

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 811662 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 811662

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07F 7/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 29.05.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 29.05.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.12.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

30.05.1980 NL 8003160 08.05.1981 NL 8102269

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Nederlandse Centrale Organisatie Voor, Juliana van Stolberglaan 148 Haag, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bulten, Eric Jan, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

2 •Budding, Hendrik Alexander, TOWN UNKNOWN, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Tinayhdisteitä, menetelmä niiden valmistamiseksi, menetelmä syöpälääkkeiden valmistamiseksi näistä tinatinayhdisteistä sekä näin saadut lääkevalmisteet.

Tennföreningar, förfarande för framställning av dem, förfarande för framställning av cancerläkemedel dessa tennföreningar samt sålunda erhållna läkemedel.

Tinayhdisteitä, menetelmä niiden valmistamiseksi, menetelmä syöpälääkkeiden valmistamiseksi näistä tinayhdisteistä sekä näin saadut lääkevalmisteet

5 Keksinnön kohteena ovat tinayhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, menetelmä syöpälääkkeiden valmistamiseksi näistä tinayhdisteistä sekä saadut lääkevalmisteet.

10 NL-patenttihakemuksessa nro 7 904 740, joka koskee platinadiamiinikomplekseja, on kuvattu siirtymämetallikompleksien valmistusta ja käyttöä. Siinä on esitetty, että nämä platinadiamiinikompleksit soveltuvat hyvin syövän käsittelyyn, koska näillä yhdisteillä päinvastoin kuin muilla hyvin tunnetuilla platinayhdisteillä on vain vähän
15 tai ei lainkaan myrkkyyvaikutusta munuaisiin.

Esillä olevan keksinnön kohteena olevista muista metalliryhmistä tiedetään tässä suhteessa sen sijaan sangen vähän.

20 Julkaisussa Chemistry and Industry, 1.3.1980, s. 200-201, on kuvattu kasvaintenvastaista aktiviteettia omaavia dialkyylitinadihalogenidikomplekseja. Siinä on mainittu yhdisteet $(Et_2SnO)_n$, $Cl \cdot Me_2SnOSnMe_2 \cdot Cl$ ja $Ph_2ClSnOH$, joiden lisäksi siinä on kuvattu sellaista dietyylitinahalogenidikompleksia koskevat tutkimukset, jossa on kaksi ligandia, nimittäin yhdistettä $Et_2SnX_2 \cdot L_2$, jossa X on halogeeni
25 ja L on fenantrolini tai bipyridiini, koskevat tutkimukset. Julkaisun mukaan näillä komplekseilla ei todennäköisesti ole korkeaa munuaismyrkyllisyyttä.

30 Nyt on keksitty, että yhdisteet, joilla on yleinen kaava



35 jossa R^1 ja R^2 ovat samoja tai erilaisia, mahdollisesti substituoituja orgaanisia ryhmiä, jotka ovat liittyneet

tinaan hiiliatomin välityksellä, X on anioninen ryhmä, joka on liittynyt tinaan elektronegatiivisen atomin (tai hete-roatomin) välityksellä ja $a = 1$, kun X on monovalenssinen ryhmä, ja $a = 2$, kun X on divalenssinen ryhmä, R^3 merkitsee samaa kuin X tai samaa kuin R^1 tai R^2 ja L on ligandi, jossa n on 0, 1 tai 2, sopivat syöpätautien käsittelyyn samalla, kun niillä on vain tai ei lainkaan munuaismyrkyllisyyttä. Edellä Chemistry and Industry lehden artikkelissa mainittujen yhdisteiden ei katsota kuuluvan näihin yhdisteisiin.

- 10 rautuneet alkyyliryhmät, sykloalkyyliryhmät, mahdollisesti substituoidut aryyliiryhmät ja mahdollisesti substituoidut aralkyyliryhmät.

Esimerkkejä ryhmästä X ovat epäorgaaniset ryhmät, kuten vetyatomi tai happoradikaali, kuten halogeeniatomi, 15 sulfaattiryhmä, nitraattiryhmä, fosfaattiryhmä, karbonaat-tiryhmä ja orgaaniset ryhmät, kuten alkoksiryhmä, tioalkyy-liryhmä, hydroksyyliiryhmä, esteriryhmä, karboksylaattiryhmä tai amiiniryhmä $-NRR'-$, jossa R ja R' voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alkyyliä, aralkyyliä 20 tai aryyliä.

