

①9



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 665 421 A5

⑤1 Int. Cl.⁴: C 07 F 15/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 4156/85

②2 Anmeldungsdatum: 23.01.1984

②4 Patent erteilt: 13.05.1988

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 13.05.1988

⑦3 Inhaber:
Institut Obschei i Neorganicheskoi Khimii imeni
N.S. Kurnakova Akademii Nauk SSSR, Moskau
(SU)
Vsesojuzny Onkologicheskyy Nauchnyy Tsentr
Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR, Moskau
(SU)

⑦2 Erfinder:
Cheltsov, Petr Alexandrovich (-Bebutov), Moskau
(SU)
Kravchenko, Alexandr Nikolaevich, Moskau
(SU)
Schelokov, Robert Nikolaevich, Moskau (SU)
Konovalova, Alexandra Leonidovna, Moskau
(SU)
Presnov, Mikhail Alexeevich, Moskau (SU)
Ivanov, Viktor Borisovich, Moskau (SU)

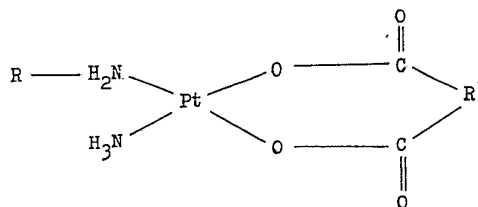
⑦4 Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich

⑧6 Internationale Anmeldung: PCT/SU 84/00001
(Ru)

⑧7 Internationale Veröffentlichung: WO 85/03296
(Ru) 01.08.1985

⑤4 Gemischte Karboxylatkomplexe von Platin (II) und Verfahren zu ihrer Herstellung.

⑤7 Vorgeschlagen wurden neue Karboxylatkomplexe von Platin (II) folgender allgemeiner Formel:



worin R für Tetrahydrofurfuryl beziehungsweise Cyclo- $\text{C}_n\text{R}''_{2n-1}$ steht,

wobei R'' - H, Alkyl, Hydroxygruppe bedeutet, n = 3-6 ist; R' für -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OH)-CH₂-, -CH(OH)-CH(OH)- steht.

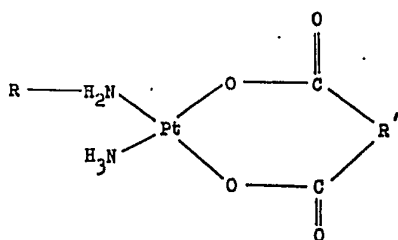
Die genannten Verbindungen weisen eine ausgeprägte Antitumoraktivität auf und sind gut wasserlöslich.

Das Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen sieht die Umsetzung von $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$ mit KJ unter anschließender Bearbeitung des Reaktionsgemisches mit Tetrahydrofurfurylamin beziehungsweise mit einem Amin der Formel Cyclo- $\text{C}_n\text{R}''_{2n-1}\text{-NH}_2$ und die

Einwirkung auf das dabei angefallene Komplexbgemisch mit Silbersalz folgender Formel $\text{Ag}_2(\text{OOC}-\text{R}'-\text{COO})$ vor, worin R' die obengenannte Bedeutung hat.

PATENTANSPRÜCHE

1. Gemischte Karboxylatokomplexe von Platin (II), dadurch gekennzeichnet, dass sie die allgemeine Formel



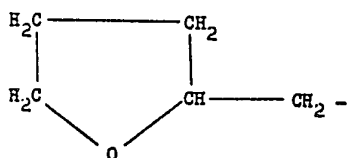
aufweisen, worin R für Tetrahydrofurfuryl bzw. Cyclo- $C_nR''_{2n-1}$ steht, wobei die R'' gleich oder verschieden sind und -H, Alkyl oder Hydroxy bedeuten, $n = 3-6$ ist und R' für $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$ steht.

2. Gemischter Karboxylatokomplex von Platin (II) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel

R: -cyclo- C_5H_9 und

R' : $-CH(OH)-CH_2-$ bedeutet.

3. Gemischter Karboxylatokomplex von Platin (II) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel



R' : $-CH(OH)-CH_2-$ bedeutet.

