

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 860731 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **860731**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F 15/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.02.1986**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.02.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.08.1986**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

23.02.1985 DE P_3506468.4

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Astra Pharma Aktiengesellschaft, Weismüllerstrasse 45, Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Brunner, Henri, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Schöenberger, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Schmidt, Manfred, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Holzinger, Ulrich, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Unger, Gerfried, Germany, SAKSA, (DE)

6 • Engel, Juergen, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kasvaimien kasvua estävät (1-bentsyyli-etyleni-diamiini)-platina (II)kompleksit.

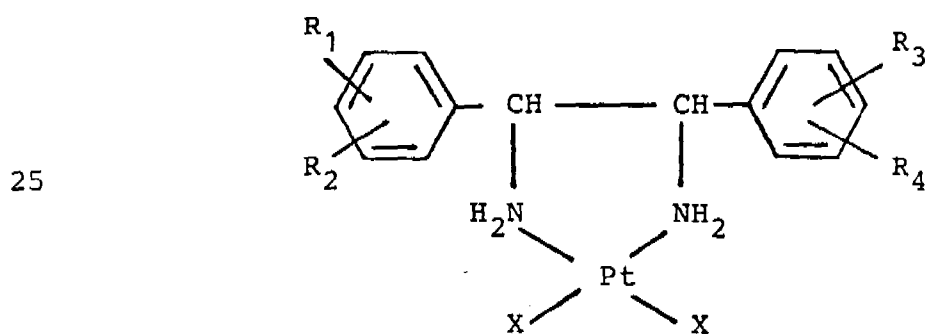
Tumörhämmande (1-benzyl-etylendiamin)-platina(II)komplex.

Kasvaimien kasvua estävät (1-bentsyyli-etyleenidiamiini)-
platina(II)kompleksit

On tunnettua, että yhdisteillä, joilla on seuraava
5 kaava:



$R_1 = H$, alkyyli; $R_2 = H$, alkyyli; on kasvaimien kasvua
estävä vaikutus (Journal of Inorganic Biochemistry 11,
15 1979, Seiten 139-149; Biochemie 60, 1978, Seiten 835-
850). Edelleen tunnetaan saksalaisesta patenttijulkaisus-
ta 34 05 611 kasvaimien kasvuun estävästi vaikuttavat
yhdisteet. Tällöin on kyse (1,2-difenyyli-etyleenidiamiini)-
platina(II)-kompleksiyhdisteistä, joilla on yleinen
20 kaava:



30 jossa ryhmät R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat samanlaisia tai eri-
laisia ja merkitsevät vetyä, hydroksiryhmiä, C_1 - C_6 -alkok-
siryhmiä, mahdollisesti halogeeniatomeilla tai C_1 - C_4 -
alkaanisulfonyylioksiryhmillä substituoituja C_2 - C_6 -alka-

noyylioksiryhmiä tai C_3 - C_6 -alkenoyylioksiryhmiä, jolloin vähintään yksi ryhmistä R_1 , R_2 , R_3 tai R_4 ei merkitse vetyä, ja X on fysiologisesti hyväksyttävän anionin ekvivalentti.

5 Keksintö koskee patenttivaatimuksissa määritellyjä kohteita.

Uusilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä on selvä kasvaimien kasvua estävä vaikutus siedettävyyden ollessa samanaikaisesti hyvä. Vaikutus ilmenee erityisesti eläin-
 10 ja soluviljelymalleissa:
 Hiiren leukemia P 388, hiiren leukemia L 1210, Cisplatin'-lle herkkä hiiren verkkomaisen sidekudoksen sarkooma M 5076, hormoneista riippumaton, ihmisen rintasyöpäsolukanta MDA-MB 231.

15 Keksinnön mukaiset yhdisteet ehkäisevät tai estävät sekä olemassa olevien kasvainsolujen kasvua että myös uusien kasvainsolujen muodostumisen; edelleen ne tuhoavat olemassaolevia kasvainsoluja tai johtavat niiden häviämiseen ja estävät tai heikentävät metastaasien eli etäis-
 20 pesäkkeiden muodostusta.

Tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna keksinnön mukaiset yhdisteet ovat huomattavasti vähemmän toksisia vaikutuksen ollessa parempi tai verrattavissa oleva.

25 Seuraavat tiedot koskevat keksinnön edullisena pidettyjä suoritusmuotoja.

C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmät, esiintyvät alkoksiryhmät ja C_1 - C_6 -alkanoyylioksiryhmät voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita ja koostuvat edullisesti 1-4 C-atomista. Tämä pätee myös, jos C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmät ovat muiden
 30 funktionaalisten ryhmien osana (esimerkiksi C_1 - C_6 -alkaani-sulfonyylioksin tai C_1 - C_6 -alkyyliaminokarbonyylin jne tapauksessa). Alkanoyylioksiryhmänä tulee kyseeseen erityisesti asetoksiryhmä. Halogeenisubstituentteina tulevat kyseeseen erityisesti bromi, kloori ja/tai fluori. Triha-
 35 logeenimetyyli-ryhmän kohdalla on kyse etupäässä trifluori-

metyylistä. Tiofeeniryhmän kohdalla on etupäässä kyse tienyyli-(2)-ryhmästä, indoliryhmän kohdalla indolyyli-(3)-ryhmästä ja imidatsoliryhmän kohdalla imidatsolyyli-(4)-ryhmästä. Jos yksi tai useampi ryhmistä R_1 , R_2 , R_3 tai R_4 merkitsee alkyyyliryhmää, niin tällöin on kyse edullisesti metyyyliryhmästä, etyyyliryhmästä tai isopropyyliryhmästä. Fenyylietyyliryhmän tapauksessa on kyse edullisesti 1-fenyylietyyliryhmästä.

C_1 - C_6 -alkyyli- C_1 - C_6 -alkanoyyliaminoryhmän kohdalla on kyse aminoryhmästä, joka sisältää typpiatomissa C_1 - C_6 -alkanoyyliryhmän. Vastaava pätee C_1 - C_6 -alkyyli- C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyliaminoryhmän tapauksessa.

Erityisen edullinen vaikutus on sellaisilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa B on monokloori-fenyyyliryhmä, esimerkiksi 4-kloori-fenyyyliryhmä.

Jos yksi tai useampi ryhmistä R_5 , R_6 ja R_7 sisältää karboksiryhmän tai sulfonyliryhmän, niin kaavan I mukaiset yhdisteet voivat myös olla vastaavina, fysiologisesti hyväksyttävien kationien kanssa muodostettuina suoloina. Tällaisina kationeina tulevat esimerkiksi kyseeseen: alkalimetallien (Na, K) kationit, maa-alkalimetallien (Ca, Mg) kationit, alifaattisten mono-, di-, tri- tai kvartääristen C_1 - C_6 -alkyyliamiinien kationit, jotka voivat myös olla fenyyllillä substituoituja, NH_4^+ .

Jos yksi tai useampi ryhmistä R_5 , R_6 ja R_7 merkitsee ammoniumryhmää tai ryhmää $(C_1-C_6\text{-alkyyli})_3N^+$:aa, niin tällöin kaavan I mukaiset yhdisteet ovat fysiologisesti hyväksyttävien anionien kanssa muodostettuina suoloina. Tällöin on esimerkiksi kyse sellaisista anioneista, jotka tulevat kyseeseen myös ryhmän X kohdalla.

Ryhmät X merkitsevät yksi- tai useampiarvoisten happojen tunnettuja ja tavanomaisia fysiologisesti hyväksyttäviä ja farmaseuttisesti käytettäviä anioneja. Erityisesti tulevat kyseeseen esimerkiksi seuraavien happojen anionit: HBr, HCl, HJ, HF, HNO_3 , H_2SO_4 , (SO_4^{--}) ;

H_3PO_4 (HPO_4^{--}); H_2CO_3 , (CO_3^{--}); kamferisulfonihapon, alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen, esimerkiksi C_1 - C_6 -alkyyylisulfonihappojen (esim. metaanisulfonihapon, etaani-, propaani- tai heksaanisulfonihapon), bentseeni- tai naftaliinisulfonihapon, jotka ovat mahdollisesti substituoituja kerran tai kaksi kertaa metyyliiryhmällä (tolueenisulfonihapon, erityisesti o- tai p-tolueenisulfonihapon); alifaattisten C_1 - C_4 -monokarboksyylihappojen, jotka on mahdollisesti substituoitu kerran, kaksi- tai kolme kertaa halogeeniatomeilla (erityisesti Cl:llä, F:llä) (esim. muurahaishapon, etikkahapon, propionihapon, kloorietikkahapon, dikloorietikkahapon, trifluorietikkahapon, trikloorietikkahapon); alifaattisten C_2 - C_{11} -dikarboksyylihappojen, jotka sisältävät mahdollisesti kaksoissidoksen (esim. oksaalihapon, malonihapon, 2-amino-malonihapon, sellaisen malonihapon, joka on substituoitu 2-asemassa bentsyyliiryhmällä tai yhdellä tai kahdella C_1 - C_4 -alkyyliiryhmällä, maleiinihapon fumariihapon, meripihkahapon); alifaattisten monohydroksi- ja dihydroksi-monokarboksyylihappojen, joissa on 2-6, erityisesti 2-3 hiiliatomia, jolloin kyseessä ovat edullisesti α -monohydroksikarboksyylihapot, kuten maitohappo, glyseriinihappo tai glykolihappo; alifaattisten monohydroksi- ja dihydroksi-, di- ja trikarboksyylihappojen, jotka sisältävät 3-8 hiiliatomia, erityisesti 3-6 hiiliatomia, kuten omenahapon, viinihapon, malonihapon, joka voi olla keskiasemaisessa C-atomissa hydroksiryhmällä ja mahdollisesti yhdellä C_1 - C_4 -alkyyliiryhmällä substituoitu, isositruunahapon tai sitruunahapon; ftaalihapon, joka on mahdollisesti karboksiryhmällä (erityisesti 4-asemassa) substituoitu; glukonihapon, glukuronihapon; luonnon α -aminohappojen (esimerkiksi L-asparagiinihapon); 1,1-syklobutaanidikarboksyylihapon; organofosforihappojen, kuten aldoosi- ja ketoosifosforihappojen (esimerkiksi vastaavien mono- ja difosforihappojen) esimerkiksi aldoo-
 si-6-fosforihappojen kuten D- tai L-glukoosi-6-fosfori-

hapon, α -D-glukoosi-1-fosforihapon, D-fruktoosi-6-fosforihapon, D-galaktoosi-6-fosforihapon, D-riboosi-5-fosforihapon, D-fruktoosi-1,6-difosforihappojen; glyseriini-fosforihappojen (jolloin fosforihapporyhmä on sitoutunut yhteen pääteasemaisista tai keskiasemassa olevaan glyseriinihappiatomiin) kuten α -D,L-glyseriini-fosforihapon, β -glyseriini-fosforihapon; N-fosfono-asetyyli-asparagiinihapon anionit.

Happoina anioneille X tulevat edelleen kyseeseen:

10 Aromaattiset karboksyylihapot, jotka sisältävät yhden tai useamman karboksiryhmän sekä tämän lisäksi vielä C_1 - C_4 -alkoksiryhmät ja/tai hydroksiryhmät. Jos aromaattisessa ryhmässä (esim. bentseenirenkaassa) esiintyy useampia karboksiryhmiä, niin tällöin vähintään kaksi karboksiryhmää on edullisesti naapuriasemassa toisiinsa nähden.

15 Jos bentseenirengas sisältää esimerkiksi neljä tai viisi karboksiryhmää, voi muodostua komplekseja, jotka sisältävät 1 moolia bentseenikarboksyylihappoanionia kohti 2 moolia platinakomponenttia. Kaksi naapuriasemassa toisiinsa nähden olevaa karboksiryhmää neutraloivat kulloinkin 1 moolin platinakomponenttia, joten esimerkiksi bentseenipentakarboksyylihapon tapauksessa 1- ja 2-asemaiset sekä 4- ja 5-asemaiset karboksiryhmät tyydyttävät kulloinkin 1 moolin platinakomponenttia (yhteensä siis 2

20 moolia), kun taas vapaa 3-asemassa oleva karboksiryhmä esiintyy vapaana tai fysiologisesti hyväksyttävän kationin (esimerkiksi alkalikationin, erityisesti natriumkationin) kanssa muodostettuna suolana. Tämä pätee aivan yleisesti, jos anioneilla X on vielä lisäksi happofunktiot, joita

25 ei käytetä platinan tyydyttämiseen. Sama pätee bentseeni-heksakarboksyylihapon tapauksessa, jolloin tällöin 1 mooli tätä happoa voi tyydyttää 3 moolia platinakomponenttia.

Esimerkkejä tällaisista hapoista ovat bentseenimonokarboksyylihapo, bentseenidikarboksyylihapot, bentseenitrikarboksyylihapot (esimerkiksi trimelliittihapto),

35 bentseenitetrakarboksyylihapot, bentseenipentakarboksyyli-

happo, bentseeniheksakarboksyylinappo; syringahappo, orothappo.

Samoin kyseeseen tulevat happoina, jotka muodostavat anioneja X, aminohapot tai aminohappojohdannaiset, joiden emäksinen aminoryhmä on neutraloitu happoryhmällä. Tällöin on kyse esimerkiksi aminohapoista, joilla on seuraava rakenne:



jossa R' on vety, fenyyli-ryhmä, indolyli-(3)-metyyli-ryhmä, imidatsolyli-(4)-metyyli-ryhmä, C₁-C₁₀-alkyyli-ryhmä tai C₁-C₁₀-alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu hydrosiryhmällä, karboksiryhmällä, C₁-C₆-alkoksiryhmällä, merkaptoryhmällä, C₁-C₆-alkyyli-tyriini-ryhmällä, fenyyli-ryhmällä, hydroksifenyyli-ryhmällä. C₂-C₆-alkanoyyli-aminoryhmällä tai C₁-C₆-alkoksikarbonyyli-ryhmällä.