Esimerkkejä mahdollisesti läsnäolevasta ligandista L ovat typpiyhdisteet, kuten NH_3 , amiinit RNH_2 , R_2NH tai R_3N , joissa R on alkyyli, aralkyyli tai pyridiini tai hap-
pea sisältävä ligandi, esimerkiksi $Me_2SnCl_2 \cdot 20^-P(NMe)_3^-$ 25 $(=MeSnCl_2 \cdot 2 HMPT)$, jolloin edellä olevassa yleisessä kaa-vassa $n = 1$ tai 2.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa si-nänsä tunnetuilla menetelmillä, joita on kuvattu teoksessa "Organometallic Compounds", methods of synthesis, physical 30 constants and chemical reactions (toim. M. Diub), vol. II "Compounds of germanium, tin and lead", 2. painos (toim. R.W. Weiss), Springer Verlag, Berlin, 1967.

Keksintö koskee lisäksi lääkkeiden valmistusta käyt-tämällä edellä kuvattuja tinayhdisteitä sekä näin saatuja 35 lääkevalmisteita.

Keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä esitetään kaavoilla 2-11 ja 13-18, niistä ovat uusia yhdisteitä kaavojen 3, 6-10 ja 13-17 mukaiset yhdisteet.

Laitoksessa National Cancer Institute, Bethesda, USA,
5 ja laitoksessa European Organization for Research on the Treatment of Cancer, Brysseli, Belgia, suoritetuissa laajoissa tutkimuksissa on osoitettu, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on korkea terapeuttinen aktiviteetti syöpää vastaan.

10 Sn-atomi voidaan korvata Ge-atomilla. Esimerkki tällaisesta yhdisteestä on kaavan 12 mukainen yhdiste, jolla suoritettut tutkimukset on myös liitetty seuraavaan tauluk-
koon.

Kuten taulukosta ilmenee, yhdisteillä on sangen lu-
15 paavaa antituumoriaktiviteettia esimerkiksi P 388 lymfosyyt-
tistä leukemiaa vastaan.

Taulukko

Tinayhdisteiden antituumoriaktiviteetti hiirien

P 388 lynfosyyttistä leukemiaa vastaan kokeessa laitoksen
US National Cancer Institute, ohjeen 14 (1978) "Screening

5 data summary interpretation" mukaisesti

Yhdisteen numero T/C (%) / annos (mg/kg) ⁽¹⁾

kaavalehdellä

	2	142/100
	(ClMe ₂ Sn) ₂ O ⁽²⁾	141/12,5 - 123/6,25
10	4	126/50
	Et ₂ SnO ⁽²⁾	125/50 - 154/25 - 137/12,5 - 127/6,25
	5	155/6,25 - 126/3,12 - 134/1,56 - 133/0,78
	3	148/50 - 135/25 - 135/12,5 - 137/6,25
	6	147/50 - 120/25
15	7	134/100 - 123/50
	ClPh ₂ SnOH ⁽²⁾	198/25 - 163/12,5 - 135/6,25
	8	147/100
	9	153/3,12
	10	143/3,12
20	11	130/6,25
	12	133/6,25 - 138/3,12
	13	144/12 - 133/6
	17	128/3,2
	18	128/16

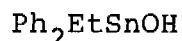
25 (1) T/C on käsiteltyjen ja käsittelemättömien hiirien hengissäpysymisaikojen (vuorokausina) suhde; mainitun "Screening data summary interpretation" tulkinnaan mukaan yhdistettä pidetään aktiivisena, kun sen T/C-arvo >120 %.

30 (2) Nämä yhdisteet tunnetaan julkaisusta Chemistry and Industry, 1.3.1980, sivu 201, kuten edellä mainittiin. Keksintöä valaistetaan seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

Difenyyl dietyylitinahydroksidi

35



Jodin (16,5 g) liuos dietyylieetterissä (115 ml) ti-
putettiin 30 minuutin kuluessa 0°C:ssa trifenyylimetyyli-
nan (24,5 g) liuokseen 100 ml:ssa dietyylieetteriä. 24 tun-
nin seisotuksen jälkeen 0°C:ssa reaktioseos suodatettiin ja
5 suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Sitten muodos-
tunut jodibentseeni tislattiin suurtyhjössä (0,6 - 0,7 mmHg).