4. Gemischter Karboxylatokomplex von Platin (II) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel

R: Cyclo- C_5H_9 und

R' : $-CH_2-$ bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung von gemischten Karboxylatokomplexen von Platin (II) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) Kaliumtrichloroaminplatinat (II) der Formel $K[PtCl_3NH_3]$ mit Kaliumjodid in einem wässrigen Medium bei einem Molverhältnis von 1:4 bis 1:6 umsetzt

b) auf das erhaltene Reaktionsgemisch Tetrahydrofurfurylamin bzw. Amin der Formel Cyclo- $C_nR''_{2n-1}-NH_2$, worin $n = 3-6$, $R'' = H$, Alkyl, Hydroxygruppe, unter Entstehung eines Gemisches von Platinkomplexen cis- $[PtI_2NH_3A]$ und cis- $[PtIClNH_3A]$, worin A das genannte Amin ist, einwirken lässt und

c) das entstandene Gemisch der Komplexe mit einem Silbersalz der Dikarbonsäure der Formel

$Ag_2(OOC-R'-COO)$, worin $R' = -CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$ oder $-CH(OH)-CH(OH)-$ bedeutet, in wässrigem Medium umsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Kaliumtrichloroaminplatinats (II) mit dem Kaliumjodid bei Raumtemperatur durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Gemisches der Platinkomplexe mit dem Silbersalz in der Stufe (c) bei einer Temperatur von 20 bis 45 °C durchführt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Gemisches der Platinkomplexe mit dem Silbersalz in der Stufe (c) bei einem Molverhältnis durchführt, das gleich bzw. nahe dem stöchiometrischen Verhältnis ist.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das Gebiet komplexer Platinverbindungen und betrifft insbesondere die gemischten Karboxylatokomplexe von Platin(II) und ein

5 Verfahren für ihre Herstellung.

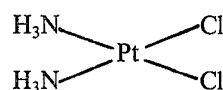
Gemischte Karboxylatokomplexe von Platin sind biologisch aktive Verbindungen und zeigen Antitumoraktivität auf.

10 Stand der Technik

Bekannt ist eine komplexe Platinverbindung, cis-Dichlorodiamminplatin(II)(DDP) (Nature; vol. 222, 1969 (Macmillan (Journals) LTD, London) B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko, V.H. Mansour: «Platinum Compounds; A New

15 Class of Antitumor Agents», p. 385).

Diese Platinverbindung weist folgende Formel auf



und zeigt eine hohe Antitumoraktivität auf.

Sie besitzt einen ausserordentlich umfassenden Wirkungsbereich auf verschiedene Tumore, eine Aktivität gegenüber schnell wachsenden und sich langsam entwickelnden Neubildungen, eine Aktivität nicht nur bei früheren Neubildungen (mit geringen Abmessungen), sondern auch bei den sich gut herausgebildeten und sogar fortgeschrittenen und

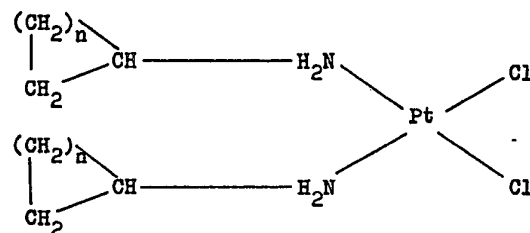
30 disseminierten Neubildungen, sie zeichnet sich durch das Fehlen von Gattungsspezifität aus.

Jedoch wie alle Antitumorverbindungen, zeichnet sich das DDP, neben der Einwirkung auf Neubildungen, durch eine toxische Wirkung auf den Organismus, was die Dosen dieser Verbindung begrenzt und oft zwingt, die Behandlung

infolge der toxischen Einwirkung auf Nieren einzustellen. LD₅₀ dieses Platinkomplexes (die Dosis, bei deren Verwendung 50% der Tiere zugrunde gehen) ist für Mäuse und Ratten gleich ~ 13 mg/kg («Vestnik AMN SSSR» Bulletin der Akademie für medizinische Wissenschaften der UdSSR, Nr. 2, 1979 (Medizin, Moskau); M.A. Presnov, A.L. Kononova, V.P. Koraltchuk «Komplexe Platinverbindungen bei der Chemotherapie bösartiger Geschwülste», Seite 72).

Die unzureichend hohe Wasserlöslichkeit des DDP (0,25 Masse% bei 25 °C) kompliziert die Anwendung dieses Präparates in der Klinik und macht die lokale Bearbeitung eines Geschwulstes mit einer Lösung mit hoher Konzentration des Präparates nicht möglich.

Bekannt sind ebenfalls Dichlorokomplexe von Platin(II) mit zwei Molekülen primärer alizyklischer Amine, angefangen mit Zyklopropylamin bis hin zum Zyklooktylamin, die auch Antitumoreigenschaften besitzen, folgender Formel



worin n von 1 bis 6 ist.

(Chem.-biol. Interaction, vol., 5, 1972, (Elsevier Netherlands): T.A. Connors, M. Jones, W.C. Ross, P.D. Braddock, A.R. Khokhar, M.L. Tobe «New platinum complexes with antitumour activity», see p. 421-422).