2-asemassa oleva emäksinen aminoryhmä on tällöin neutraloitu tavanomaisella aminohapposuojarahyhmällä (asyloitu), esimerkiksi C₂-C₆-alkanoyyli-ryhmällä tai butyyli-oksikarbonyyli-ryhmällä.

Jos edellä olevassa kaavassa R' on alkyyli-ryhmä, niin kyse on edullisesti C₁-C₆-alkyyli-ryhmästä, joka sisältää esimerkiksi 2-, 3-, 4-, 5- tai 6-asemassa (laske- minen alkaa alkyyli-ryhmän ja tähdemolekyylin liittä- kohdasta) C₂-C₆-alkanoyyli-aminoryhmän, imidatsolyli-(4)-metyyli-ryhmän tai indolyli-(3)-metyyli-ryhmän. Yksittäis- esimerkkeinä tällaisista aminohapoista ovat: leusiini (edullisesti D- ja L-muoto), valiini (edullisesti D- ja L-muoto), fenyylialaniini (edullisesti D- ja L-muoto), fenyyli-lyysiini (edullisesti D- ja L-muoto), alaniini (edullisesti D- ja L-muoto), isoleusiini (edullisesti D- ja L-muoto), asparagiini (edullisesti D- ja L-muoto), lysyiini (edullisesti D- ja L-muoto), tryptofaani (edulli-

sesti D- ja L-muoto), tyrosiini (edullisesti D- ja L-muoto), ornitiini (edullisesti D- ja L-muoto).

Tällöin emäksiset aminoryhmät on suojattu tavanomaisella asyyliaminosuojaryhmällä, erityisesti asetyyli-
5 ryhmällä tai butyylioksikarbonyyliryhmällä.

Kaava I käsittää myös mahdolliset enantiomeerit ja diastereomeerit. Jos yhdisteet ovat rasemaatteja, ne voidaan lohkaista sinänsä tunnetulla tavalla esimerkiksi optisesti aktiivisen hapon avulla optisesti aktiivisiksi
10 isomeereiksi. Mutta on myös mahdollista käyttää alusta alkaen enantiomeerisiä tai mahdollisesti myös diastereomeerisiä lähtöaineita, jolloin sitten lopputuotteena saadaan vastaava puhdas, optisesti aktiivinen tai diastereomeerinen yhdiste. Ryhmien X rakenteesta riippumatta
15 sisältää jo l-bentsyyli-etyleenidiamiini-osa 1 asymmetrisen hiiliatomin ja voi tämän johdosta esiintyä rasemaattina tai vasemmalle- tai oikealle kiertyvänä muotona. Lisämuotoja voi muodostua ryhmien X erilaisilla enantiomeerisillä tai diastereomeerisillä muodoilla. Mitä platina-
20 atomiin tulee. niin kaavan I mukaisten, keksinnön mukaisten yhdisteiden on kyse aina cis-yhdisteistä.

Lähtöamiinia II käytetään esimerkiksi rasemaattina, puhtaana, oikealle- tai vasemmalle kiertyvänä muotona tai jonain muuna diastereomeerisenä muotona.

25 Tämä konfiguraatio säilyy platinakompleksin valmistuksessa.

Kaavan I mukaisten, keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käytetty menetelmä suoritetaan liuottimessa 0-90°C:seen välisessä lämpötilassa, edullisesti
30 10-60°C:ssa, erityisesti 20-50°C:ssa. Liuottimina tulevat esimerkiksi kyseeseen: vesi, C₁-C₆-alkoholit, (metanoli, etanoli, tert-butanoli), tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, etyleeniglykolidimetyylieetteri, dietyleeniglykolidimetyylieetteri
35 sekä näiden liuottimien seokset, erityisesti seokset veden kanssa.

Molempia reaktiokomponentteja (platina-yhdistettä ja yhdistettä II) käytetään edullisesti ekvimolaarisissa määrissä. Reaktio-liuoksen pH-arvon tulee olla 5-7, edullisesti 6. pH-arvon säätö tapahtuu erityisesti lisäämällä

5 alkalialia, edullisesti vesipitoista natronlipeätä tai kalilipeätä tai esimerkiksi myös natriumkarbonaatin avulla tai lisäämällä happoja, edullisesti vesipitoista suolahappoa.

Tetrahalogeeni-platina(II)-yhdisteinä (happo sekä

10 kompleksi-suolat) tulevat kyseeseen vastaavat tetrakloori-, tetrabromi- ja tetrajodi-yhdisteet. Jos platina(II)-halogeenideja käytetään lähtökomponentteina, niin kyseeseen tulevat samat halogeeniatomit.

Yksiarvoisina kationeina tulevat kyseeseen: alkali-

15 ionit, erityisesti natrium ja kalium; mutta voidaan myös käyttää litiumia, rubidiumia, cesiumia, samoin NH_4^+ :aa, NR_4^+ :aa, PR_4^+ :aa tai AsR_4^+ :aa, joissa R on C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä. Kaksi-arvoisia kationeja voivat olla: maa-alkali-ionit, erityisesti Mg^{2+} ja Ca^{2+} , mutta

20 myös Zn^{2+} . Platina(II)halogeenideina tulevat kyseeseen esimerkiksi PtCl_2 , PtBr_2 ja PtJ_2 .

Yhdistettä II käytetään joko diamiinina tai happo-additiosuolana: esimerkiksi monohydrokloridina tai dihydrokloridina, mono- tai dihydrobrojidina, mono- tai di-

25 hydrojodidina tai jonkin toisen tavanomaisen hapon kanssa muodostettuna suolana. Erityisesti tulevat kyseeseen hapot, joiden anionit muodostavat ryhmiä X. Edelleen diamiinia voidaan käyttää asetaatin tai diasetaatin muodossa, jolloin mahdollisesti lisätään ennen reaktiokomponenttien

30 sekoittamista kaliumkloridia (esimerkiksi 2 moolia 1 moolia yhdistettä II kohti). Samoin voidaan diamiinia II käyttää karbonaatin muodossa.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä ryhmän B esiintyvät

hydroksiryhmät ja/tai aminoryhmät tai C_1 - C_6 -alkyyliamino-

35 ryhmät voidaan asyloida C_1 - C_6 -alkanoyyli-ryhmillä tai C_1 - C_6 -

alkaanisulfonyyliryhmillä. Ryhmän B hydroksiryhmiin voidaan samalla tavalla liittää myös bentsoyyliryhmä. Tämä asylointi voi tapahtua esimerkiksi fosgeenin, C_1-C_6 -alka-

noyylihalogenidien, bentsoyylihalogenidien, C_1-C_6 -alkaa-

5 nisulfonyylihalogenidien tai tyydyttyjen alifaattisten C_1-C_6 -monokarboksyylihappojen anhydridien avulla $10-80^{\circ}C$:
 een välisessä lämpötilassa, erityisesti $20-30^{\circ}C$:ssa tavan-
 omaisten happoa sitovien aineiden läsnäollessa. Happoa si-
 tovana aineina tulevat erityisesti kyseeseen alifaattiset

10 tertiääriset amiinit kuten esimerkiksi di-isopropyyli-
 etyyliamiini. Asyloinnissa käytettävänä inertteinä liuot-
 timina tai suspensioaineina tulevat esimerkiksi kysymyk-
 seen: alemmat alifaattiset halogeenihiilivedyt (kloro-
 formi), aproottiset liuottimet, kuten alifaattisten C_1-C_4 -

15 karboksyylihappojen amidit, C_1-C_4 -alkyyliamidit ja C_1-C_4 -
 dialkyyliamidit (dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi),
 N-metyylipyrrolidoni, dimetyylisulfoksidi tai näiden ai-
 neiden seokset.

Tämä asylointi voidaan kuitenkin suorittaa myös

20 kaksifaasi-systeemiä käyttäen esimerkiksi vesi/kloro-
 formissa, jolloin anioninvaihtajaa apuna käyttäen saatu
 asyloitu platina(II)-kompleksi erottuu liukenemattomana
 ja happokloridin ja tertiäärisen amiinin (di-isopropyyli-
 etyyliamiinin) seos on kloroformifaasissa. Happohaloge-

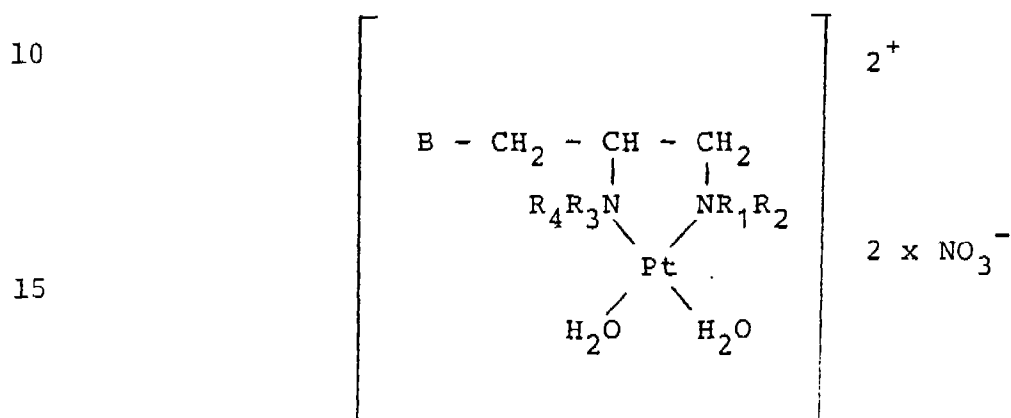
25 nideina tulevat kysymykseen edullisesti vastaavat klori-
 dit, bromidit ja mahdollisesti jodidit. Anhydrideinä
 tulevat kyseeseen: bentsoehappoanhydridi sekä C_1-C_6 -
 karboksyylihappojen anhydridit, esimerkiksi symmetriset
 happoanhydridit kuten asetanhydridi, propionihappoanhydri-

30 di, voihappoanhydridi.

Ligandien X vaihto toisiin ligandeihin voi tapah-
 tua esimerkiksi hopeahalogenidisaostuksen avulla. Tällöin
 esimerkiksi dihalogeeni-(1-bentsyyli-etyleenidiamiini)-
 platina(II)-yhdisteen, jolla on kaava I, jossa X on halo-

35 geeni (kloori, bromi tai jodi), annetaan reagoida liuotti-

messa tai suspensioaineessa 0-90°C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti 10-50°C:ssa, erityisesti 30-40°C:ssa, edullisesti 40°C:ssa toisen hapon, - joka vastaa merkitystä X, - hopeasuolojen kanssa. Mutta tällöin voidaan myös käyttää hopeasuolana hopeanitraattia (esimerkiksi vesipitoista hopea-nitraattiliuosta) ja saadaan ioninen diakvokompleksi, jolla on kaava:



Tästä kompleksista voidaan helposti poistaa heikosti sitoutunut ligandi vesi affiinisemmilla anioneilla (esimerkiksi Cl⁻:lla, Br⁻:lla NaCl:n, KCl:n, NaBr:n, KBr:n, malonaatti²⁻:n, klooriasetaatin⁽⁻⁾, oksalaatti²⁻:n, 1,1-syklobutaanidikarboksyylihappo-anioni²⁻:n muodossa sekä muut ilmoitetut happoryhmät X, käytetty happoina tai niiden suoloina, erityisesti alkalisuoloina.

Samoja yhdisteitä voidaan saada myös antamalla ekvimolaaristen määrien HX:ää ja nitraatti-vapaata platina-kompleksia reagoida (viimeksimainittua käyttäen anionienvaihtajia hydroksi-muodossa, esimerkiksi Dowex 1-8X:ää).

Lähtöryhmän (esimerkiksi SO₄²⁻- tai oksalaatti-anioni²⁻:n) vaihtaminen on sulfato- tai oksalato-(1-bentsyyli-etyleenidiamiini)-platina(II)-yhdisteiden tapauksessa myös mahdollista antamalla reagoida maa-alkalisuolojen kanssa, jotka sisältävät toivottua X-ligandia (esimerkik-

si glyseriinihappoa), mikäli muodostuva kompleksi on vesiliukoinen ja mahdollistaa huonosti veteen liukenevan maa-alkalisulfaatin tai -oksalaatin erottamisen.

Tähän menetelmään soveltuvia X-ligandeja ovat edullisesti hydroksikarboksyylihappojen, sulfonihappojen, halogeenietikkahappojen, typpihapon anionit.

Liuottimet tai suspensioimisaineet, jotka ilmoitettiin kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmän yhteydessä, tulevat myös kyseeseen vaihtoreaktiossa (erityisesti tarkoitukseen soveltuvat vesi ja dimetyyliformamidi sekä edelleen metanoli, etanoli, tert-butanoli).
Vaihtoreaktio suoritetaan esimerkiksi pH-alueella 3-7.

Kaavan II mukaisten lähtöaineiden, - joissa B on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä tai B:n kohdalla kysymykseen tuleva heterosyklinen ryhmä, - valmistus.

Näiden yhdisteiden (optisesti aktiivisten yhdisteiden ja rasemaattien) valmistus voi tapahtua esimerkiksi vastaavasti kuten bentsyylietyleenidiamiinin (D- ja L-muoto, rasemaatti) tunnetussa valmistusmenetelmässä seuraavan stereospesifisen synteessin mukaisesti.