Jäännöksenä saatu difenyylietyyliitinajodidi (28,5 g)
liuotettiin dietyylieetteriin (75 ml), ja liuosta ravistel-
tiin kaliumhydroksidin (4 g) vesiliuoksen (8 ml vettä) kans-
10 sa ja sitten kaliumhydroksidin (2 g) vesiliuoksen (4 ml
vettä) kanssa. Reaktioseos suodatettiin, suodos haihdutet-
tiin kuiviin alennetussa paineessa (12 mmHg). Saatua tuo-
tetta jauhettiin huhmarissa veden (1 ml) kanssa ja tuote
kuivattiin eksikaattorissa 50-%:isen KOH-liuoksen yllä.
15 Difenyylietyyliitinahydroksidin saanto oli 18,5 g.

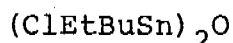
Analyysi, paino-%:eja

laskettu: C 52,71 H 5,06 Sn 37,21

saatu: C 52,8 H 5,0 Sn 37,2

Esimerkki 2

20 Bis(kloorietyyllibutyylitina)oksidi



3

Dietyylitinaoksidin (3,8 g), dibutyylitinadikloridin
25 (6 g), bentseenin (30 ml) ja petrolieetterin (60-80°C,
30 ml) seosta keitettiin viisi tuntia. Seos suodatettiin
ja suodos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Il-
makuivaamalla jäännös saatiin 9,2 g analyysipuhdasta kiteis-
tä bis(kloorietyyllibutyylitina)oksidia, sp. 38-42°C.

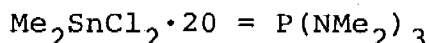
30 Analyysi, paino-%:eja

laskettu: C 29,02 H 5,68 Sn 47,79 Cl 14,28

saatu: C 28,9 H 5,8 Sn 47,5 Cl 14,1

Esimerkki 3

Dimetyylitinadikloridi-bis(heksametyylifosforitri-
35 amidi)



4

Heksametyylifosforitriamidia (HMPT) lisättiin ti-
poittain dimetyylitinadikloridin (4,38 g) liuokseen
100 ml:ssa bentseeniä. Syntyi sakka ja reaktioseos lämpeni
jonkin verran. Sitä sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpö-
5 tilassa, sitten seos kuumennettiin kiehuvaaksi ja suodatet-
tiin. Kirkas suodos haihdutettiin 25 %:iin alkuperäisestä
tilavuudesta. Muodostunut sakka suodatettiin ja pestiin
25 ml:lla petrolieetteriä (40-60°C) ja kuivattiin alenne-
tussa paineessa, jolloin saatiin 11,0 g dimetyylitinadi-
10 kloridi-bis(heksametyylifosfori)triamidia, $\text{Me}_2\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{ HMPT}$,
sp. 126-127°C.

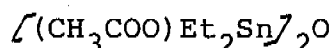
Analyysi, paino-%:eina

laskettu: Cl 12,27 P 10,72

saatu: Cl 12,3 P 10,8

15 Esimerkki 4

Bis(dietyyliasetotina)oksidi



5

20 Dietyylitinaoksidin (19,2 g), jäätikan (6 ml) ja
bentseenin (50 ml) seosta sekoitettiin huoneen lämpötilas-
sa tunnin ajan. Muodostunut vesi tislattiin sitten pois
atseotrooppisesti bentseenin kanssa. Kiteinen jäännös pes-
tiin 10 ml:lla petrolieetteriä (40-60°C) ja kuivattiin, jol-
25 loin saatiin 22,5 g puhdasta bis(dietyyliasetotina)oksidia,
sp. 165°C (hajoaa).

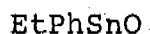
Analyysi, paino-%:eja

laskettu: C 29,65 H 5,38 Sn 48,65

saatu: C 29,7 H 5,5 Sn 48,2

30 Esimerkki 5

Etyylifenyyylitinaoksidi



6

35 Bromia (12,8 g) lisättiin -80°C:ssa tipoittain tri-
fenyylietyylitinan (15,2 g) suspensioon 40 ml:ssa metanolia.
Seos sai lämmetä huoneen lämpötilaan ja siitä haihdutettiin

alennetussa paineessa syntynyt bromibentseeni ja liuotin. Nestemäinen jäännös liuotettiin dietyylieetteriin (50 ml) ja liuosta sekoitettiin 4-n NaOH-vesiliuoksen (25 ml) kanssa. Muodostunut sakka suodatettiin, pestiin peräkkäin vedellä (25 ml), asetonilla (25 ml) ja dietyylieetterillä (25 ml) ja kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 9,0 g etyyllifenyyllitinaoksidia, sp. 360°C .