Chem.-Biol. Interaction, vol. 11, 1975 (Elsevier Nether-

lands): P.D. Braddock, T.A. Connors, M. Jones, A.R. Khokhar, D.H. Melzack, M.L. Tobe «Structure and activity relationships of platinum complexes with anti-tumour activity», see p. 153).

Bei dem überimpften Plasmozytom von Mäusen ADJ/PC6A zeigen diese Komplexe eine hohe Antitumoraktivität, wobei die höchste Selektivität der Wirkung bei den Komplexen mit Zyklopentyl- und Zyklohexylamin zu beobachten ist (therapeutische Indizes (TI), die dem Verhältnis LD_{50} zur inhibierenden Dosis (ID) gleich sind, die das Wachstum eines Tumors um 90% verzögert, $TI = LD_{50}/ID_{90}$ sind 200 bzw. > 267 gleich. Die ausserordentlich hohen therapeutischen Indizes dienen als Grundlage für klinische Versuche des cis- $[PtCl_2(cyclo-C_5H_9NH_2)_2]$. (Cancer Treatment Reports, vol. 63, Nr. 9–10, September/October 1979 (National Cancer Institute, Bethesda): J.M. Mill, E. Loeb, A. Pardue, A. Khan, J.J. King, C. Aleman, N.O. Hill, «Platinum Analogs of Clinical Interest»; see p. 1510, 1512).

Diese Verbindung ist jedoch in Wasser fast unlöslich, wodurch man gezwungen war, sie in Form von feinen Suspensionen im Sesamöl beziehungsweise in Form von mit Polyvinylpyrrolidon stabilisierten wässrigen Kolloiden einzuführen. Bei der Einführung dieser Verbindung in diesen Formen erwies es sich, dass sie hauptsächlich an der Stelle der Injektion bleibt und dass es keine therapeutische Reaktion beziehungsweise Nebenwirkung, ausser der lokalen Reizung an der Stelle der Anwendung der Ölsuspension, zu beobachten sind, weshalb weitere Versuche eingestellt wurden.

Bekannt ist ein gemischter Platin(II)-chloridkomplex, der Ammoniak und Zyklopentylamin der Formel cis- $[PtCl_2-NH_3(cyclo-C_5H_9NH_2)]$ (GB-PS 2060615A, Kl. CO7F 15/00, A 61 K 31/555, veröffentlicht 1981) aufweist.

Bei den Prüfungen dieser Verbindung an einem überimpften Plasmozytom von Mäusen ADJ/PC6A hat sich erwiesen, dass sie etwas toxischer als DDP ist (LD_{50} ist gleich 11,0 bzw. 13,0 mg/kg), verzögert aber das Wachstum eines Tumors um 90% bei einer Dosis, die auf das 3fache geringer als die beim DDP ist und auf fast das 5fache geringer als die des cis- $[(PtCl_2(cyclo-C_5H_9NH_2)_2)]$. (ID_{90} ist gleich 0,5, 1,6 bzw.; 2,4 mg/kg).

In der Veröffentlichung (Cancer Treatment Reports, vol. 63, No 9–10, September/October, 1979 (National Cancer Institute, Bethesda): T.A. Connors, M.J. Cleare, K.R. Harrap, «Structure-Activity Relationship of the Antitumor Platinum Coordination Complexes», see p. 1501) wurde die Schlussfolgerung über das Fehlen von Vorzügen bei dem genannten gemischten Komplex im Vergleich zu den ursprünglichen Verbindungen mit gleichen Liganden gezogen.

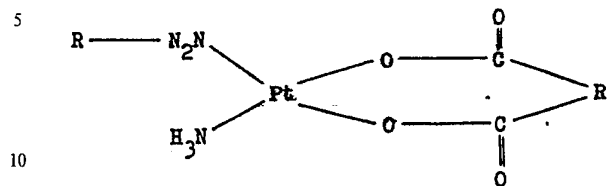
Nach der Löslichkeit in 0,9%ger NaCl-Lösung (~ 1mg/ml) unterscheidet sich der gemischte Platinkomplex nicht vom DDP (J.E. Schurig, W.T. Brander, J.B. Huftalen, G.J. Doyle, J.A. Gylys «Toxic side effects of Platinum Analogs» in: A.W. Prestayko, S.T. Croke (Eds.) Cisplatin Current status an new developments», 1980, Academic Press New York), see p. 228, 230).

Für die Synthese des genannten gemischten Platinkomplexes wurde die bekannte Methode der Synthese ähnlicher Verbindungen angewendet, die auf der Umsetzung des K- $[PtCl_3(NH_3)]$ -Komplexes mit Zyklopentylamin beruht. Die Ausbeute an gereinigtem Produkt betrug 4,8% (die oben genannte GB-PS).