Fenyyli-ryhmään vastaavasti substituoitujen fenyyli-alaniinin esteröinti tai β -asemassa tiofeeniryhmällä, indoliryhmällä tai imidatsoliryhmällä substituoitun alaniinin (D- tai L-muoto tai rasemaatti) esteröinti keittämällä paluujäähdyttäen tionyylikloridin kanssa metanolissa. Metyyliesterit muodostuvat hydrokloridina (Helv. Chim. Acta 39, 1421, (1956)). Metanolipitoisen liuoksen useamman kerran tapahtuva kyllästäminen ammoniakilla -5°C - 0°C :ssa johtaa vastaaviin amideihin (J. Amer. Chem. Soc. 53, 3183 (1931); J. Biol. Chem. 199, 801 (1952); Inorg. Chem. 18, 206 (1979)), jolloin esteri-hydrokloridien kloorivety pysyy osittain amidiin sitoutuneena. Reaktioolosuhteissa myös osa saostuu ammoniumkloridina ja se voidaan erottaa jakokiteytyksellä. Kolmannessa reaktio-
vaiheessa α -aminohappoamidit pelkistetään diamiineiksi.

Tämä tapahtuu lisäämällä kiinteitä amideja litiumaluminiumhydridi-suspensioon tetrahydrofuraanissa, keittämällä paluujäähdyttäen ja lopuksi hydrolysoimalla (Helv. Chim. Acta 38, 2036, 1955; Inorg. Chem. 18, 206, 1979; 5 Gazz. Chim. Ital. 85, 1334, 1955; Bull. Chem. Soc. Jap. 49, 101, 1976) tai $\text{Al}(\text{BH}_4)_3$:een dioksaanissa (in situ valmistettu NaBH_4 :stä ja AlCl_3 :sta kts. J-Am. Chem. Soc. 78, 2852, 1956). Litiumaluminiumhydridin hydrolyysituotteet suodatetaan erilleen ja diamiinit eristetään sitkeinä 10 öljyinä poistamalla liuotin. Ne voidaan puhdistaa tislamalla alennetussa paineessa tai ne voidaan muuttaa hydroklorideiksi antamalla reagoida konsentroidun suolahapon tai eetteripitoisen suolahapon kanssa.

Tämä menetelmä voi tapahtua esimerkiksi vastaavasti 15 ti kuten julkaisussa "Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universitet Regensburg, Seite 119-22" on kuvattu.

Tähän synteisiin käytettyjä substituoituja fenyyli-alaniineja voidaan saada esimerkiksi seuraavalla tavalla: Ensimmäisessä vaiheessa, "E.Erlenmeyer jun." mukaisessa 20 "atslaktoni-synteesissä kondensoidaan ryhmillä R_5 , R_6 ja R_7 substituoidut bentsaldehydit N-asetyyli- tai N-bentsoyylyglysiinillä kuumassa antaen etikkahappoanhydridissä olevan natriumasetaatin vaikuttaa tyydyttämättömiksi atslaktoneiksi (oksatsoloneiksi) (Org. React. 3, 198 (1946)).

25 Toinen vaihe, atslaktonien muuttaminen vastaaviksi α -[N-asyyliamino]kanelihapoiksi, tapahtuu kahdessa vaiheessa, ja nimittäin saippuoimalla laimennetulla natronlipeällä ja lopuksi saostamalla laimennetulla suolahapolla. Tällöin on tärkeätä välttää sekä vahvaa happoa (J. Amer. 30 Chem. Soc. 64, 885 (1942)) tai emäksisiä olosuhteita (J. Biol. Chem. 82, 432 (1929)) että myös pitkään kestävä kuumentamista (J. Biol. Chem. 82, 438 (1929)), koska muutoin ensiksi muodostuvat α -[N-asyyliamino]kanelihapot hydrolysoituvat α -ketohapoksi. Tyydyttämättömien atslaktonien, erityisesti 2-fenyyliatslaktonien korkean stabiili-

suuden johdosta ei näitä olosuhteita tosin voida kokonaan välttää, mikä mahdollisesti kuvastuu alhaisina saantoina.

Kolmannessa reaktiovaiheessa pelkistetään kaneli-
 5 hapot bentsoyyli- tai asetyyliaminohapoiksi. Tällöin kaneli-
 lihapot suspensoidaan veteen ja huoneenlämpötilassa lisätään kiinteätä natriumamalgaamia (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 3638 (1899)). Asetyyli- tai bentsoyyliaminohapot voidaan saostaa suolahapolla sen jälkeen kun muodostunut liuos on
 10 dekantoitu elohopeasta.

N-bentsoyyyliryhmän tai N-asetyyyliryhmän hydrolyysi viimeisessä reaktiovaiheessa voidaan saavuttaa keittämällä happoja useamman tunnin ajan 20 %:ssa suolahapossa. Substituoidut aminohapot saostuvat sitten, sen jälkeen
 15 kun ammoniakkia on lisätty, kunnes on saavutettu heikosti hapan pH-alue. Ne voidaan kiteyttää uudelleen liuottamalla happon ja saostamalla ammoniakilla tai natriumasetaatilla.

Tämä menetelmä voi tapahtua vastaavasti kuten julkaisussa "Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universität Regensburg, Seite 111-114" kuvattiin.
 20

Toisenlainen menetelmätapa on seuraava:

Tässä, kahteen vaiheeseen pelkistetyssä synteesissä annetaan ryhmillä R_5 , R_6 ja R_7 substituoitujen bentsaldehydien reagoida hydantoiinin (moolisuhde 1:1) ja sulatetun, vedettömän natriumasetaatin kanssa 160°C:ssa
 25 15 tunnin sisällä lähes kvantitatiivisesti vastaaviksi bentsalhydantoiineiksi. Nämä stabiilit, useimmiten kelle-
 tävät kiinteät aineet muutetaan pelkistämällä ja samanaikaisesti lohkaisemalla rengas ammoniumsulfidilla 100°C:ssa sekoitusautoklaavissa 60 tunnin sisällä suoraan
 30 α -aminohapoiksi.

Tämä menetelmä voidaan suorittaa esim. vastaavasti kuten julkaisussa "Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universität Regensburg, Seite 116-119" on kuvattu.
 35

Tällöin käytettyjä lähtöaldehydeja voidaan saada esimerkiksi ryhmillä R_5 , R_6 ja R_7 substituoiduista bents-eenijohdannaisista seuraavaa tunnettua reaktiota käyttäen: Käsittelemällä paraformaldehydilla konsentroidussa suolahapossa liitetään kloorimetyyliryhmä, sitten kloorimetyyliryhmä hydrolysoidaan natronlipeän avulla hydroksimetyyliryhmäksi (jos tällöin muodostuu isomeeristen hydroksimetyyli-yhdisteiden seoksia, voidaan ne erottaa kromatografisesti, esimerkiksi CH_2Cl_2 /eetterillä 1:1), lopuksi sitten hydroksimetyyliryhmä hapetetaan vasta saostetun aktiivisen ruunikiven avulla aldehydiryhmäksi.

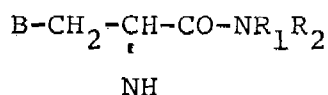
Tämä menetelmä voidaan suorittaa esimerkiksi vastaavasti kuten julkaisussa "Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universität Regensburg, Seite 115-116" on kuvattu.

Bentsyylietyleenidiamiineja, jotka sisältävät fenyyliytymässä vapaita hydroksiryhmiä, saadaan tarkoituksenmukaisesti vastaavista bentsyylietyleenidiamiineista, joissa yksi tai useampi ryhmistä R_5 , R_6 ja R_7 ovat metoksyryhmiä (joita voidaan valmistaa aikaisemmin ilmoitetulla tavalla) lohkaisemalla eetteri booritribromidilla, esimerkiksi metyleenikloridi-suspensiossa -60°C :ssa (E. Angerer, Habilitationsschrift, Universität Regensburg 1983). Näin saadut hydroksiyhdisteiden dihydrobromidit muutetaan tarkoituksenmukaisesti sen jälkeen kun amiinit on vapautettu, metanolissa tai etanolissa eetteripitoisella suolahapolla tai eetterissä kloorivetykaasulla vastaaviksi diamiinien II dihydroklorideiksi, joissa B on ryhmillä R_5 , R_6 ja R_7 substituoitu fenyyliiryhmä ja tässä tapauksessa vähintään yksi ryhmistä R_5 , R_6 , R_7 on hydroksiryhmä.

Diamiineja II, joissa R_1 tai R_1 ja R_2 merkitsevät C_1 - C_6 -alkyyliiryhmiä, bentsyyliiryhmiä tai fenyylietyyliiryhmiä, saadaan vastaavista α -aminohappoamideista, joiden valmistuksessa käytetään ammoniakkin sijasta C_1 - C_6 -alkyyliamiinia, C_1 - C_6 -dialkyyliamiinia, bentsyyliamiinia

tai fenyylietyyliamiinia. Tällöin on mahdollisesti edullista suojata käytetyn α -aminohapon α -aminoryhmä tavanomaisella suojaryhmällä (esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyliryhmällä. Näin saadun, suojatun α -aminohapon reaktio amiinin HNR_1R_2 kanssa tapahtuu tarkoituksenmukaisesti tunnetulla tavalla N-hydroksisukkinimidin ja disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

α -aminosuojaryhmä lohkaistaan sitten ennen LiAlH_4 :llä tapahtuvaa pelkistystä tunnetulla tavalla asidolyytisesti (esimerkiksi kyllästetyllä bromivetyliuoksella jäätetikassa). Jos sitävastoin bentsyylioksikarbonyyliryhmän tapauksessa (α -aminoryhmän suojaryhmänä) tätä ei etukäteen lohkaista, vaan suojattu happoamidi pelkistetään suoraan LiAlH_4 :llä, niin saadaan vastaavia kaavan II mukaisia amiineja, joissa ryhmä R_3 on metyyliiryhmä ($\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_1, \text{R}_2=\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli, bentsyyli tai fenyylietyyli). Kaavan II mukaisia amiineja, joissa R_3 ja/tai R_4 merkitsevät $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyliiryhmiä (R_1 ja R_2 merkitsevät tällöin samaa kuin edellä), voidaan saada esimerkiksi tunnetulla tavalla myös mono- ja dialkyloimalla vastaavat happoamidit, joilla on kaava



ja lopuksi pelkistämällä LiAlH_4 :llä. Valmistettaessa diamiineja II, joissa R_3 tai R_3 ja R_4 tai R_1 ja R_3 ovat metyyliiryhmiä, mono- tai dimetyloidaan vastaavat α -amino-happoamidit tai vastaavat diamiinit esimerkiksi kloorimuurahaishappometyyliesterillä (Bull.Chem.Sos.Jpn. 53, 2275 (1980)) tai alkyloimalla pelkistäen formaldehydillä muurahaishapon läsnäollessa (Org. Synth. Coll. Vol. III, 723), joiden pelkistyksestä litiumaluminiumhydridillä tavanomaisella tavalla (esim. kuten julkaisussa "Dissertation von Manfred Schmidt, Universität Regensburg, 1984, Seite 121" on kuvattu) saadaan tulokseksi N-substituoidut

diamiinit II. Tässä reaktiossa muutetaan samanaikaisesti muurahaishappometyyliesteriryhmä metyyliiryhmäksi. Neljän metyyliiryhmän liittämiseksi asemiin R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 alkylroidaan diamiinit II joissa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 =H formaldehydi/muurahaishapolla pelkistään (Org. Synth. Coll. Vol. III, 723).

Diimiinit II, joissa R_1 ja R_3 ovat isopropyyliiryhmiä, syntetisoidaan esimerkiksi siten, että ne muutetaan tunnetulla tavalla asetonilla Schiff'in emäksiksi ja nämä pelkistetään litiumaluminiumhydridillä. Asemassa R_3 oleva isopropyyliiryhmä voidaan myös liittää siten, että α -aminohappojen aminoryhmä kondensoidaan asetonilla ja nämä johdannaiset muutetaan kuvatulla tavalla natriumboorihydridillä diamiineiksi II (vertaa Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universität Regensburg, Seite 119pl22). Tällöin imiini-ryhmä pelkistetään N-isopropyyliiryhmäksi. Vastaavasti liitetään asemassa R_3 olevat bentsyyli- tai fenyylietyyliiryhmät siten, että α -aminohappojohdannaisten aminoryhmät kondensoidaan bentsaldehydillä tai asetononilla ja lopuksi pelkistetään $LiAlH_4$:llä.

Tällaisten kaavan II mukaisten diamiinien, - joissa B merkitsee jotakin ilmoitetuista heterosyklisistä ryhmistä, - valmistus voi tapahtua esimerkiksi vastaavista heterosyklisistä aldehydeista (esimerkiksi tienyyli-(2)-aldehydi) tai vastaavista heterosyklisistä aminohapoista (se tarkoittaa alaniinin johdannaista, jolloin alaniini on substituoitu β -asemassa vastaavalla heterosyklisellä ryhmällä) edellä ilmoitettujen menetelmien mukaisesti.

Asyloimalla OH-ryhmiin tai aminoryhmiin, jotka sijaitsevat diamiinien II fenyyliiryhmässä, voidaan liittää C_1 - C_6 -alkanoyylioksi-ryhmät (fenolipitoiset hydroksiryhmät voidaan myös muuttaa bentsoyylioksi-ryhmiksi. Asylointireagensseja ovat tällöin alifaattisten C_1 - C_6 -karboksyylihappojen happohalogenidit, etupäässä happokloridit sekä bentsoyylikloridi C_6H_5COO -substituentin kohdalla. Myös

vastaavia happoanhydridejä, esimerkiksi CH_3COO -substituentin muodostukseen tarvittavaa asetanhydridiä, voidaan käyttää. $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkaanisulfonyyli-substituentit liitetään vastaavasti, viimeksimainitut esimerkiksi vastaavien

5 sulfonihappokloridien avulla. Näissä asylointireaktioissa molemmat alifaattiset aminofunktiot suojataan tarkoituksenmukaisesti muodostamalla imiini, esimerkiksi bentsaldehydillä.

Asyloinnin jälkeen imiini-ryhmä voidaan lohkaista takaisin aminoryhmäksi esimerkiksi hydrolysoimalla laimennetulla HCl :llä.