Analyysi, paino-%:eina

laskettu: C 39,89 H 4,18 Sn 49,28

10 saatu: C 40,0 H 4,0 Sn 49,1

Esimerkki 6

Propyyllifenyyllitinaoksidi

PrPhSnO

7

15

Yhdiste valmistettiin esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineina trifenyylipropyyllitinaa (11,8 g) ja bromia (9,6 g). Saanto: 7,2 g propyyllifenyyllitinaoksidia, sp. $>360^{\circ}\text{C}$.

20 Analyysi, paino-%:eina

laskettu: C 42,41 H 4,74 Sn 46,57

saatu: C 42,3 H 4,8 Sn 46,3

Esimerkki 7

Butyyllifenyyllitinaoksidi

25

BuPhSnO

8

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineina trifenyylibutyyllitinaa (6,1 g) ja bromia (4,8 g). Saanto: 4,1 g butyyllifenyyllitinaoksidia, sp. $>350^{\circ}\text{C}$.

30 Analyysi, paino-%:eina

laskettu: C 44,67 H 5,25 Sn 44,14

saatu: C 44,6 H 5,2 Sn 44,0

35

Esimerkki 8

Sek-butyylifenyyllitinaoksidi



9

5

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineina trifenyyli-sek-butyylitinaa (12,2 g) ja bromia (9,6 g). Saanto: 8,7 g sek-butyylifenyyllitinaoksidia, sp. $>350^{\circ}\text{C}$.

10

Analyysi, paino-%:eina

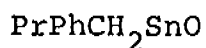
laskettu: C 44,67 H 5,25 Sn 44,14

saatu: C 44,5 H 5,3 Sn 44,3

Esimerkki 9

Propyylibentsyyllitinaoksidi

15



10

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineina difenyylipropyylibentsyyllitinaa (10 g) ja bromia (7,9 g). Saanto: 3,5 g propyylibentsyyllitinaoksidia, sp. $>350^{\circ}\text{C}$.

20

Analyysi, paino-%:eina

laskettu: C 44,67 H 5,25 Sn 44,14

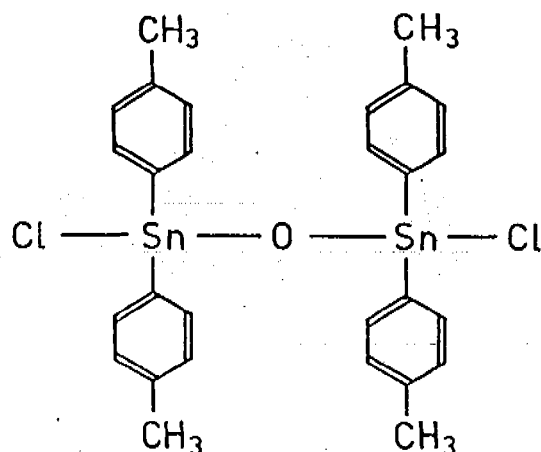
saatu: C 44,8 H 5,1 Sn 44,0

25

Esimerkki 10

Bis-(di-p-tolyliklooritina)oksidi

30



35

13

Di-p-tolyylitinadikloridin (5 g) liuos metanolissa (10 ml) lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa voimakkaasti sekoittaen 650 ml:aan tislattua vettä. Syntyi valkea sakka. Sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia, sitten sakka suodatettiin lasisuodattimella, pestiin vedellä (2 x 25 ml) ja 40-%:isella etanolilla (25 ml) ja kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 3,92 g (85 %) valkeaa tuotetta, sp. 190-197°C.

Kiteyttämällä 50 ml:sta kloroformia, saatiin 3,01 g (65 %) puhdasta bis-(di-p-tolyyliklooritina)oksidia, sp. 189-201°C.