Darstellung der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Entwicklung neuer gemischter Karboxylatokomplexe von Platin(II) die Antitumoraktivität besitzen und gut wasserlöslich sind, sowie in der Entwicklung eines Verfahrens für ihre Herstellung.

Die genannte Aufgabe wurde durch die Entwicklung neuer gemischter Karboxylatokomplexe von Platin(II) gelöst, die erfindungsgemäss allgemeine Formel aufweisen:



worin R für Tetrahydrofurfuryl bzw. Cyclo- $C_nR''_{2n-1}$, R'' für H, Alkyl oder eine Hydroxygruppe steht, wobei R'' gleich oder verschieden sind und n gleich 3 bis 6 ist und R' für $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)-$ steht.

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen eine beträchtliche Antitumoraktivität bei einer Reihe überimpfter Tumorstämme und Mäuseleukosen auf, was in der Verzögerung des Wachstums von Tumoren und in einer wesentlichen Vergrösserung der Lebensdauer von mit Leukose befallenen Tieren zum Ausdruck kommt. Der Vorteil der erfindungsgemässen Verbindungen besteht in ihrer hohen Wasserlöslichkeit, in einer höheren Antitumoraktivität und in einer niedrigeren Toxizität im Vergleich zum cis-Dichlorodiaminplatin.

Verfahren zur Herstellung der genannten gemischten Karboxylatokomplexe von Platin(II) schliesst erfindungsgemäss folgende Stufen ein:

1) Umsetzung des Kalium-trichloraminplatinat(II) der Formel K $[PtCl_3NH_3]$ mit Kaliumjodid im wässrigen Medium in einem Molverhältnis von 1:4 bis 1:6;

2) Einwirkung auf das angefallene Reaktionsgemisch mit Amin, welches tritt das Tetrahydrofurfurylamin beziehungsweise Amin der Formel cyclo- $C_nR''_{2n-1}-NH_2$ auf, worin $n=3$ bis 6, R'' für H, Alkyl, Hydroxygruppe steht, unter Anfallen eines Gemisches aus Platinkomplexen cis- $[PtIClN-H_3A]$ und cis- $[PtI_2NH_3A]$ sind, worin A—das genannte Amin ist;

3) Umsetzung des erhaltenen Gemisches der Platinkomplexe mit Silbersalz der Dikarbonsäure der Formel $Ag_2(OOC-R'-COO)$, worin R' für $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$ steht, im wässrigen Medium ist.

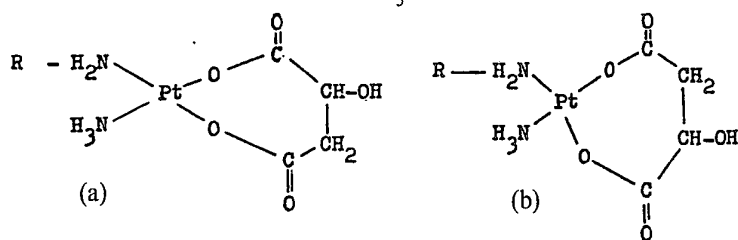
Die Umsetzung der Komponenten in den Stufen 1 und 2 kann man bei Raumtemperatur durchführen und die Umsetzung der in der Stufe 3 genannten Komponenten ist besser unter geringer Erwärmung auf 45 °C durchzuführen.

Die Umsetzung der Komponenten in der Stufe 3 ist wünschenswerterweise bei einem Molverhältnis durchzuführen, das dem stöchiometrischen Verhältnis gleich beziehungsweise nahe liegt. In diesem Fall wird ein reineres Reaktionsprodukt hergestellt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann leicht unter den grosstechnischen Bedingungen realisiert werden, da es in technologischer Ausführung einfach ist und keinen grossen Energieaufwand erforderlich macht.

Aus der obenangeführten Formel ist zu ersehen, dass in den erfindungsgemässen Verbindungen als neutrale Liganden Ammoniak und Tetrahydrofurfurylamin beziehungsweise azyklisches Amin, angefangen vom Zyklopropylamin ($n=3$) bis hin zum Zyklohexylamin ($n=6$) vorhanden sind, die mit Platin durch ein Stickstoffatom verbunden sind und die zwei cis-Stellungen einnehmen. Als saurer zweizähliger Ligand kann in den Verbindungen ein Anion der Malon- $-OOC-CH_2-COO^-$ beziehungsweise der Bernsteinsäure $-OOC-CH_2-CH_2-COO^-$ oder Anione ihrer Hydroxyderivate vorhanden sein: Anion der Hydroxymalon- (Tartronsäure)

$^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COO}^-$, der Apfelsäure $^-\text{OOC}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{COO}^-$ beziehungsweise der Weinsäure $^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{COO}^-$. Die Verbindungen mit dem Apfelsäurerest können in Form von zwei geometrischen Isomere



worin, R einen Wert wie in der allgemeinen Formel hat.