Valmistettaessa yhdisteitä, joilla on ryhmässä B karboksyylifunktio tai karbonyylifunktio, lähdetään vastaavista metyleenioksi-alkyyliyhdisteistä. Eetterin muodostus CH_2OCH_3 -substituentissa pysyy koko synteesin ajan muuttumattomana. Diamiinin II vaiheessa suoritetaan eetterin lohkaus CH_2OH -yhdisteeksi, kuten edellä kuvattiin. Vahvoilla hapettimilla, esimerkiksi CrO_3 :lla voidaan CH_2OH -ryhmä liittää karboksyyli-ryhmään. Karboksyyli-ryhmä

15 voidaan muuttaa neutraloimalla emäksillä fysiologisesti hyväksyttävien kationien karboksilaattisuoloiksi, esimerkiksi alkalihydroksideilla, erityisesti NaOH :lla, KOH :lla tai maa-alkalihydroksideilla, erityisesti $\text{Mg}(\text{OH})_2$:lla, $\text{Ca}(\text{OH})_2$:lla. Alkali- tai maa-alkalihydroksidien asemesta

20 voidaan myös käyttää muita alkalisesti reagoivia aineita, esimerkiksi karbonaatteja. Myös ammoniumioni NH_4^+ sekä substituoidut ammoniumionit NR_4^+ ($\text{R} = \text{vety, C}_1\text{-C}_6\text{-alkyyli, fenyylili tai bentsyyli}$) voidaan liittää joko antamalla karboksyyliyhdisteiden reagoida vastaavien amiinien kanssa tai suorittamalla ionienvaihto NR_4^+ -muodossa olevilla

25 ionienvaihtajilla.

Karboksyyli-ryhmä voidaan esteröidä $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoholien avulla ja antamalla reagoida ammoniakin tai amiinien NR_3 ($\text{R} = \text{vety, C}_1\text{-C}_6\text{-alkyyli}$) kanssa se voidaan muuttaa vastaviksi happoamideiksi. Annettaessa vettä poistavien ainei-

35

den, esimerkiksi P_2O_5 :n vaikuttaa, muodostuu karbonyyliaminoryhmästä syanoryhmä.

Edellä kuvatulla tavalla saatujen, tyyppin II mukais-
 5 ten yhdisteiden säästävässä hapetuksessa CH_2OH -ryhmillä, esimerkiksi Oppenauerin mukaan asetoni/alumiini-isopropoksidilla, muodostuu formyylijohdannaisia. Jos valmistuk-
 sessa käytetään eetterisubstituenttia $CHR-O-CH_3$ ($R=C_1-C_6$ -alkyyli), niin tällöin vastaavat yhdisteet voidaan muut-
 10 taa eetterin lohkaisulla ja hapettamalla vastaava alkoholi-
 pitoinen ryhmä, C_1-C_6 -karbonyylillä substituoiduiksi yhdis-
 teiksi.

Amino-substituentit NR_2 ($R=vety, C_1-C_6$ -alkyyli)
 liitetään siten, että diamiinien II synteesi aloitetaan
 vastaavilla aminosubstituenteilla, mutta substituentit,
 15 mikäli ne sisältävät vielä NH -sidoksia, suojataan bentso-
 yloimalla, esimerkiksi bentsoyylidikloridilla. Aminosubsti-
 tuentissa olevat bentsoyyliryhmät pelkistetään tosin
 $Li AlH_4$ -pelkistyksen aikana bentsyyliryhmiksi. Nämä voi-
 daan kuitenkin lohkaista hydrogenolyttisesti, esimerkik-
 20 si antamalla veden vaikuttaa käyttäen apuna katalysaatto-
 ria - platinaa/hiilen pinnalla.

Aminosubstituenttien NH -ryhmät voidaan muuttaa NR -
 ryhmiksi ($R=C_1-C_6$ -alkyyli) alkyloimalla. Perusteellisella
 alkyloinnilla, esimerkiksi dimetyylisulfaatilla, tai saat-
 25 tamalla happameksi vahvoilla hapoilla, kuten suolahapolla
 tai rikkihapolla, voidaan kaikki amino-substituentit NR_2
 muuttaa vastaaviksi ammonium-substituenteiksi NR_3 , joissa
 R voi olla vety, C_1-C_6 -alkyyli. Aminoryhmät NH_2 ja NHR
 ($R=C_1-C_6$ -alkyyli), jotka sisältävät vielä yhden tai kak-
 30 si H -atomia, voidaan muuttaa asyloimalla, kuten OH -yhdis-
 teiden kohdalla kuvattiin, monoasyloiduiksi substituen-
 teiksi $NHCOR'$ ja $NRCOR'$ ($R'=C_1-C_6$ -alkyyli). Tämä tapahtuu
 sen jälkeen, kun on valmistettu kompleksit I, joissa ety-
 leenidiamiini-molekyylioson koordinoitua NH_2 -ryhmät rea-
 35 goivat asylointiaineita kohtaan voimakkaasti pelkistäen.

Asylointiaineiden sijasta voidaan myös käyttää sulfonylointiaineita C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyliamino-ryhmien muodostuessa.

Bentsyyli substituentin B aromaattisessa renkaassa olevan aminoryhmän hapetus voi tapahtua menetelmien avulla, jotka on ilmoitettu julkaisussa "Hoube-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Stickstoffverbindungen I, Teil I, Thieme-Verlag Stuttgart 1971, Seite 843-849" esimerkiksi perhapoilla, kuten peroksidirikkihapolla (esimerkiksi ammonium-peroksidisulfaatilla) peroksimonorikkihapolla, peroksietikkahapolla, peroksitrifluoretikkahapolla, peroksimaleiinihapolla. Reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi rikkihapossa, jääetikassa tai halogenoiduissa hiilivedyissä (CH_2Cl_2) 10-150°C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti 10-80°C:ssa, erityisesti 10-20°C:ssa.

Sulforyhmä kestää SO_3^- -anionin muodossa kauemmin kuin diamiineiksi II ja platinakomplekseiksi I johtavat reaktiovaiheet. Se voidaan muuttaa saattamalla happameksi vahvoilla hapoilla SO_3H -muotoon. Lisäämällä emäksiä tai alalisesti reagoivia aineita saadaan tulokseksi vastaavat sulfonaatit fysiologisesti hyväksyttävien kationien kanssa (vastaavasti kuten karboksilaatit). Sulforyhmän esteröinti C_1 - C_6 -alkoholeilla tai amidointi ammoniakilla, primäärillisillä amiineilla RNH_2 ja sekundäärillisillä amiineilla R_2NH ($R = C_1$ - C_6 -alkyyli) johtaa diamiinien II vaiheessa sulfonihappoestereiksi tai sulfonihappoamideiksi, joissa on substituentit SO_3R , SO_2NH_2 , SO_2NHR , SO_2NR_2 .

C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyli-substituentteihin, jotka ovat reaktion alussa bentsaldehydissä, ei vaikuteta reaktioissa diamiinien II ja platina-kompleksien I muodostuessa. Edelleen selvennystä varten viitataan joidenkin kaavan II mukaisten lähtöyhdisteiden valmistukseen esimerkkien 17-25 yhteydessä sekä Ulrich Holzinger'in diplomityöhön "Synthese und Untersuchung von N-alkyl substituierten tumorhemmenden 1,2-diamino-3-phenylpropan-dichloroplatin-(II)-komplexen", Fachbereich Chemie-Pharmazie der Universität Regensburg, 1985.

Muiden lähtöaineiden valmistus voi tapahtua vastaavalla tavalla.

Lähtöyhdistettä II, jossa B on 4-kloori-fenyyli-ryhmä ja ryhmät R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä, voidaan
5 valmistaa esimerkiksi seuraavasti (muiden vastaavien lähtöaineiden valmistus voi tapahtua vastaavalla tavalla):

4-kloorifenyylialaniinimetyyli-esteri-hydrokloridia:

0,14 moolia (10 ml, 16,5 g) tionyylikloridia tiputetaan -5°C :ssa 100 ml:aan metanolia. Sen jälkeen kun on
10 lisätty 0,11 moolia (22 g) 4-kloorifenyylialaniinia kuumennetaan 15 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Sen jälkeen kun liuotin on poistettu tislamalla kuivataan valkoinen jäännös korkeavakuumissa.

Reaktio tapahtuu kvantitatiivisesti. Esterin muodostusta voidaan seurata IR-spektroskooppisesti bandin
15 esiintymisestä noin 1750 cm^{-1} :ssa. Tuotetta käytetään ilman eri puhdistusta seuraavaan vaiheeseen.

4-kloorifenyylialaniiniamidia:

0,1 moolia (25 g) 4-kloorifenyylialaniinimetyyli-
20 esteri-hydrokloridia liuotetaan 250 ml:aan metanolia. Sitten ammoniakkia johdetaan 0°C :ssa useita kertoja kulloinkin kyllästymiseen saakka. Reaktio päätetään 4 päivän kuluttua. Liuotin poistetaan tislamalla ja valkoinen
jäännös kuivataan. Tuotetta käytetään tässä muodossa seuraavaan vaiheeseen.
25

1,2-diamino-3-(4-kloorifenyyli)propania:

0,1 moolia (20 g) 4-kloorifenyylialaniiniamidia tai -hydrokloridia lisätään pieninä annoksina hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa on 0,3 moolia LiAlH_4 :ää 250 ml:
30:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 24 tunnin ajan paluujäähdyttäen ja lopuksi hydrolysoidaan jäällä jäähdyttäen tipoittain 1,2 moolilla H_2O :ta. Sen jälkeen kun on edelleen sekoitettu tunnin ajan huoneen lämpötilassa suodatetaan lietemäisenä kiinteänä aineena muodostuneesta hydrolyysituotteesta erilleen. Tätä jäännöstä
35

uutetaan 24 tunnin ajan 125 ml:lla tetrahydrofuraania. Suodos ja uute yhdistetään.

1,2-diamino-3-(4-kloorifenyyli)propaani-dihydrokloridia (lähtöaine II):

5 Valmistus voi tapahtua kahta eri menetelmää käyttäen:

a) Yhdistetyt tetrahydrofuraani-liuokset (suodos ja uute) haihdutetaan puoleen tilavuusmäärään ja lopuksi lisätään tipoittain jäällä jäähdyttäen konsentroitua HCl:ää. Saostuva dihydrokloridi suodatetaan ja kuivataan.

10 b) Yhdistetyt tetrahydrofuraani-liuokset haihdutetaan ja öljymäinen jäännös liuotetaan 5-10 ml:aan absoluuttista etanolia. Tämän jälkeen lisätään jäällä jäähdyttäen ja voimakkaasti sekoittaen 20 ml eetteripitoista suolahappoa tipoittain. Dihydrokloridi erottuu sen jälkeen kun on lisätty 20 ml eetteriä -40°C :ssa hienona valkoisena kiinteänä aineena (jähmettymispiste $249-252^{\circ}\text{C}$, hajoaminen 240°C :sta alkaen).

Keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen. Farmaseuttiset valmisteet tai lääkeaineet voivat sisältää yhtä tai useampaa keksinnön mukaista yhdistettä tai myös niiden seoksia muiden farmaseuttisesti vaikuttavien aineiden kanssa. Farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen voidaan käyttää tavanomaisia farmaseuttisia kantaja- ja apuaineita. Lääkeaineet voidaan esimerkiksi annostella enteraalisesti, parenteraalisesti (esimerkiksi ruiskeena laskimoon, lihakseen, ihonalaiseen kudokseen) tai suun kautta. Annostelu voi tapahtua esimerkiksi tablettien, kapsleiden, pillereiden, lääkerakeiden tai lääkepuikkojen muodossa. Nesteinä tulevat kyseeseen esimerkiksi: öljymäiset tai vesipitoiset liuokset tai suspensiot (esimerkiksi seesam- tai oliiviöljyssä), emulsiot, injisoitavat vesipitoiset ja öljymäiset liuokset tai suspensiot. Edelleen voidaan valmistaa esim. kuiva-ampulleja, jotka sisältävät vaikuttavana

aineena kaavan I mukaista, keksinnön mukaista yhdistettä, jolloin ennen käyttöä tällaisten kuiva-ampullien sisältö liuotetaan esimerkiksi fysiologiseen keittosuolaliuokseen tai fysiologisen keittosuolaliuoksen ja esimerkiksi dime-
 5 tyylisulfoksidin seokseen.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä havaitaan hyvä kasvaimien kasvua estävä vaikutus esimerkiksi M 5076 verkkomaisen sidekudoksen sarkoomassa (hiirellä), P 388-leukemiassa (hiirellä), L 5222-leukemiassa (rotalla) ja ihmisen MDA-MB 231-rintasyöpä solukannassa. Esimerkiksi annosteltaessa subkutaanisesti esimerkin 4 mukaista yhdistettä annostuksen ollessa 30,0 mg/kg painokiloa kohti hiirelle saavutetaan hiiren verkkomaisen sidekudoksen sarkoomassa lähtökasvaimen pieneneminen. Testattaessa hormoneista riippumatonta ihmisen rintasyöpä-solukantaa MDA-MB 231 (kts
 10 Dissertation von Manfred Schmidt, Universität Regensburg 1984, Seite 78, 168 ff) havaitaan, että keksinnön mukaiset yhdisteet estävät in vitro tämän solukannan kasvun 50 %:sti esimerkiksi konsentraation ollessa $1-5 \cdot 10^{-6}$ moolia/litra, erityisesti $1,3-2,5 \cdot 10^{-6}$ moolia/litra. Samaa suuruusluokkaa on [^3H]-tymidiinirakenteen estyminen. Suoritettaessa soluviljelykoe käyttäen hiiren leukemiaa L 1210 havaitaan, että keksinnön mukaiset yhdisteet estävät 50 %:sti kasvun annostuksen ollessa esimerkiksi 0,01-0,2 µg/ml.

25 Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutuksen suunta on verrattavissa tunnettuun aineeseen Cisplatin'iin. Keksinnön mukaisten yhdisteiden kohdalla toksiset sivuvaikutukset ovat kuitenkin huomattavasti vähäisempiä.