Analyysi, paino-%:eina

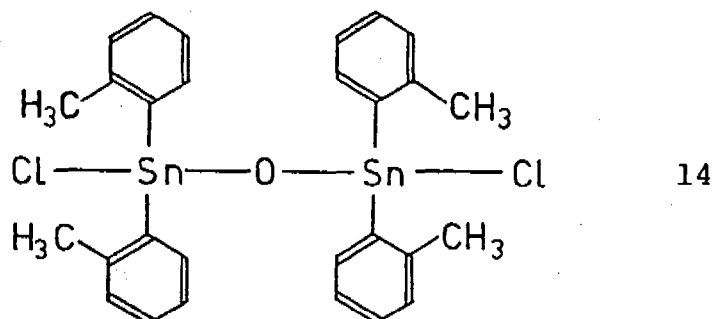
laskettu: C 48,83 H 4,10 Cl 10,29 O 2,32 Sn 34,46

saatu: C 49,0 H 4,2 Cl 10,0 O 2,2 Sn 34,3

15 Esimerkki 11

Bis-(di-o-tolyyliklooritina)oksidi

20



25

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 10 kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineina di-o-tolyylitinadikloridia (1,0 g) liuotettuna metanoliin (3 ml). Liuosta lisättiin tipoittain 150 ml:aan tislattua vettä. Saanto: 0,75 g (81 %) puhdasta bis-(di-o-tolyyliklooritina)oksidia, sp. 142-148°C.

Analyysi, paino-%:eina

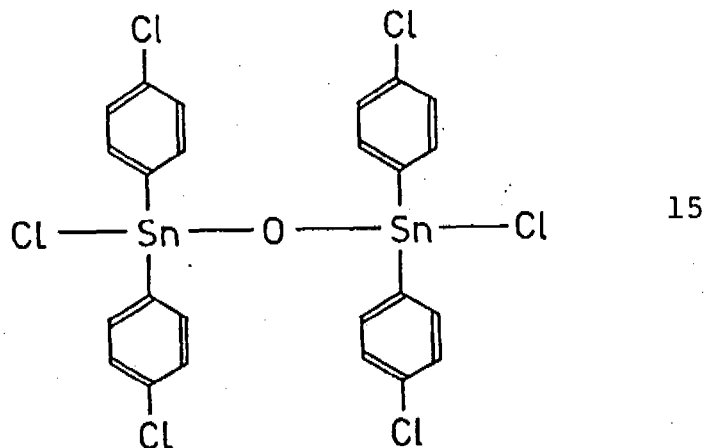
35

laskettu: C 48,83 H 4,10 Cl 10,29

saatu: C 48,6 H 4,4 Cl 9,9

Esimerkki 12

Bis-(di-p-kloorifenyyliklooritina)oksidi



Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 10 kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineena di-p-kloorifenyyilitinakloridia (0,72 g) liuotettuna metanoliin (3 ml). Liuos lisättiin tipoitain 150 ml:aan tislattua vettä. Saanto:

20 0,66 g (81 %) puhdasta bis-(di-p-kloorifenyyliklooritina)oksidia. Yhdiste alkaa sublimoitua 215°C:sta lähtien ja sulaa noin 250°C:ssa.

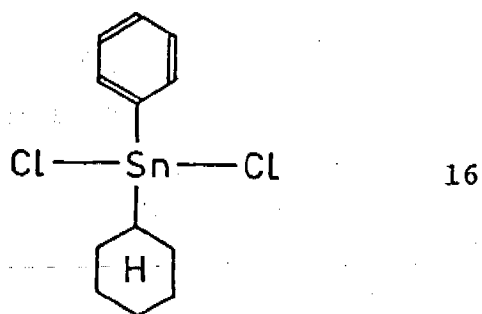
Analyysi, paino-%:eina

laskettu: C 37,41 H 2,09 Cl 27,61 Sn 30,81

25 saatu: C 37,7 H 2,1 Cl 27,4 Sn 30,9

Esimerkki 13

Sykloheksyylifenyylitinadikloridi



Bromin (9,6 g) liuosta metanolissa (15 ml) lisättiin tipoittein -30°C :ssa neljän tunnin kuluessa sekoittaen sykloheksyyli-trifenyyylitinan (13 g) liuokseen metanolissa (60 ml). Reaktioseoksesta tislattiin pois siinä muodostunut bromibentseeni ja liuottimena käytetty metanoli, jolloin jäännöksenä saatiin 14,7 g vaaleankeltaista nestettä. Se liuotettiin 100 ml:aan dietyylieetteriä, ja liuosta ravisteltiin 4-n NaOH-vesiliuoksen (50 ml) kanssa. Muodostunut kiinteä aine imusuodatettiin lasisuodattimella ja pestiin peräkkäin dietyylieetterillä, metanolilla ja vedellä.