Bei den Synthesen entstehen etwa die gleichen Mengen dieser Isomere. Für die Synthese von Komplexen mit Anionen der Säuren, die chirale Zentren (der Apfel- und Weinsäuren) aufweisen, können sowohl optisch aktive Naturformen dieser Säuren, (S(-)-Apfelsäure und R,R(+)-Weinsäure), als auch racemische Säuren sowie meso-Form der Weinsäure verwendet werden.

Die Anordnung der neutralen Liganden in allen Komplexen in der cis-Stellung zueinander ergibt sich aus der Methode ihrer Synthese und wird durch die zweizählige Koordination der Dikarbonsäurereste bestätigt, die sechs- beziehungsweise siebengliedrige Zyklen bilden. Chelatzyklen solcher Grösse können nur cis-Stellungen in einem Komplex abschliessen. Die zweizählige Koordination der Dikarbonsäurereste in den Verbindungen wird durch das Vorhandensein in ihren IR-Spektren von Streifen bekräftigt, die den Schwankungen deprotonierter koordinierter $-\text{COO}^-$ -Gruppen (im Bereich 1600 cm^{-1}) entsprechen.

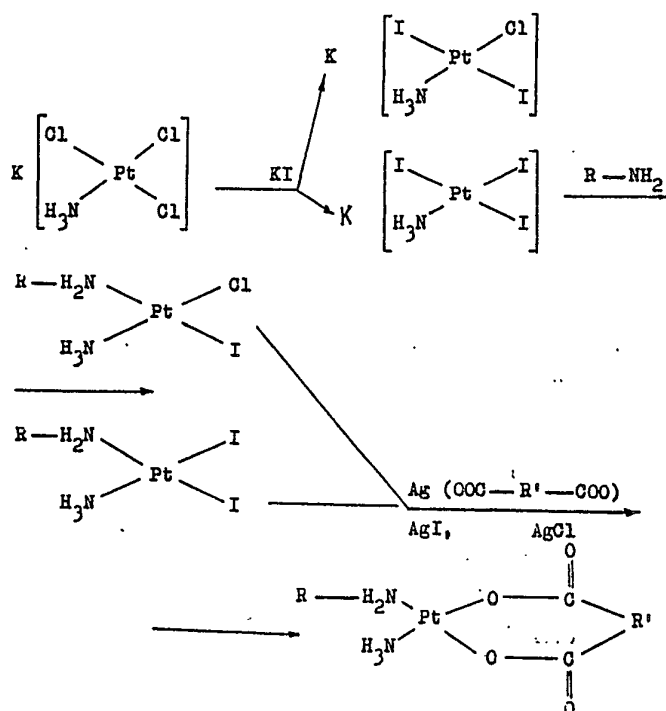
Die erfindungsgemässen Verbindungen stellen feinkristalline Pulver mit weisser beziehungsweise grauweisser Farbe dar, die äusserst gut in Wasser, in der physiologischen NaCl-Lösung, in wässrigen Glukose-Lösungen löslich sind (Löslichkeit der Komplexe beträgt $\geq 200\text{ mg je l ml}$). Eine derartig hohe Wasserlöslichkeit ist für Nichtelektrolyt-Komplexe von Platin(II), die keine gegen Wasser leicht substituierbaren Säuregruppen beziehungsweise in der Lösung ionisierbaren Seitenfragmente aufweisen, nicht üblich und

existieren, die sich durch die Stellung der Hydroxygruppe gegenüber der zwei unterschiedlichen Amine (Strukturen a und b) unterscheiden.

stellt eine wertvolle Besonderheit der erfindungsgemässen Gruppe von Verbindungen dar. Die Verbindungen sind längere Zeit in der Dunkelheit bei einer Temperatur von $+5$ bis 0°C (im Kühlschrank) lagerbeständig.

Als Beispiele für die erfindungsgemässen Verbindungen werden angeführt: Malonatoammin(zyklopropylamin)platin(II), Malonatoammin(zyklobutylamin)platin(II), (Hydroxymalonato)ammin(zyklobutylamin)platin(II), Malonatoammin(zyklopentylamin)platin(II), (Hydroxymalonato)ammin(zyklopentylamin)platin(II), S(-)-Malatoammin(zyklopentylamin)platin(II), RS-Malatoammin(zyklopentylamin)platin(II), R,R(+)-Tartratoammin(zyklopentylamin)platin(II), racem-Tartratoammin(zyklopentylamin)platin(II), meso-Tartratoammin(zyklopentylamin)platin(II), Sukzinatoammin(zyklopentylamin)platin(II), Malatoammin(zyklohexylamin)platin(II), S(-)-Malatoammin(zyklohexylamin)platin(II), Hydroxymalonatoammin(zyklohexylamin)platin(II), Sukzinatoammin(zyklohexylamin)platin(II), S(-)-Malatoammin(2-methylzyklohexylamin)platin(II), S(-)-Malatoammin(3-methylzyklohexylamin)platin(II), S(-)-Malatoammin(4-methylzyklohexylamin)platin(II), S(-)-Malatoammin(4-hydroxyzyklohexylamin)platin(II), Malonatoammin(tetrahydrofurfurylamin)platin(II), S(-)-Malatoammin(tetrahydrofurfurylamin)platin(II).