Alhaisin, jo tehokas annos hiiren verkkomaisen sidekudoksen sarkoomassa on esimerkiksi 5-3,2 mg/kg intraperitoneaalisesti annosteltuna. Yleisenä annostusalueena (hiiren verkkomaisen sidekudoksen sarkoomassa) tulee kyseeseen esimerkiksi: 3,2-30,0 mg/kg intraperitoneaalisesti tai intravenöösisti annosteltuna, erityisesti 15 mg/kg.

35 Keksinnön mukaisten yhdisteiden indikaatioina voi-

vat tulla kyseeseen: Sairaudet, joissa esiintyy kasvaimia, erityisesti rintasyöpä, leukemia, verkkomaisen sidekudoksen sarkooma, edelleen munasarjan, eturauhasen ja kohdun limakalvon sarkooma.

- 5 Farmaseuttiset valmisteet sisältävät yleensä 100-200, edullisesti 150 mg keksinnön mukaista aktiivista komponenttia.

- Annostelu voi tapahtua esimerkiksi tabletteina, kapsuleina, pillereinä, lääkerakeina, lääkepuikkoina, salvoina, 10 geeleinä, voiteina, jauheina, sirotejauheina, aerosoleina tai nestemäisessä muodossa. Nestemäisinä käyttömuotoina tulevat kyseeseen esimerkiksi: öljymäiset tai alkoholipitoiset tai vesipitoiset liuokset sekä suspensiot ja emulsiot. Edullisena pidettyjä käyttömuotoja ovat tabletit, 15 jotka sisältävä- 100-200 mg aktiivista ainetta tai liuokset, jotka sisältävät 0,02-0,04 % aktiivista ainetta.

Keksinnön mukaisten aktiivisten komponenttien kertaannos voi esimerkiksi olla

- a) suun kautta annosteltavissa lääkemuo-doissa 100-200 mg, 20 edullisesti 150 mg,
b) parenteraalisesti annosteltavissa lääkemuo-doissa (esimerkiksi ruiskeena laskimoon tai lihakseen) 100-200 mg/m² ruumiin pintaa kohti,
c) peräsuolen tai vaginan kautta annosteltavissa lääkemuo- 25 doissa 1-5 %, edullisesti 2,5 %,
d) paikallisesti iholle ja limakalvoille käytettävissä lääkemuo-doissa (esimerkiksi liuoksissa, lotion-eissa, emulsioissa, salvoissa jne) 1-5 %, edullisesti 2,5 %.

Annokset viittaavat kulloinkin vapaaseen emäkseen.

- 30 Esimerkiksi voidaan suositella 3 kertaa päivässä 1-4 tablettia, jotka sisältävät 100-200 mg vaikuttaa ainetta tai esimerkiksi annosteltaessa ruiskeena laskimoon 1000 ml, vaikutusainepitoisuuden vastatessa 100-200 mg/m² ruumiin pintaa kohti. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa 35 pienin päivittäinen annos on esimerkiksi 300 mg, suun

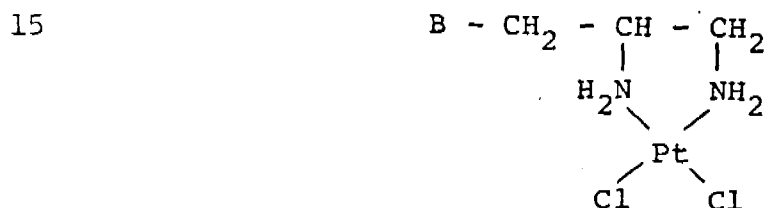
kautta annosteltava suurin päivittäinen annos ei saisi ylittää 800 mg.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden akuutti toksisuus hiirellä (ilmaistu LD 50 mg/kg Methode nach Miller und Tainter; Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) on esimerkiksi intraperitoneaalisessa annostelussa 464 mg/kg.

Lääkeaineita voidaan käyttää lääketieteessä ja eläinlääketieteessä yksinään tai seoksena muiden farmakologisesti aktiivisten aineiden kanssa.

Esimerkit:

Yleinen ohje seuraavan kaavan mukaisten cis-diamminidikloori-platina(II)-kompleksien valmistamiseksi,



jossa B merkitsee samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

Taulukon 1 esimerkit 1-16

1 mmol (415 mg) kaliumtetraklooriplatinaattia(II) liuotetaan 5 ml:aan vettä. Reaktiokolvit suojataan alumiinifoliolla valon vaikutukselta. Sekoittaen tiputetaan huoneenlämpötilassa liuos, jossa on 1 mmoolia yhdistettä II (di- tai monohydrokloridina) 5 ml:ssa vettä. Liuos lämmitetään noin 50°C:een, pH saatetaan 0,5 N NaOH:lla suunnilleen arvoksi 6 ja se kontrolloidaan pH-mittarin tai pH-indikaattoripaperin avulla ja pidetään arvossa 6 mahdollisesti lisäämällä 0,5 N NaOH:ta. Noin 5 tunnin kuluttua sakka suodatetaan erilleen ja tämän jälkeen pestään suurella määrällä H₂O:ta ja etanolilla. Useimmiten keltaiset kiinteät aineet kuivataan korkeavakuumissa 80°C:ssa. Tavallisesti vielä oranssin suodosta sekoitetaan vielä 20

tunnin ajan, jolloin vielä saostuu huomattavia määriä sakkaa. Sen jälkeen kun on taas suodatettu erilleen toistetaan tapahtuma osittain toisen kerran. Valmistetut kompleksiyhdisteet on esitetty taulukossa 1. Kaikkien taulukossa 1 esitettyjen platinakompleksien sulamispisteet ovat 250°C:een yläpuolella.

Jos ei taulukossa 1 ole toisin ilmoitettu, niin kompleksien kohdalla on kulloinkin kyse DL-muodoista (rasemaateista).

Taulukossa 1 esitetyt kompleksit ovat väriltään vaaleankeltaisia.

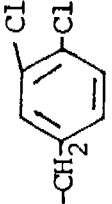
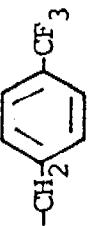
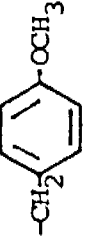
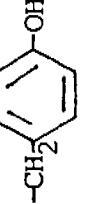
Taulukko 1 Karakteristiset IR-värihtelybandit cm^{-1} :ssä

Esim. Ryhmä	$\text{-CH}_2\text{-B}$	$\nu\text{N-H}$	$\delta\text{N-H}$	$\nu\text{Pt-N}$	$\nu\text{Pt-Cl}$	$\nu\text{Pt-Cl}$ (K cm^{-1})
1 (D-muoto)	$\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	3275 s, 3190 s, 3120 m	1567 s	587 m	302 m	
2 (L-muoto)	$\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	3275 s, 3190 s, 3120 m	1567 s	587 m	302 m	
3	$\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	3280 vs, 3200 s, 3110 w	1565 s	555 w	305 m, sh, 300 m	
4		3265 vs, 3195 s, 3110 m	1565 s	568	310 m, sh, 300 m	

ν = valenssivärähtely s = voimakas, vs = hyvin voimakas, m = keski voimakas
 sh = olkapää, br = leveä, δ = deformaatiovärähtely.

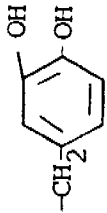
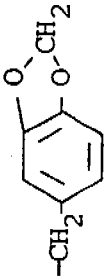
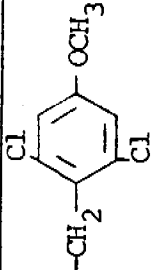
Taulukko 1 (jatkoa)

Esim. Ryhmä -CH₂-BKarakteristiset IR-värihtelybandit cm⁻¹:ssä (KBr)

	ν N-H	δ N-H	ν Pt-N	ν Pt-Cl
5 	3270 vs, 3195 vs, 3110 m	1565 s	570	325 m, sh, 300 m, br
6 	3265 s, 3195 s, 3110 m	1565 s	560	300 m, br
7 	3270 vs, 3200 s, 3120 m	1565 m	580 m	300 m, br
8 	3265 vs, 3200 s, 3110 m, sh	1565 s	580	305 m, br

Taulukko 1 (jatkoa)

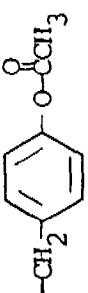
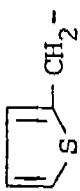
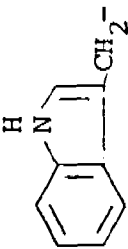
Esim. Ryhmä $-\text{CH}_2\text{B}$ Karakteristiset IR-värihtelybandit cm^{-1} :ssä (KBr)

		$\nu \text{N-H}$	$\delta \text{N-H}$	$\nu \text{Pt-N}$	$\nu \text{Pt-Cl}$
9		3280 vs, 3220 vs, 3140 s	1575 s		
10		3260 s, 3190 s, 3105 s	1560 m, br	520 w	320 w, sh, 300 w
11		3280 vs, 3200 vs, 3120 vs, br	1570 vs		
12		3275 s, 3195 s, 3115 w	1567 s	580 w	300 m

Taulukko 1 (jatkoa)

Karakteristiset IR-värihtelybandit cm^{-1} :ssä
(KBr)

Esim. Ryhmä $-\text{CH}_2-\text{B}$

		$\nu \text{N-H}$	$\delta \text{N-H}$	$\nu \text{Pt-N}$	$\nu \text{Pt-Cl}$
13		3265 vs, 3195 s, 3110 w	1565 s	570 w	310 m
14		3270 vs, 3220 vs, 3110 m	1570 s		325 m, 300 m
15		3200 vs, br, 3130 vs, br	1585s, br	615 m	325 m, sh, 310 m, br
16	 (L-muoto)	3410 s, br, 3350 s, sh, br, 3260 vs, 3190 vs, 3110	1585 s, 1575 s, 1565 s		

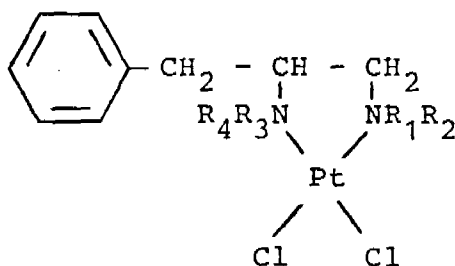
Esimerkit 17-25

Yleinen valmistusohje:

Tämän mukaisesti valmistetaan taulukossa 2 esitetyjä platina(II)-komplekseja, joilla on kaava:

5

10



Kompleksit saadaan vaaleankeltaisina, hienoina kiteisinä jauheina, jotka varautuvat erittäin helposti elektrostaattisesti. Ne eivät esimerkiksi liukene H_2O :hon, eetteriin, etikkaesteriin ja vastaaviin aineisiin, kun taas vähäinen liukenevuus CHCl_3 :een, CH_2Cl_2 :een, asetoniin, metanoliin ja etanoliin lisääntyy tyypessä esiintyvien alkyylisubstituenttien mukaan.

20 Dimetyyliformamidiin ja dimetyylisulfoksidiin kompleksit liukenevat hyvin.

Esimerkkien 17, 20, 21, 23, 24, 25 ja 26 komplekseja valmistetaan seuraavasti: 1 mmol (415 mg) kaliumtetraklooriplatinaattia (II) liuotetaan 5 ml:aan vettä. Sekoittaen lisätään huoneenlämpötilassa tipoittain neutraloitu liuos (pH 6-7), joka koostuu 1 mmoolista ligandia (diamiinia tai diamiini-dihydrokloridia) 5-10 ml:ssa vettä. Liuosta lämmitetään noin 50°C :seen ja pH-arvoa kontrolloidaan jatkuvasti. Tarpeen vaatiessa säädetään pH 1 n HCl:llä tai 1 n NaOH:lla 6:deksi.

30 10-30 minuutin kuluttua vaaleankeltainen sakka alkaa saostua. Sen jälkeen kun on sekoitettu 4-5 tunnin ajan, suodatetaan siihen mennessä muodostunut kiinteä aine erilleen, pestään suurella määrällä vettä ja pienellä määrällä (0,5 ml) etanolia. Keltaiset kiinteät aineet kuivataan

korkeavakuuissa 80°C:ssa. Vielä oranssinväristä suodosta sekoitetaan edelleen huoneenlämpötilassa, jolloin usein muodostuu edelleen ainoastaan vähäisiä määriä tuotetta.

Esimerkkien 17, 20, 23, 24 ja 25 mukaiset kompleksit sulavat 250°C:een yläpuolella. Esimerkin 21 mukainen platina-

5 kompleksi hajoo 190°C:ssa; esimerkin 26 mukainen platina-

kompleksi sulaa 175°C:ssa.

Esimerkkien 18, 19, 22, 27 ja 28 komplekseja valmistetaan seuraavasti:

10 1 mmol (415 mg) K_2PtCl_4 :ää liuotetaan 5 ml:aan vettä ja sekoittaen tiputetaan liuokseen, jossa on 1 mmol ligandi-diamiinia 6 ml:ssa dimetyyliformamidia. Jos pienen määrän ligandia on tarkoitus saostua, lisätään enemmän dimetyyliformamidia (noin 5-10 ml). Sen jälkeen kun on li-

15 sätty 1 ml dimetyylisulfoksidia väri muuttuu 10 min sisällä oranssista keltaiseksi. Huoneenlämpötilassa haihdutetaan korkeavakuuissa ja öljyiseen jäännökseen lisätään noin 50 ml vettä. Keltaiset kompleksit saostuvat heti ja tule-

20 vat kiteisiksi sen jälkeen kun on sekoitettu pitempään huoneenlämpötilassa (noin 1 päivä). Kiinteät aineet imusodatetaan, pestään paljolla vedellä ja pienellä määrällä etanolia ja kuivataan korkeavakuuissa 80°C:ssa. Esimerkkien 18 ja 19 mukaiset kompleksit sulavat 250°C:een ylä-

25 puolella. Esimerkin 22 mukainen kompleksi hajoo 210°C:ssa. Esimerkkien 27 ja 28 mukaiset kompleksit sulavat 125°C:ssa tai 110°C:ssa.