Saatu kiinteä aine suspendoitiin 100 ml:aan dietyylieetteriä, suspensioon lisättiin 50 ml 4-n HCl:ää, sekoitettiin, jolloin saatiin kirkas, homogeeninen kaksifaasisysteemi. Dietyylieetterikerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännös (10 g) kiteytettiin 20 ml:sta petroolieetteriä (kp. $40-60^{\circ}\text{C}$) ja kuivattiin, jolloin saatiin 8 g (76 %) puhdasta, valkeaa, kiteistä sykloheksyyli-fenyyli-tinadikloridia, sp. $55-56^{\circ}\text{C}$.

20 Analyysi, paino-%:eina

laskettu: C 41,20 H 4,61 Cl 20,27 Sn 33,92

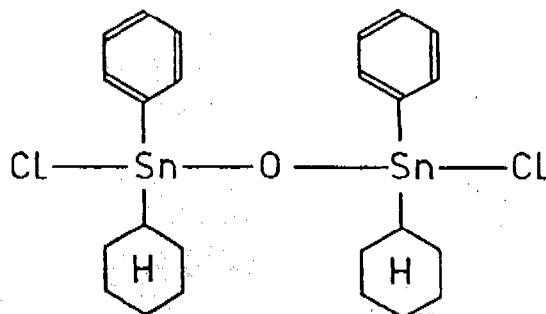
saatu: C 41,3 H 4,8 Cl 20,2 Sn 34,1

Esimerkki 14

Bis-(sykloheksyyli-fenyyliklooritina)oksidi

25

30



17

35 ----- Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 10 kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineena sykloheksyyli-fenyyli-tinadikloridia (3 g) liuotettuna metanoliin (6 ml). Liuos

lisättiin tipoitain 450 ml:aan tislattua vettä. Saanto:
2,3 g (82 %), sp. 188-192°C.

Analyysi, paino-%:eina

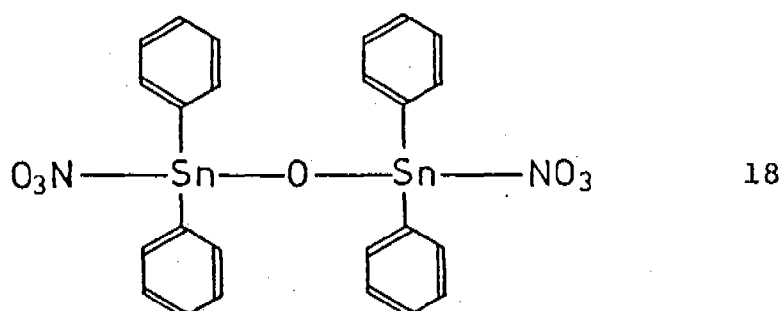
laskettu: C 44,71 H 5,00 Cl 11,00 O 2,47 Sn 36,81

5 saatu: C 44,9 H 5,1 Cl 10,9 O 2,6 Sn 36,7

Esimerkki 15

Bis-(difenylinitratotina)oksidi

10



15

Tämä yhdiste valmistettiin A.N. Fenster'in ja E.I. Becker'in [J. Organometal Chem. vol. 11 (1968), sivu 549] esittämällä menetelmällä. Saanto: 70 %.

20

Analyysi, paino-%:eina

laskettu: C 42,03 H 2,94 N 4,08 O 16,33

saatu: C 42,0 H 3,0 N 3,8 O 15,9

25

30

35

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti aktiivisten tina-yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava 1



5 jossa R^1 ja R^2 ovat samoja tai erilaisia mahdollisesti substituoituja orgaanisia ryhmiä, jotka ovat hiiliatomin välityksellä liittyneet tina-atomiin, X on epäorgaaninen tai orgaaninen anioninen ryhmä, joka on elektronegatiivisen atomin (tai heteroatomien) välityksellä liittynyt tina-atomiin ja $a = 1$, kun X on monovalenssinen ryhmä, ja $a = 2$, kun X on divalenssinen ryhmä, R^3 merkitsee samaa kuin X tai samaa kuin R^1 tai R^2 , L on ligandi, ja n on 0, 1 tai 2, jolloin valmistettava yhdiste ei kuitenkaan ole $(EtSnO)_n$, $Cl.Me_2SnOnMe_2.Cl$, $Ph_2ClSnOH$ tai $Et_2SnX_2.L_2$, joissa kaavoissa X on halogeeni ja L on fenantroliini tai bipyridiini, t u n n e t t u siitä, että yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan 3



mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan 6-9



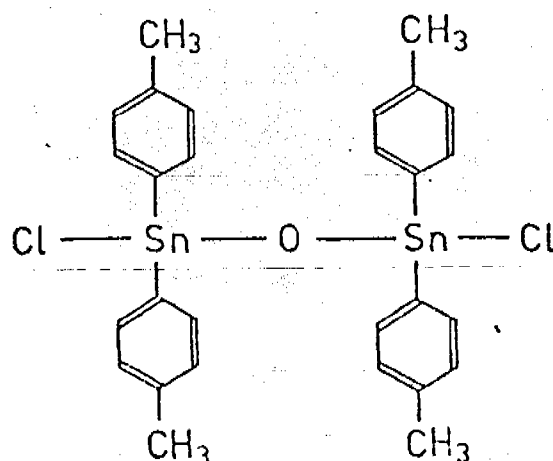
mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa R on etyyli, propyyli, n-butylyli tai sek.-butyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan 10



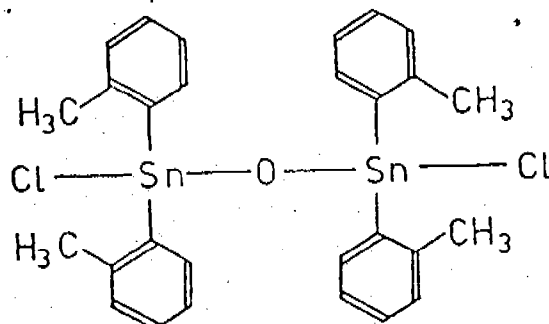
mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan 13



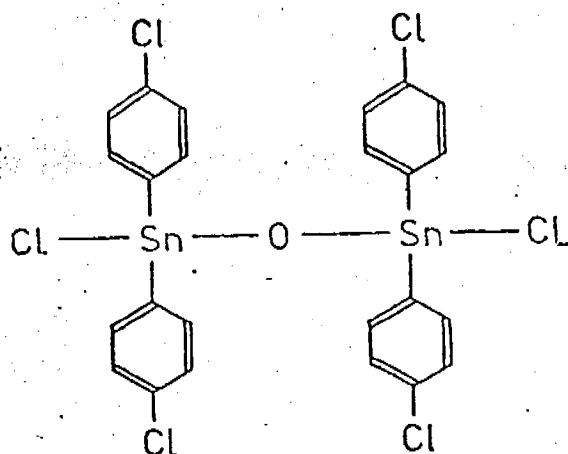
mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan 14



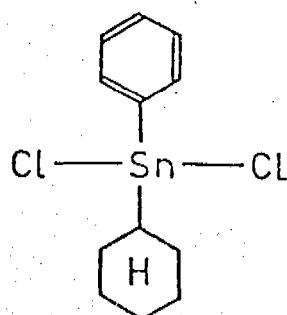
mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan 15



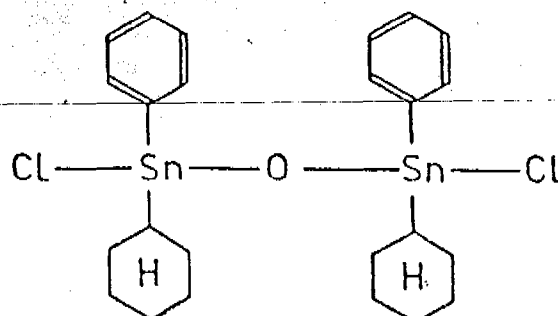
mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan 16



mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan 17



mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt aktiva tennföreningar med formeln 1

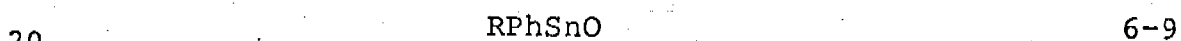


5 vari R^1 och R^2 är lika eller olika, substituerade eller osubstituerade organiska grupper, vilka via en kolatom är bundna vid tenn, X betecknar en anomonisk grupp, t.ex. en oorganisk grupp eller en organisk grupp, vilken via en elektonegativ atom (eller heteroatom) är bunden vid tenn, och $a = 1$, när X är en monovalent grupp, och $a = 2$, när X är en divalent grupp, R^3 är
10 samma som X eller samma som R^1 eller R^2 , L är en ligand, n är 0, 1 eller 2, med undantag av $(EtSnO)_n$, $ClMe_2SnOSnMe_2.Cl$, $PH_2ClSn-OH$ och $Et_2SnX_2.L_2$, vari X är en halogenatom och L är fenantrolin eller bipyridin, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningarna framställs på i och för sig känt sätt.