Die Synthese der Verbindungen gemäss dem angemeldeten Verfahren, kann durch folgendes Schema veranschaulicht werden:



worin R für Tetrahydrofurfuryl beziehungsweise cyclo- $C_nR''_{2n-1}$ steht, wobei $R''=H$, Alkyl, Hydroxogruppe ist, $n=3$ bis 6, R' für $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$ steht.

In der ersten Synthesestufe erfolgt die Umsetzung des Kalium-trichloroamminplatinats(II) $K[PtCl_3NH_3]$ mit Kaliumjodid, genommen in einem Molverhältnis 1:4 bis 1:6, in einem wässrigen Medium.

Weiter wirkt man auf das angefallene Reaktionsgemisch mit dem genannten Amin ein, wodurch ein gelbraunes Gemisch von Dijodo- und Jodochlorokomplexen des cis- $[PtI_2NH_3(RNH_2)]$ und cis- $[PtIClNH_3(RNH_2)]$ in einer Ausbeute von 75 bis 90% ausgeschieden wird. Bei dem Molverhältnis des $K[PtCl_3NH_3]:KI$ über beziehungsweise unter dem genannten Wert in der Stufe (1) wird das Zwischengemisch der Dijodo- und Jodochlorokomplexe, das in der Stufe (2) anfällt, mit Nebenprodukten verunreinigt. Dann führt man die Umsetzung des hergestellten Komplexgemisches mit dem genannten Silbersalz durch. Nach der Beendigung der Reaktion wird das Gemisch $AgCl$ und AgI durch Filtrierung ausgeschieden, das Filtrat wird durch Eindampfen in Vakuum konzentriert und die Zielverbindung mit Alkohol, Azeton beziehungsweise mit einem anderen geeigneten organischen Lösungsmittel niedergeschlagen. Das erfindungsgemässe Verfahren ermöglicht es, die erfindungsgemässen Verbindungen mit einem ausreichenden Reinheitsgrad und in einer guten Ausbeute herzustellen (bis 70%, bezogen auf das Ausgangs- $K[PtCl_3NH_3]$).

Alle Reaktionsteilnehmer, die in dem Verfahren zur Anwendung kommen, stellen bekannte Stoffe dar und sind leicht zugänglich.

Beste Ausführungsvariante der Erfindung

Eine besonders hohe Antitumoraktivität unter den erfindungsgemässen Verbindungen weist $S(-)$ -Malatoammin-(zyklopentylamin)platin(II), $Pt(S(-)-OOCCH(OH)CH_2COO)-NH_3(cyclo-C_5H_9NH_2) \cdot 0,5H_2O$ auf.

Diese Verbindung erhält man durch Umsetzung von $K[PtCl_3NH_3]$ mit KI bei einem Molverhältnis 1:4,5 in einem wässrigen Medium.

Im weiteren wirkt man auf das hergestellte Reaktionsgemisch mit Zyklopentylamin ein, wodurch man ein Gemisch aus Platinkomplexen cis- $[PtI_2NH_3(cyclo-C_5H_9NH_2)]$ und cis- $[PtIClNH_3(cyclo-C_5H_9NH_2)]$ erhält. Dann führt man die Umsetzung des hergestellten Gemisches der Platinkomplexe mit $S(-)$ -Silbermalat bei einem Molverhältnis von 1:1, in einem wässrigen Medium durch. Nach der Abscheidung der ausgeschiedenen Silberhalogenide und der Konzentrierung des Filtrats in Vakuum wird das Endprodukt durch Niederschlagen mit Azeton abgeschieden.

Bei der Verwendung in optimalen Dosen gewährleistet das $S(-)$ -Malatoammin(zyklopentylamin)platin(II) die Genesung bis 100% der Tiere mit Plasmazytom MOPC-406 und bis 66% der Tiere mit Hepatom 22a, es sichert auch die grösste Verlängerung der Lebensdauer der Tiere mit Leukämie L-1210 und mit Hämocytyblastose La (195 bzw. 113%).