Taulukko 2

Karakteristiset IR-värihtelybandit cm^{-1} :ssä (KBr)

Esim.	R ₃	R ₄	R ₁	R ₂	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C-H}}$	$\delta_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\delta_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{Pt-N}}$	$\nu_{\text{Pt-Cl}}$
17	H	H	CH ₃	H	3290 m 3180 s 3130 vs	3070 m 2940 w 3040 m	1580 m	1610 s 1500 s	750 s 700 s	580 w 465 w	310 m
18	CH ₃	H	H	H	3280 w 3200 m 3120 vs	3040 w 2960 w	1580 m	1605 w 1500 m	745 s 730 s 695 s	580 w 545 w 450 w	310 m
19	CH ₃	H	CH ₃	H	3120 vs	3040 w 2950 w 2870 vw	1585 vw	1605 w 1500 m	745 s 700 s	565 w 450 vw	310 m
20	H	H	CH ₃	CH ₃	3210 vs 3180 vs 3120 s	3020 m 2940 m 2870 vw	1585 m	1605 w 1500 s	755 s 705 s	585 m 545 m 460 m	310 s
21	CH ₃	CH ₃	H	H	3120 vs	3030 m 2940 m 2860 w	1585 w	1605 m 1500 s	740 s 700 s	580 m 450 m	310 s

Taulukko 2 (jatkoa)

Karakteristiset IR-värähtelybandit cm^{-1} :ssä (KBr)

Esim.	R_3	R_4	R_1	R_2	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C-H}}$	$\delta_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\delta_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{Pt-N}}$	$\nu_{\text{Pt-Cl}}$
22	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	fehlt	3030 w 3000 m	2940 s 2850 m	fehlt	1605 w 1500 m	740 vs 700 s	580 w 435 w 315 s
23	H	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	3180 s 3120 vs	3040 w	2980 s	1585 w	1605 w 1500 m	750 s 700 s	580 s 465 s 315 s
24	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	H	3280 m 3200 vs	3040 w	2980 w	1580 s	1605 w 1500 m	750 s 700 s	585 w 460 w 315 s
25	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	3275 m 3190 s 3130 vs	3040 s	2980 vs	1580 s	1610 w 1500 s	750 s 700 vs	580 m 460 m 315 s
26	CH_3	H	CH-CH_3 C_6H_5	H	3150 s	3060 m 3030 m	2980 w 2930 w	1580 w	1605 w 1500 s	750 s 740 s 700 vs	585 vw 520 w 310 m
27	CH-CH_3 C_6H_5	H	H	H	3230 s	3080 m 3040 s	2990 m 2930 w	1590 w	1610 w 1500 m	750 s 700 vs	595 vw 440 m 330 m

Taulukko 2 (jatkoa)

Esim.	R ₃	R ₄	R ₁	R ₂	Karakteristiset IR-värihtelybandit cm ⁻¹ :ssä (KBr)						
					ν N-H	ν C-H	δ N-H	ν C=C	δ C-H	ν Pt-N	ν Pt-Cl
28	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	3230 s 3190 s	3040 s 3070 s	2920 m	1590 w 1610 m 1500 m	750 s 700 vs	575 vw 440 m	320 m

Lähtöamiinien valmistus esimerkkejä 17-28 varten.

a) (S)-2-amino-1-N-metyyliamino-3-fenyylipropaani

Jäällä jäähdyttäen lisätään pieninä annoksina 10 mmol (1,78 g) (L)-fenyylialaniinimetyyliamidia sekoitettuun suspensioon, jossa on 30 mmol (1,14 g) LiAlH_4 :ää noin 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta kuumennetaan 24 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Ylimäärän LiAlH_4 :ää hydrolysoimiseksi lisätään, sen jälkeen kun on jäähdytetty 0°C :seen, tipoittain 120 mmol (2,16 ml) vettä. Suodatetaan imusiivillä käyttäen ja suodos haihdutetaan. Jäännöstä uutetaan yön ajan 150 ml:lla tetrahydrofuraania Soxhlet-laitteistossa. Uute yhdistetään suodokseen ja liuotin tislataan vakuumissa. Heikosti kellertävä raakatuote tislataan korkeavakuumissa (10^{-4} torria) 75°C :ssa ilmahaudelämpötilassa.

15 Dihydrokloridin jähmettyminen 89°C .

Tällöin käytettyä (L)-fenyylialaniinimetyyliamidia saadaan seuraavasti:

50 mmol (8,96 g) (L)-fenyylialaniinimetyyliesteriä liuotetaan 75 ml:aan absoluuttista metanolia ja jäähdytetään jää-keittosuolahauteessa -10°C :een. Sitten liuos kyllästetään kuivalla metyyliamiinilla (kiehumpiste -7°C) ja sekoitetaan yön ajan. Jäähdytys ja em toimenpide toistetaan kaksi kertaa. Liuotin tislataan vakuumissa, ja saatu öljymäinen tuote kiteytetään uudelleen etikkaesterieetteri-seoksella (1:1). Annettaessa seistä -20°C :ssa kiteytyy valkoinen kiinteä aine. Jähmettymispiste 57°C .

25

b) (S)-2-amino-1-N,N-dimetyyliamino-3-fenyylipropaani

Valmistus 12,5 mmoolista (3,41 g) (L)-fenyylialaniinidimetyyliamidihydrobromidia (valmistus on ilmoitettu myöhemmin) ja 37,5 mmoolista (1,42 g) LiAlH_4 :ää suoritetaan vastaavasti kuten kohdassa a). Tislaus korkeavakuumissa tapahtuu 100°C :ssa/ 10^{-4} torrin paineessa (ilmahaudelämpötila). Saatu yhdiste on väritön öljy.

30

N-bentsyylioksidikarbonyyli-(L)-fenyylialaniini

35 100 mmol (16,51 g) (L)-fenyylialaniinia liuotetaan

50 ml:aan 2n NaOH:ta, jäähdytetään jäähauteessa ja lisätään tipoittein 106 mmol (15,04 ml) kloorimuuraishaishappobentsyyliesteriä. Sekoitetaan 30 min ajan huoneenlämpötilassa. Jos tuote saostuu jo tällöin, lisätään niin paljon vettä, kunnes muodostuu kirkas liuos. Tiputetaan 4n suolahappoa, kunnes tapahtuu hapan reaktio ($\text{pH} = 4$) ja ravistellaan kolme kertaa etikkaesterin kanssa. Orgaaniset faasisit kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan vakuumissa. Saadaan väritön, öljymäinen tuote. Se liuotetaan 200 ml:aan kloroformia, lisäämällä 400 ml petrolieetteriä saostetaan kylmässä ja imusuodatetaan suuressa imusiivilässä. Värittömiä kiteitä.

Bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniinidimetyyliamidi

20 mmol (5,99 g) N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniinia ja 24 mmol (2,76 g) N-hydroksisukkinimidiä liuotetaan 30 ml:aan kloroformia ja jäällä jäähdyttäen ja sekoittaen lisätään 22 mmol (4,34 g) disykloheksyylikarbo-di-imidiä, noin 10 ml:aan kloroformia liuotettuna. Sen jälkeen kun on sekoitettu 10 min ajan jäähdytetään jää-keit-tosuolahauteessa -10°C :een ja lisätään 20 mmol (0,90 g) kondensoitunutta, kuivaa dimetyyliamiinia (kiehumispiste $+7^{\circ}\text{C}$). Sekoitetaan 24 tuntia, jolloin jäähdytyschaude voidaan hitaasti sulattaa. Muodostunut sakka suodatetaan ja suodos pestään peräjälkeen kulloinkin 20 ml:lla 2n suolahappoa, kyllästettyä NaHCO_3 -liuosta ja vettä. Sen jälkeen kun on kuivattu natriumsulfaatilla ja liuotin on poistettu tislamalla vakuumissa saadaan öljyinen tuote. Se tislataan 240°C :ssa ilmahaudelämpötilassa korkeavakuumissa (10^{-4} torrin paineessa). Väritön, hyvin sitkeän nestemäinen öljy.

(L)-fenyylialaniinidimetyyliamidi-hydrobromidi

13 mmoolin (4,28 g) bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniini-dimetyyliamidia päälle kaadetaan 10 ml jääkylmää kyllästettyä HBr - jääetikka - liuosta (40 %)

ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa 60 min ajan. Reaktioseos haihdutetaan vakuuissa. Värittömpään, öljymäiseen tuotteeseen lisätään noin 150 ml eetteriä ja annetaan seistä 15 tunnin ajan -20°C :ssa. Muodostuu valkoinen, kiteinen kiinteä aine. Se imusuodatetaan, kuivataan ja sitä käytetään ilman eri puhdistusta lopuksi tapahtuvaan pelkistykseen.

5 c) (S)-2-amino-1-N-isopropyyliamino-3-fenyylipropaani

Valmistus 20 mmoolista (5,74 g) (L)-fenyylialaniini-isopropyyliamidi-hydrobromidia (valmistus katso myöhemmin) ja 60 mmoolista (2,28 g) LiAlH_4 :ää suoritetaan vastaavasti kuten kohdassa a). Tislaus korkeavakuuissa tapahtuu 145°C :ssa/ 10^{-4} torrin paineessa (ilmahaudelämpötila). Amiini on väritön öljy.

15 N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniini-isopropyyliamidi

20 mmol (5,99 g) N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniinia ja 24 mmol (2,76 g) N-hydroksisukkinimidiä liuotetaan 30 ml:aan kloroformia ja jäällä jäähdyttäen ja sekoittaen lisätään 22 mmol (4,54 g) disykloheksyylikarbodi-imidiä, noin 10 ml:aan kloroformia liuotettuna. Sen jälkeen kun on sekoitettu 10 min ajan huoneenlämpötilassa lisätään 20 mmol (1,71 ml) isopropyyliamiinia. 24 tunnin kuluttua muodostunut sakka suodatetaan ja suodos pestään peräjälkeen 20 ml:lla laimennettua suolahappoa, kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella ja vedellä. Natriumsulfaatilla kuivattamisen ja liuottimen tislaamisen jälkeen saatu vahmainen jäännös kiteytetään uudelleen etikkaesteri/petrolietterillä. Väritön kiteinen aine.

30 (L)-fenyylialaniini-isopropyyliamidi-hydrobromidi
20 mmoolin (6,81 g) N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniini-isopropyyliamidia päälle kaadetaan 15 ml jääkylmää kyllästettyä HBr -liuosta (noin 40 %:sta) ja sekoitetaan 60 min ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan vakuuissa. Värittömpään, öljymäiseen tuotteeseen lisätään noin 150 ml eetteriä ja annetaan seistä

15 tunnin ajan -20°C :ssa. Muodostuu hyvin hygroskooppi-
nen, valkoinen, kiteinen kiinteä aine. Se imusuodatetaan
imusiivilää käyttäen, kuivataan ja käytetään ilman eri
puhdistusta lopuksi tapahtuvaan pelkistykseen (värittä-
5 miä kiteitä).

d) (S)-2-N-metyyliamino-1-(N-(S)-1-fenyylietyyliamino)-
3-fenyylipropaani

Valmistus 18,2 mmoolista (7,30 g) N-bentsyylioksi-
karbonyyli-(L)-fenyylialaniini-(S)-1-fenyylietyyliamidia
10 (valmistus katso myöhemmin) ja 164 mmoolista (6,22 g)
 LiAlH_4 :ää suoritetaan vastaavasti kuten kohdassa a).
Sitten hydrolysoidaan jäällä jäähdyttäen 656 mmoolilla
(11,80 ml) vettä. Korkeavakuuissa tislautuu ensiksi muo-
dostunut bentsyylialkoholi (noin 100°C). Diamiini kiehuu
15 noin 150°C :ssa/ 10^{-4} torrin paineessa (ilmahaudelämpötila).
Väritön öljy.

N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniini-
(S)-1-fenyyli-etyyliamidi

valmistus 20 mmoolista (5,99 g) N-bentsyylioksikar-
20 bonyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniinia, 24 mmoolista
(2,76 g) N-hydroksi-sukkinimidiä, 22 mmoolista (4,54 g)
disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 20 mmoolista (2,53 g) (S)-
1-fenyylietyyliamiinia tapahtuu vastaavasti kuten kohdas-
sa c). Väritön kiinteä aine, jähmettymispiste 99°C .

25 e) 1-amino-(S)-2-N-metyyliamino-3-fenyylipropaani

Jäällä jäähdytettyyn suspensioon, jossa on 90 mmol
(3,41 g) LiAlH_4 :ää 100 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään
pieninä annoksina 10 mmol (2,36 g) N-etyylioksikarbonyyli-
(L)-fenyylialaniiniamidia (valmistus (L)-fenyylialaniini-
30 amidista ja kloorimuuraishaishappoetyyliesteristä Na_2CO_3 :n
läsnäollessa jäähauteessa). Kuumennetaan 24 tunnin ajan
paluujäähdyttäen. Sitten hydrolysoidaan jäällä jäähdyttä-
en 360 mmoolilla (6,50 ml) vettä. Edelleen käsittely kuten
kohdassa a). Tislataan 75°C :ssa ilmahaudelämpötilassa kor-
35 keavakuuissa (10^{-4} torrin paineessa). Väritön neste.