15 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln 3



3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln 6-9

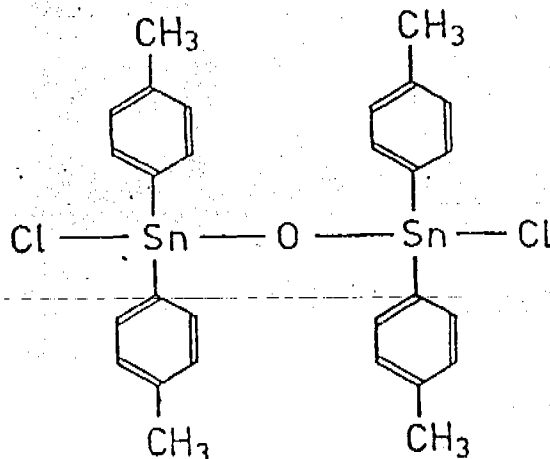


20 vari R är etyl, propyl, butyl eller sek.-butyl.

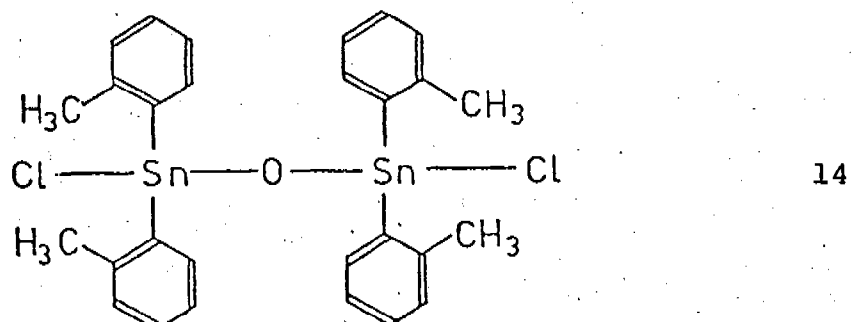
4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln 10



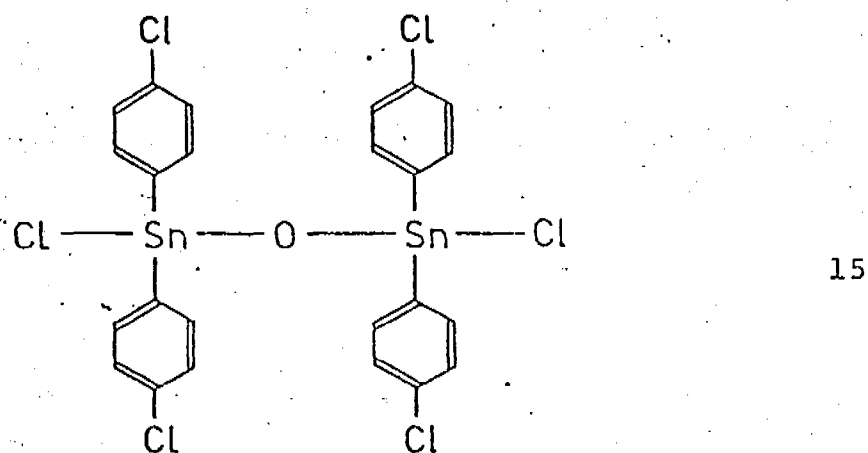
25 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln 13



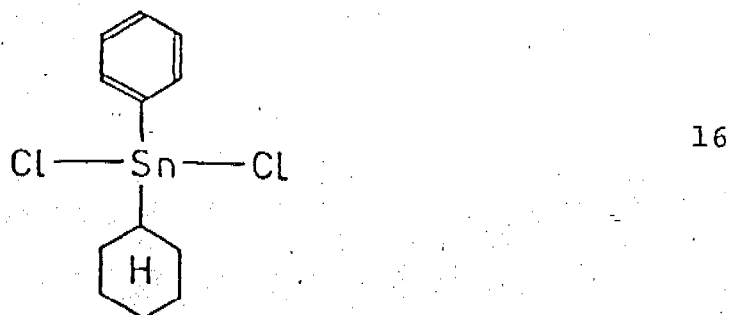
6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer en förening med formeln 14



7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer en förening med formeln 15



8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer en förening med formeln 16



9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer en förening med formeln 17