Zur besseren Erläuterung der vorliegenden Erfindung werden nachstehende Beispiele angeführt, die die Herstellung der Stoffe, ihre Eigenschaften und ihre Nützlichkeit illustrieren.

Beispiel 1

Die Herstellung von Malonatoammin(zyklopropylamin)platin(II)

$[Pt(OOCCH_2COO)NH_3(cyclo-C_3H_5NH_2)]$

Einer Lösung aus 9,00 g $K[PtCl_3NH_3]$ (25,2 mMol) in 60 ml Wasser werden 20,9 g KI (126 mMol; Molverhältnis 1:5) hinzugefügt. Die Lösung wird in der Dunkelheit 30 Minuten gehalten und ihr werden 1,72 g des Zyklopropylamins

in 3 ml Wasser unter Vermischen (30,1 mMol; Überschuss 25%) zugesetzt. Der ausgeschiedene gelbe Niederschlag wird gefiltert, mit verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen. Der Stoff wird in der Dunkelheit in einem

Vakuumsikkator über P_2O_5 getrocknet. Hierdurch erhält man ein Gemisch der Komplexe cis- $[PtIClNH_3(cyclo-C_3H_5NH_2)]$ und cis- $[(PtI_2NH_3(cyclo-C_3H_5NH_2))]$ in einer Ausbeute von 9,56 g. Der Gehalt an Platin beträgt 41,3%; die Ausbeute beträgt, bezogen auf das Platin, 80%.

Der Suspension aus 4,50 g hergestelltem Gemisch der Platinkomplexe (9,53 mMol) werden in ungefähr 100 ml Wasser 3,03 g des Silbermalonats (9,53 mMol) hinzugefügt. Das Gemisch wird innerhalb von 4 Stunden in der Dunkelheit bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Koagulation der Silberhalogenide vermischt. Der aus $AgCl$ und AgI bestehende Niederschlag wird gefiltert, das Filtrat mit aktivierter Kohle vermischt und nach der Entfernung der Kohle mittels Filtration wird das Filtrat nach dem Eindampfen in Vakuum bis auf ein geringes Volumen eingedampft. Die Verbindung wird durch Niederschlagen aus einer wässrigen Lösung mit Äthanol ausgeschieden. Für die Ausscheidung der Verbindung kann auch Azeton und Gemische des Alkohols beziehungsweise des Azetons mit dem von Peroxiden gereinigten Äther verwendet werden. Der ausgeschiedene Stoff weisser Farbe wird mit Alkohol gewaschen und in einem Vakuumsikkator bei einer Temperatur von 60 °C über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute an Produkt beträgt 2,56 g (76% der Theorie, berechnet auf das eingesetzte Gemisch der Dihalogenokomplexe; 60%, berechnet auf $K[PtCl_3NH_3]$).

Gefunden, %: Pt 52,3; N 7,5; C 18,5; H 3,6; $C_6H_{12}N_2O_4Pt$
Berechnet, %: Pt 52,4; N 7,5; C 19,35; H 3,25.

Beispiel 2

Herstellung von Malonatoammin(zyklobutylamin)platin(II)

$[Pt(OOCCH_2COO)NH_3(cyclo-C_4H_7NH_2)]$

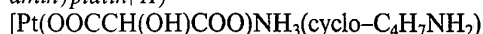
Einer Lösung aus 3,52 g $K[PtCl_3NH_3]$ (9,84 mMol) in 25 ml Wasser werden 8,98 g KI (54,1 mMol; Molverhältnis 1:5,5) hinzugefügt. Die Lösung wird innerhalb von 25 Minuten in der Dunkelheit gehalten, ihr gibt man 0,77 g Zyklobutylamin in 3 ml Wasser unter Vermischen zu (10,8 mMol; Überschuss 10%). Der ausgeschiedene braungelbe Niederschlag wird abgefiltert, mit verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen. Der Stoff wird in der Dunkelheit in einem Vakuumsikkator über P_2O_5 getrocknet. Hierdurch erhält man ein Gemisch aus Komplexen cis- $[PtIClNH_3(cyclo-C_4H_7NH_2)]$ und cis- $[PtI_2NH_3(cyclo-C_4H_7NH_2)]$. Die Ausbeute beträgt 3,73 g des Gemisches der Halogenokomplexe mit einem Gehalt an Platin von 40,8%; die Ausbeute beträgt 79%, bezogen auf Platin.