Hydrokloridin jähmettymispiste 160°C .

f) 1-amino-(S)-2-N,N-dimetyyliamino-3-fenyylipropaani

100 mmooliin (3,85 ml) 98 %:sta muurahaishappoa
liuotetaan 20 mmol (3,28 g) (L)-fenyylialaniiniamidia
5 sekoittaen ja sitten lisätään 60 mmol (4,47 ml) 37 %:sta
vesipitoista formaldehydiliuosta. Lämmitetään lyhyen aikaa,
kunnes hiilidioksidin kehittyminen alkaa (noin 2-3 minuut-
tia) ja sitten sekoitetaan edelleen ilman lämmön lisäystä.
Sitten kun kaasun kehittyminen päättyy, sekoitetaan vielä
10 15 min ajan paluujäähdyttämällä 100°C :ssa. Jäähdyttämisen
jälkeen lisätään 20 ml 2n suolahappoa ja rotaatiohaidut-
timessa poistetaan ylimääräiset eduktit ja vesi. Keltainen
öljymäinen jäännös liuotetaan 7 ml:aan vettä ja amiini va-
pautetaan lisäämällä 5 ml 18 n natronlipeätä. Orgaaninen
15 faasi erotetaan ja vesipitoista faasia ravistellaan kaksi
kertaa 10 ml:n etikkaesteriä kanssa. Yhdistetyt orgaaniset
faasit kuivataan kaliumkarbonaatilla ja liuotin poistetaan.
Saadaan 17,3 mmol (3,32 g) N,N-dimetyyli-amino-(L)-fenyy-
lialaniiniamidia keltaiseksi värjäytyneenä öljynä. Tämä
20 lisätään annoksittain jäällä jäähdytettävään suspensioon,
jossa on 69 mmol (2,62 g) LiAlH_4 :ää noin 100 ml:ssa tetra-
hydrofuraania ja kuumennetaan 24 tunnin ajan paluujäähdyt-
tämällä. Sitten hydrolysoidaan jäällä jäähdyttämällä 276 mmoolilla
(4,97 ml) vettä. Edelleen käsittely vastaavasti kuten koh-
25 dassa a). Tuote tislataan korkeavakuuissa (10^{-4} torr in
paineessa) 90°C :ssa ilmahaudelämpötilassa. (Väritön öljy).

g) 1-amino-(S)-2-N-isopropyyliamino-3-fenyylipropaani

20 mmol (3,20 g) (L)-fenyylialaniiniamidia liuote-
taan 125 ml:aan bentseeniä, lisätään 20 mmol (1,47 ml) ase-
30 tonia ja spaattelin kärjellinen p-tolueenisulfonihappoa ja
kuumennetaan 12 tuntia paluujäähdyttämällä Soxhlet-laitteessa,
joka on täytetty $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$:lla sen toimiessa kuivaus-
aineena. Sen jälkeen kun liuotin on poistettu vakuuissa
saadaan ilmalle arka sitkeä öljy kondensaatiotuotteena.
35 Tämä lisätään jäällä jäähdyttävään suspensioon, jossa on
100 mmol (3,79 g) LiAlH_4 :ää 100 ml:ssa tetrahydrofuraania

ja kuumennetaan yön ajan paluujäähdyttäen. Ylimäärä LiAlH_4 :
ää hydrolysoidaan tiputtamalla hitaasti 400 mmol (7,20 ml)
vettä (jäähautteessa). Suodatetaan imusiivilää käyttäen ja
suodos haihdutetaan. Jäännöstä uutetaan yön ajan 150 ml:lla
5 tetrahydrofuraania Soxhlet-uuttolaitteessa. Uute yhdiste-
tään suodoksen kanssa ja liuotin poistetaan tislamalla
vakuumissa. Saatu kellertävä öljy tislataan korkeavakuu-
missa 80°C :ssa ilmahaudelämpötilassa (väritön neste).

Jos edelläolevassa ohjeessa käytetään 20 mmoolin
10 (1,47 ml) asetonia sijasta 20 mmol (2,33 ml) asetofenonia
tai 20 mmol (2,02 ml bentsaldehydia, niin silloin muodos-
tuvat yhdisteet 1-amino-(S)-2-(N-(R,S)-1-fenyylieetyyliamino)-
3-fenyylipropaani (tislauksessa 150°C :ssa ilmahaudelämpötilassa
korkeavakuuissa, väritön neste) tai 1-amino-(S)-2-N-bents-
15 yyliamino-3-fenyylipropaani (tislauksessa 145°C :ssa ilmahaude-
lämpötilassa korkeavakuuissa; väritön neste).

h) (S)-1,2-bis(N-metyyliamino)-3-fenyylipropaani

225 mmol (9,00 g) NaOH:ta liuotetaan 45 ml:aan vet-
tää, jäähdytetään jäähautteessa ja lisätään 49 mmol (7,35 g)
20 (S)-1,2-diamino-3-fenyylipropaania, liuotettuna noin 45 ml:
aan bentseeniä. Sekoittaen tiputetaan 30 min sisällä liuos,
jossa on 108 mmol (10,3 ml) kloorimuuraahapponatrium-
esteriä 45 ml:ssa bentseeniä, ja sekoitetaan huoneenlämpö-
tilassa 3 tunnin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan, ja ve-
25 sipitoista liuosta ravistellaan kaksi kertaa 20 ml:n bents-
eeniä kanssa. Yhdistetyt faasit kuivataan natriumsulfaa-
tilla ja liuotin poistetaan. Saadaan 40,33 mmol (11,87 g)
väritöntä kiteistä kiinteätä ainetta [(S)-1,2-bis(N-etyy-
lioksikarbonyyliamino)-3-fenyylipropaania]. Tämä lisätään
30 pieninä annoksina jäällä jäähdytettyyn suspensioon, jossa
on 370 mmol (14,0 g) LiAlH_4 :ää 300 ml:ssa tetrahydrofuraa-
nia. Sen jälkeen kun on kuumennettu 24 tunnin ajan paluu-
jäähdyttäen, hydrolysoidaan varovaisesti jäällä jäähdyt-
tään 1,5 moolilla (27 ml) vettä. Hydrolyysituotteet suoda-
35 tetaan erilleen ja suodos haihdutetaan. Jäännöstä uutetaan

12 tunnin ajan 150 ml:lla tetrahydrofuraania Soxhlet-uuttolaitteessa. Uute yhdistetään suodoksen kanssa ja liuotin tislataan vakuuissa. Heikosti ruskehtava neste tislataan korkeavakuuissa 85°C:ssa. Väritön neste.

5 i) (S)-1,2-bis(N-isopropyyliamino)-3-fenyylipropani

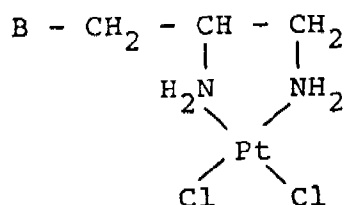
21,2 mmol (3,18 g) (S)-1,2-diamino-3-fenyylipropaania liuotetaan 125 ml:aan bentseeniä, lisätään 42,4 mmol (3,11 ml) asetonia ja spaattelin kärjellinen p-tolueenisulfonihappoa. Kuumennetaan 12 tunnin ajan paluujäähdyttämällä Soxhlet-laitteessa, joka on täytetty poltetulla kalsiumsulfaatilla sen toimiessa kuivausaineena. Sen jälkeen kun liuotin on poistettu tislamalla vakuuissa saadaan heikosti kellertävä öljy. Se liuotetaan metanoliin, jäähdytetään jää-keittosuolahauteessa -10°C:een ja lisätään 80,0 mmol (3,03 g) NaBH₄:ää. Sekoittaen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi ja kuumennetaan vielä 12 tunnin ajan paluujäähdyttämällä. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin tislataan vakuuissa erilleen ja hydrolysoidaan 30 ml:lla vettä. Ravistellaan 150 ml:n eetteriä kanssa ja orgaaninen faasi pestään vielä kaksi kertaa kulloinkin 30 ml:lla vettä. Sen jälkeen kun on kuivattu natriumsulfaatilla, eetteri poistetaan ja saatu ruskehtava öljy tislataan korkeavakuuissa 100°C:ssa ilmahaudelämpötilassa. Väritön öljy.

Diamiini-dihydrokloridien valmistus

25 Puhdistusta varten diamiinit muutetaan niiden dihydroklorideiksi. Parhaat tulokset saavutettiin johtamalla kuivaa kloorivetykaasua hyvin jäähdytettyyn, diamiinin eetteripitoiseen liuokseen: Noin 2 g diamiinia liuotetaan 5 ml:aan etanolia, lisätään 50 ml eetteriä ja jäähdytetään jää-keittosuolahauteessa -15°C:een. Sitten johdetaan hitaasti kuivaa HCl-kaasua, kunnes valkoinen, kiteinen sakka on erottunut. Kun kyseessä on liian suuri HCl-ylimäärä, niin sakka muodostuu öljymäisenä. Useimmiten hyvin kosteudelle arka dihydrokloridi imusuodatetaan ja 35 kuivataan korkeavakuuissa.

Dihydrokloridien muuttaminen diamiineiksi

Noin 10 mmol dihydrokloridia kuumennetaan 20 ml:n kanssa eetteriä ja 10 ml:n kanssa trietyyliamiinia 30 minuutin ajan paluujäähdyttäen. Saostunut trietyyliammoniumkloridi imusuodatetaan ja suodoksesta poistetaan ylimäärä liuotinta ja trietyyliamiinia vakuumissa. Saadut öljyt tislataan korkeavakuumissa. Seuraava taulukko 3, jossa on esitetty esimerkit 29-36, koskee vielä kerran platinakomplekseja, joilla on kaava:

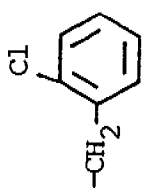
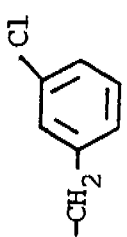
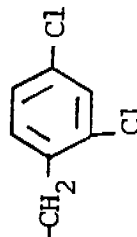
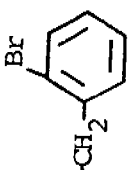


Näiden yhdisteiden valmistus tapahtuu esimerkeissä 1-16 ilmoitetun ohjeen mukaisesti.

Taulukko 3

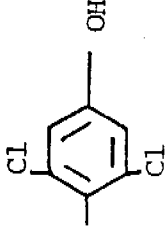
Esim. Ryhmä -CH₂-B

Karakteristiset värähtelybandit cm⁻¹:ssä (KBr)

	ν N-H	δ N-H	ν Pt-N	ν Pt-Cl
29	 3280 cm ⁻¹ , vs 3200 cm ⁻¹ , s 3120 cm ⁻¹ , m	1560 cm ⁻¹ , s	570 cm ⁻¹ , w	305 cm ⁻¹ , m, br
30	 3270 cm ⁻¹ , vs 3190 cm ⁻¹ , s 3120 cm ⁻¹ , m	1560 cm ⁻¹ , s, b	560 cm ⁻¹ , w	300 cm ⁻¹ , m, br
31	 3270 cm ⁻¹ , s 3200 cm ⁻¹ , s 3120 cm ⁻¹ , m	1560 cm ⁻¹ , s	570 cm ⁻¹ , w	300 cm ⁻¹ , m, br
32	 2260 cm ⁻¹ , s 2190 cm ⁻¹ , vs 2120 cm ⁻¹ , s	1570 cm ⁻¹ , s	590 cm ⁻¹ , m 440 cm ⁻¹ , m	310 cm ⁻¹ , m, br

Taulukko 3 (jatkoa)

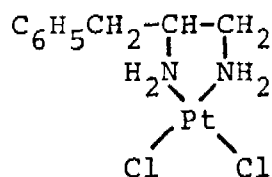
Karakteristiset IR-värihtelybandit cm^{-1} :ssä (KBr)Esim. Ryhmä $-\text{CH}_2-\text{B}$

	$\nu \text{N-H}$	$\delta \text{N-H}$	$\nu \text{Pt-N}$	$\nu \text{Pt-Cl}$
33 	3270 cm^{-1} , s 3200 cm^{-1} , s 3120 cm^{-1} , m	1560 cm^{-1}	590 cm^{-1} , s 470 cm^{-1} , m	310 cm^{-1} , m, br
34 	3270 cm^{-1} , vs 3190 cm^{-1} , s 3120 cm^{-1} , m	1565 cm^{-1}	580 cm^{-1} , m 490 cm^{-1} , m	300 cm^{-1} , m, br
35 	3260 cm^{-1} , s 3190 cm^{-1} , vs 3110 cm^{-1} , m	1560 cm^{-1} , s	590 cm^{-1} , w	310 cm^{-1} , m, br
36 	3270 cm^{-1} , s 3200 cm^{-1} , vs 3120 cm^{-1} , s	1580 cm^{-1} , s	560 cm^{-1} , m	310 cm^{-1} , m

Esimerkki 37

Anionin X vaihto muihin anioneihin.

1 mmol (416,2 mg) dikloori-kompleksia (DL-muotoa),
jolla on kaava:



10

suspensoidaan 5-10 ml:aan H₂O:ta ja lisätään 2 mmol
(339,7 mg) AgNO₃:a, liuotettuna 5 ml:aan H₂O:ta. Reak-
tioseosta sekoitetaan pimeässä. Jo muutamien tuntien ku-
luttua voidaan havaita dikloori-kompleksin aluksi keltai-
sen värin vähitellen tapahtuvasta muuttumisesta muodostu-
van hopeakloridin valko-harmaaksi väriksi reaktion edisty-
minen. Noin 2-7 päivän kuluttua hopeakloridi suodatetaan
erilleen, pH säädetään lisäämällä 0,5 molaarista ammoniak-
ki-liuosta arvoon 4-5 ja kirkkaaseen suodokseen lisätään
1 mmol happoja, 1,1-syklobutaanidikarboksyylihappoa, ma-
lonihappoa, hydroksimalonihappoa, bentseenisulfonihappoa,
viinihappoa, α-kloorietikkahappoa, asparagiinihappoa,
ftaalihappoa sekä 4-karboksiftaalihappoa tai natriumoksa-
laatin ja natriumisositraatin suoloja kiinteässä muodossa.

