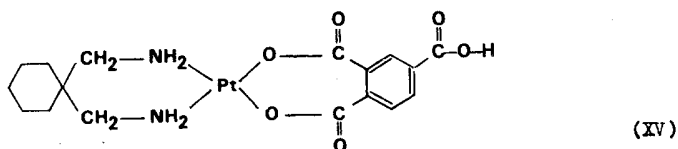
cis-1,1-di(aminometyl)cyklohexansulfát platnatý vzorec XI



Analýza:

vypočteno: 22,17 % C, 4,19 % H, 6,46 % N;
nalezeno: 22,02 % C, 4,62 % H, 6,31 % N.

P ř í k l a d 11

cis-4-karboxyftaláto-1,1-di(aminometyl)cyklohexan platnatý vzorec XV

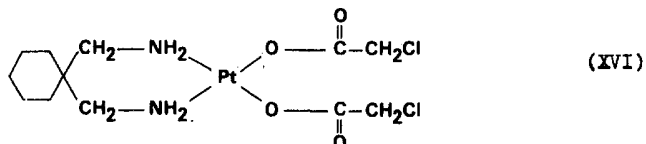
Analýza:

vypočteno: 36,24 % C, 4,29 % H, 4,97 % N;

nalezeno: 36,42 % C, 4,13 % H, 4,77 % N.

P ř í k l a d 12

cis-1,1-di(aminometyl)cyklohexan-bis-chloracetát platnatý vzorce XVI



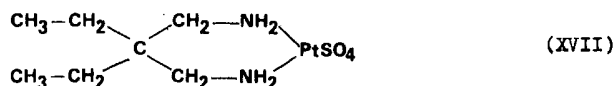
Analýza:

vypočteno: 27,49 % C, 4,23 % H, 5,34 % N;

nalezeno: 27,43 % C, 4,21 % H, 5,55 % N.

P ř í k l a d 13

cis-2,2-dietyl-1,3-propendiaminsulfát platnatý vzorce XVII



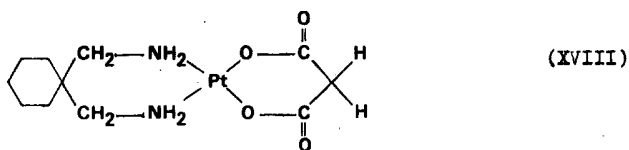
Analýza:

vypočteno: 19,95 % C, 4,27 % H, 6,65 % N;

nalezeno: 20,06 % C, 4,46 % H, 6,68 % N.

P ř í k l a d 14

cis-1,1-di(aminometyl)cyklohexanmelonát platnatý vzorce XVIII



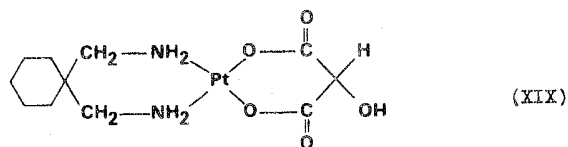
Analýza:

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

nalezeno: 29,98 % C, 4,54 % H, 6,32 % N, 44,32 % Pt, 14,57 % O.

P ř í k l a d 15

cis-1,1-di(aminometyl)cyklohexenhydroxymalonát platnatý vzorce XIX



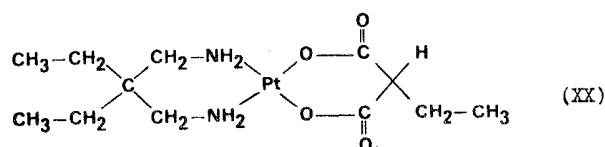
Analýza:

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

nalezeno: 28,77 % C, 4,38 % H, 6,18 % N, 42,96 % Pt, 17,54 % O.

P ř í k l a d 16

cis-2,2-dietyl-1,3-diaminopropan-2-etylmalonát platnatý vzorce XX

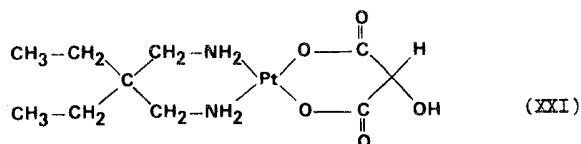


Analýza:

vypočteno + 2 H₂O: 29,33 % C, 5,74 % H, 5,70 % N;nalezeno: + 2 H₂O: 29,23 % C, 5,64 % H, 5,71 % N.

P ř í k l a d 17

cis-2,2-dietyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonát platnatý vzorce XXI

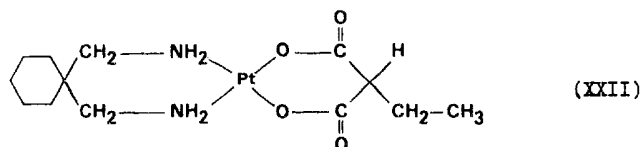


Analýza:

Vypočteno + 1/2 H₂O: 26,55 % C, 4,68 % H, 6,19 % N;nalezeno + 1/2 H₂O: 26,67 % C, 4,56 % H, 6,23 % N.