25

Useimmissa tapauksissa jo muutamien tuntien kuluttua
alkaa keltaisten tai valkoisten kompleksien erottuminen,
jolloin niitä sekoitetaan vielä 20 tunnin ajan. Sitten
suodatetaan erilleen, pestään jääkylmällä vedellä ja kui-
vataan korkeavakuuissa 80°C:ssa.

30

Tällä tavalla saadaan esimerkiksi edellä ilmoite-
tun kaavan mukaisia komplekseja, joissa molemmat kloori-
anionit on korvattu seuraavien happojen kaksiarvoisilla
anioneilla. Happoja ovat: oksaalihappo (valkoinen jauhe,
jähmettymispiste >250°C); 1,1-syklobutaanidikarboksyyli-
happo (valkoinen jauhe, jähmettymispiste 250°C); maloni-

35

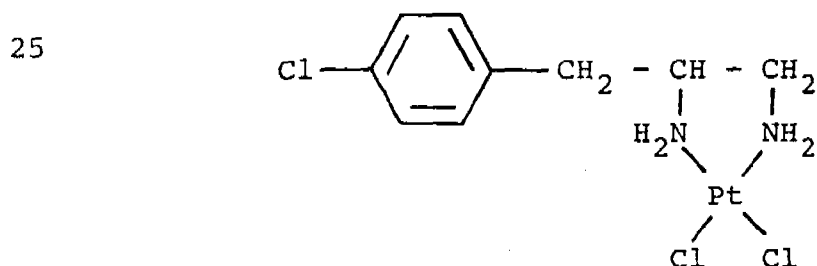
happo (valkoinen jauhe, jähmettymispiste 250°C ; hydrok-
simalonihappo (valkoinen jauhe, jähmettymispiste $>250^{\circ}\text{C}$);
4-karboksi-ftaalihappo (valkoinen jauhe, jähmettymispiste
185 $^{\circ}\text{C}$, hajoten); isositruunahappo (vaaleankeltainen jauhe,
5 jähmettymispiste 226 $^{\circ}\text{C}$, hajoten); viinihappo (valkoinen
jauhe, jp: 215 $^{\circ}\text{C}$ hajoten); asparagiinihappo (valkoinen
jauhe, jp: 130 $^{\circ}\text{C}$, hajoten).

Dibentseenisulfonaatti-kompleksin, α -klooriase-
taatti-nitraatti-kompleksin ja dinitraatti-kompleksin hy-
10 vän veteen liukenevuuden johdosta haihdutettiin näissä ta-
pauksissa korkeavakuuissa, kunnes muodostui sitkeä jään-
nös, johon lisättiin eetteriä. Sen jälkeen kun oli sekoit-
tettu lyhyen aikaa nämä kompleksit muodostuivat samoin
valkoisina kiinteinä aineina, jotka suodatettiin erilleen
15 ja kuivatettiin korkeavakuuissa.

Bentseenisulfonaatti-kompleksi ($X = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3$) on
valkoinen jauhe, joka sulaa 170 $^{\circ}\text{C}$:ssa hajoten.

α -klooriasetaatti-nitraatti-kompleksi (yksi $X =$
 NO_3 , toinen $X = \text{CH}_2\text{Cl}-\text{CO}_2$) on beigen värinen jauhe, joka
20 sulaa 148 $^{\circ}\text{C}$:ssa hajoten. Dinitraatti-kompleksi (jossa on
2 moolia H_2O :ta) on keltainen jauhe, jp on 250 $^{\circ}\text{C}$.

Seuraavan kaavan mukaisesta dikloori-kompleksista
(DL-muodosta),

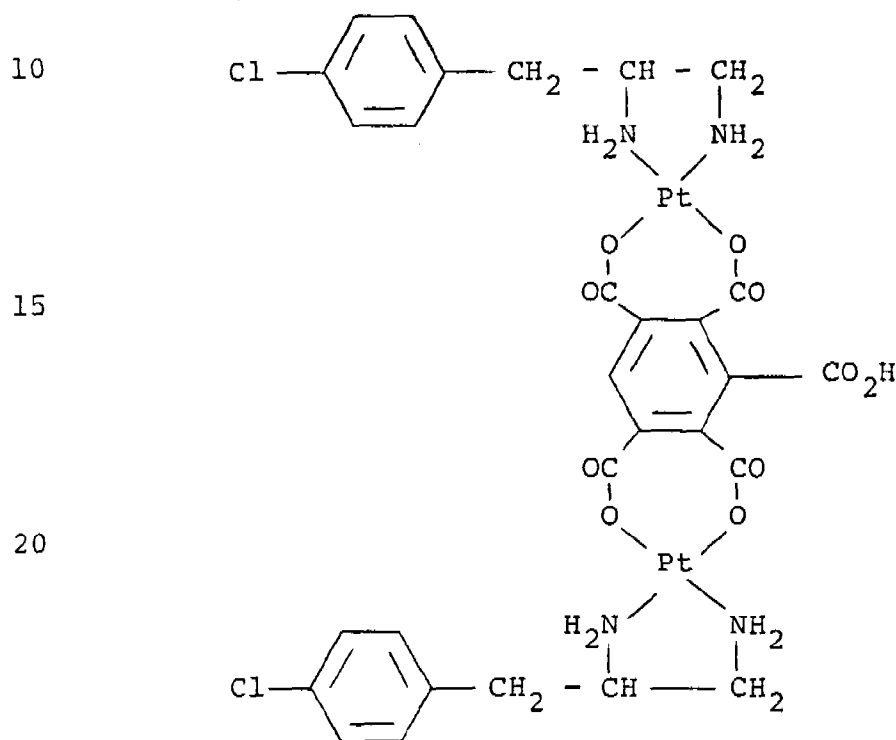


saadaan vastaavalla tavalla esimerkiksi komplekseja,
joissa kahdella anionilla X on seuraava merkitys:
Molemmat anionit X muodostavat yhdessä malonihappoanio-
nin ($^{\ominus}\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2^{\ominus}$).
35 Kompleksi on väritön kiinteä aine; hajoamispiste on 307 $^{\circ}\text{C}$.

Molemmat anionit X muodostavat yhdessä hydroksimalonihappo-anionin ($^{\ominus}\text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2^{\ominus}$).

Kompleksi on väritön, veteen liukeneva kiinteä aine; hajoamispiste on 270°C .

- 5 Kompleksi 1,2,3,4,5-bentseenipentakarboksyylihapon tetra-anionin kanssa (kyseessä on bis-kompleksi, jolloin 1 mooli anionista yhdistettä on liittynyt 2 mooliin platina-komponenttia):



Kompleksi on valkoinen jauhe, joka sulaa 160°C :een yläpuolella hajoten.

Jokainen anioni X on aminohapon - ornitiini- anioni (L-muoto, jonka molemmat aminoryhmät on asetyloitu).

- 30 Kompleksi on valkoinen jauhe; sp on 115°C (hajoten).

Galeenisten valmisteiden esimerkit:

Päällystetyt tabletit

- 200 g esimerkin 3 mukaista yhdistettä, 300 g laktoosi D 10:tä, 130 g maissitärkkelystä ja 10 g magnesiumstearaattia seulotaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,8 mm ja homogenisoidaan. Tämä massa puristetaan
- 35

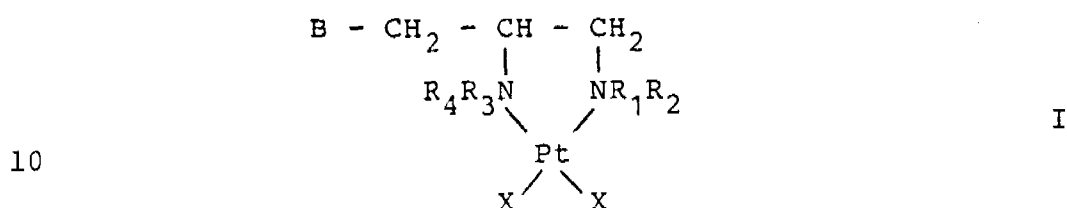
tunnetulla tavalla kuperiksi tableteiksi, joiden paino on 100 mg. Päällystettyjen tablettien valmistamiseksi päällystetään nämä tablettien ydinosat suihkutuslaitteen avulla tunnetulla tavalla mahanesteeseen tai ohutsuoleen liukenevalla päällysteellä, joka voi koostua sopivasta polymeerisestä kalvonmuodostajasta, kuten esimerkiksi akrylaattien tai meta-akrylaattien estereistä ja sopivista apuaineista, kuten kostutusaineista, pehmittimistä, väriaineista, liukuaineista jne. Ydinosat voidaan myös työstää tavanomaisella tavalla lääkerakeiksi. Kalvotabletti tai lääkeräe sisältävät 20 mg vaikuttavaa ainetta.

Lyofilisaatti:

800 ml:aan injektiotarkoituksiin käytettävää vettä liuotetaan sekoittaen 50 g mannitolia ja 5 g (D,L)-dibentseenisulfanato-(1-bentsyyli-etyleenidiamiini)-platina II:ta (esimerkin 37 mukaista yhdistettä) ja täytetään injektiotarkoituksiin käytettävällä vedellä, kunnes saavutetaan 1 litran tilavuus. Tämä liuos steriilisuodatetaan aseptisissä olosuhteissa membraanisuodattimen läpi, jonka huokoskoko on 0,22 μ m ja täytetään 10 ml:aan saakka, hydrolyyt-tisen luokan I 15 ml:n injektiopulloihin. Pullot varustetaan sublimaatiokuivaustulpalla ja sublimaatiokuivaus eli lyofilisointi suoritetaan sopivaa laitteistoa käyttäen. Kuivauksen jälkeen johdetaan steriiliä, kuivattua typpeä ja pullot suljetaan laitteistossa. Tulpat varmistetaan reunasuojuksella. Intravenoosia käyttöä varten lyofilisaatti rekonstruoidaan 10 ml:ssa injektiovettä. 1 ml sisältää 5 mg vaikuttavaa ainetta.

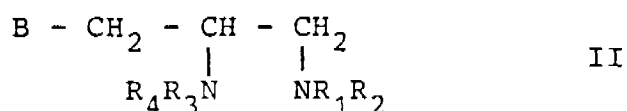
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kasvaimien kasvua estävien (1-bentsyyli-etyleenidiamiini)-platina(II)-kompleksien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava:



- jossa ryhmät R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, C_1 - C_6 -alkyyli ryhmää, bentsyyli ryhmää tai fenyylietyyli ryhmää, ja B on tienyyli ryhmä, indolyyli ryhmä, imidatsolyyli ryhmä tai ryhmällä R_5 , R_6 ja R_7 substituoitu fenyyli ryhmä ja ryhmät R_5 , R_6 ja R_7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, halogeenia, trihalogeenimetyyliä, C_1 - C_6 -alkyyliä, hydroksia, C_1 - C_6 -alkoksia, fenoksia, bentsyylioksia, C_1 - C_6 -alkanoyylioksia, bentsooylioksia, C_1 - C_6 -alkaanisulfonyylioksia, karboksia, C_1 - C_6 -karbalkoksia, syanoa, aminokarbonyyliä, yksi tai kaksi C_1 - C_6 -alkyyli ryhmää sisältävää aminokarbonyyliä, C_1 - C_6 -alkyylikarbonyyliä, nitroa, aminoa, C_1 - C_6 -alkyyliamino, di- C_1 - C_6 -alkyyliamino, $(\text{C}_1$ - C_6 -alkyyli) $_3\text{N}^{\oplus}$:aa, C_1 - C_6 -alkanoyliamino, C_1 - C_6 -alkyyli- C_1 - C_6 -alkanoyliamino, C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyliamino, C_1 - C_6 -alkyyli- C_1 - C_6 -alkyyli- C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyliamino, aminosulfonyyliä, yksi tai kaksi C_1 - C_6 -alkyyli ryhmää sisältävää aminosulfonyyliä, C_1 - C_6 -alkoksisulfonyyli- $(-\text{SO}_2-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 -alkyyliä), sulfo $(-\text{SO}_3\text{H}:ta)$ tai C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyliä ja kaksi näistä ryhmistä voi myös merkitä metyleenidioksi ryhmää, ja X on fysiologisesti hyväksyttävän anionin ekvivalentti, sekä mahdollisesti niiden suoloja,

t u n n e t t u siitä, että tatrahalogeeni-platina(II)-
 hapon, tetrahalogeeni-platina(II)-kompleksisuolan, jossa
 on kaksi yksiarvoista tai yksi kaksiarvoinen kationi, tai
 platina(II)-halogenidin annetaan reagoida yhdisteen kanssa,
 5 jolla on kaava:



10

tai kaavan II mukaisen yhdisteen suolan kanssa, jossa on
 fysiologisesti hyväksyttävä vasta-ioni tai kaavan II mu-
 kaisen yhdisteen happoadditiosuolan kanssa, jolloin ryh-
 mät R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja B merkitsevät samaa kuin edellä,
 15 mahdollisesti liitetään ryhmän B hydroksiryhmiin tai ami-
 noryhmiin asyloimalla yksi tai useampi C_1 - C_6 -alkanoyyli-
 ryhmä, C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyliryhmä tai bentsoyyliryhmä,
 mahdollisesti esiintyvät, ryhmän B aminoryhmät hapetetaan
 nitroryhmiksi ja mahdollisesti saadussa, kaavan I mukai-
 20 sessa yhdisteessä vaihdetaan ryhmä X tai ryhmät X joihin-
 kin muihin fysiologisesti hyväksyttäviin anioneihin ja/tai
 mahdollisesti saadut yhdisteet muutetaan fysiologisesti
 hyväksyttävien anionien tai kationien kanssa muodostetta-
 viksi suoloiksi.

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaa-
 van I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa B on
 yksi tai kaksi halogeeniatomia sisältävä fenyyli-ryhmä.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE

H 2916 145 (C07C 103/44)

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP H 55300 (C 07 F 15/00)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

3.8.1990

Vilho Harto

Allekirjoitus