P ř í k l a d 18

cis-1,1-di(aminometyl)cyklohexan-2-etylmalonát platnatý vzorce XXII

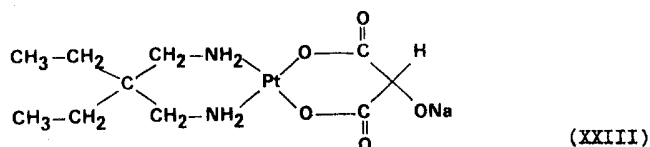


Anelýze:

vypočteno + 1,5 H₂O: 31,57 % C, 5,50 % H, 5,67 % N, 17,79 % O, 39,4 % Pt;
 nalezeno: + 1,5 H₂O: 31,36 % C, 5,47 % H, 5,69 % N, 18,02 % O, 39,5 % Pt.

P ř í k l a d 19

Sodná sůl cis-2,2-dietyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonátu platnatého vzorce XXIII



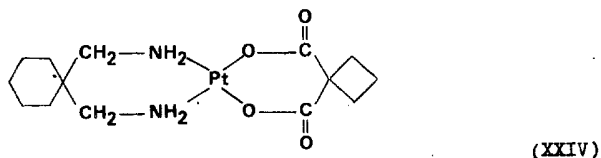
0,5 g derivátu hydroxymalonátu vzorce XXI připraveného podle příkladu 17 se suspenduje v 25 ml vody. Přidá se 1,105 ml 0,1 N hydroxidu sodného a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Čistý roztok se odpaří a zbylá tuhá látka se vysuší. Výťažek: 0,4 g (72 %).

Anelýze:

vypočteno + 2 H₂O: 23,91 % C, 4,61 % H, 5,58 % N;
 nalezeno + 2 H₂O: 23,75 % C, 4,44 % H, 5,52 % N.

P ř í k l a d 20

cis-1,1-di(aminometyl)cyklohexan-1,1-cyklobutankarboxylát platnatý vzorce XXIV

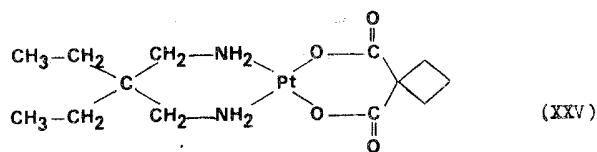


Anelýze:

vypočteno + H₂O: 33,80 % C, 5,27 % H, 5,63 % N;
 nalezeno: + H₂O: 33,90 % C, 5,02 % H, 5,77 % N.

P ř í k l a d 21

cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropyn-1,1-cyklobutankarboxylát platnatý vzorce XXV



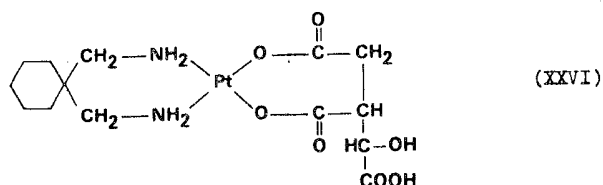
Analýza:

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

nalezeno + 2,5 H₂O: 30,40 % C, 5,44 % H, 5,37 % N, 38,16 % Pt.

P ř í k l a d 22

cis-1,1-di(aminometyl)cyklohexanisocitrát platnatý vzorce XXVI



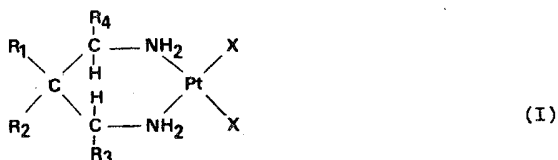
Analýza:

vypočteno: 31,88 % C, 4,59 % H, 5,31 % N;

nalezeno: 30,8 % C, 4,9 % H, 5,0 % N.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby komplexního 2,2-disubstituovaného 1,3-alkandiáminu platnatého obecného vzorce I



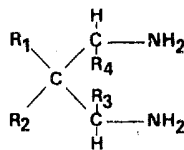
ve kterém

R₁ a R₂ značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v kruhu, arylovou nebo aralkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo R₁ a R₂ tvoří dohromady cykloalkylovou skupinu mající v kruhu 3 až 7 atomů uhlíku,

R₃ a R₄ značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, arylovou nebo aralkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a

- X znamená aniontovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující chlorid, bromid, jodid, síran, dusičnan, ftalát, acetát, oxalát, malonát, substituovaný malonát, karboxylát, substituovaný karboxylát a isocitrát,

vyznačující se tím, že se roztok chloroplatinatanu dreselného vzorce K_2PtCl_4 přidá k hydrochloridu sloučeniny obecného vzorce



kde

R_1 až R_4 mají výše uvedený význam,

směs se vaří, načež se k ní přidá roztok hydroxidu sodného ve vodě až se dosáhne pH roztoku 6 a v získané sloučenině se skupina X popřípadě přemění v jiný anion přidáním vodného roztoku sloučeniny obecného vzorce KX , v němž X má požadovaný shora uvedený význam.