Der Suspension aus 3,64 g des hergestellten Gemisches der Komplexe (7,62 mMol) in 80 ml Wasser fügt man 2,42 g Silbermalonat (7,62 mMol) hinzu. Das Gemisch wird innerhalb von 5 Stunden in der Dunkelheit bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Koagulation der Silberhalogenide vermischt. Der aus $AgCl$ und AgI bestehende Niederschlag wird abgefiltert, das Filtrat wird mit aktivierter Kohle vermischt und nach der Entfernung der Kohle mittels Filtrierung in Vakuum bis auf ein Volumen von ~ 10 ml eingedampft. Das Produkt wird aus der wässrigen Lösung durch Niederschlagen mit Azeton abgeschieden, gefiltert und mit Azeton und Äther gewaschen. Der erhaltene Stoff weisser Farbe wird in einem Vakuumsikkator über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute beträgt 2,23 g (76%, berechnet auf das eingesetzte Gemisch der Dihalogenokomplexe; 60%, berechnet auf $K[PtCl_3NH_3]$).

Gefunden, %: Pt 50,8; N 7,3; C 21,5; H 3,8; $C_7H_{14}N_2O_4Pt$
Berechnet, %: Pt 50,6; N 7,3; C 21,8; H 3,7.

Beispiel 3

Herstellung von (Hydroxymalonato)ammin(zyklobutylamin)platin(II)



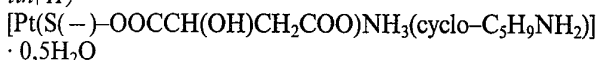
Dieser Komplex wird wie bei der Synthese der Verbindung in Beispiel 2 hergestellt. In die Austauschreaktion wird mit dem Gemisch der Dihalogenokomplexe von Platin Silberhydroxymalonat eingeführt. Die Verbindung wird aus der wässrigen Lösung mittels Niederschlagens mit Alkohol beziehungsweise mit Azeton oder mittels Kristallisation unmittelbar aus der konzentrierten Lösung unter Kühlung ausgeschieden. Die Ausbeute beträgt 75%, berechnet auf das eingesetzte Gemisch der Dihalogenokomplexe; 59%, berechnet auf K [PtCl₃NH₃].

Gefunden, %: Pt 48,8; N 6,8; C 21,1; H 3,7; C₇H₁₄N₂O₅Pt.

Berechnet, %: Pt 48,6; N 7,0; C 20,95; H 3,5.

Beispiel 4

Herstellung von S(–)-Malatoammin(zyklopentylamin)platin(II)



Einer Lösung aus 8,00 g K [PtCl₃NH₃] (22,4 mMol) in ungefähr 50 ml Wasser werden 16,71 g KI (100,8 mMol; Molverhältnis 1:4,5) hinzugefügt. Die Lösung wird innerhalb von 20 Minuten in der Dunkelheit gehalten und ihr fügt man 2,29 g (26,9 mMol; Überschuss 20%) Zyklopentylamin in 5 ml Wasser unter Vermischen hinzu. Das Reaktionsgemisch wird während 5 Minuten vermischt. Der ausgeschiedene braungelbe Niederschlag wird gefiltert, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und in einem Vakuumexsikkator über P₂O₅ getrocknet. Hierdurch erhält man ein Gemisch aus cis-[PtCl₂NH₃(cyclo-C₅H₉NH₂)] und cis-[PtI₂NH₃(cyclo-C₅H₉NH₂)].

Die Ausbeute beträgt 9,94 g des Gemisches der genannten Komplexe mit einem Gehalt an Platin darin von 38,7%, die Ausbeute beträgt 88%, bezogen auf Platin.

Der Suspension aus 4,50 g hergestelltem Gemisch der Dihalogenokomplexe von Platin (8,93 mMol) in ungefähr 100 ml Wasser fügt man 3,11 g S(–)-Silbermalats (8,93 mMol) hinzu. Das Gemisch wird während 5 Stunden in der Dunkelheit bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Koagulation der Silberhalogenide vermischt.

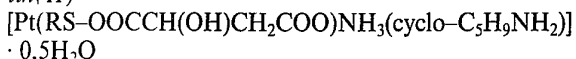
Nach der Abscheidung des Niederschlags der Silberhalogenide mittels Filtration wird das Filtrat mit aktivierter Kohle vermischt, die Kohle mittels Filtration entfernt und das Filtrat in Vakuum bis auf ein Volumen von etwa 10 ml eingedampft. Der Stoff wird durch Zugabe von Azeton niedergeschlagen, der Niederschlag wird abgefiltert, mit Azeton und mit trockenem ohne Beimengungen an Peroxiden Äther gewaschen und gleich danach in einem Vakuumexsikkator über P₂O₅ untergebracht.

Die Verbindung ist hygroskopisch, gebundenes Wasser wird sogar bei längerer Trocknung über P₂O₅ nicht vollständig entfernt. Die Ausbeute an getrocknetem Stoff beträgt 2,84 g (72,7%, berechnet auf das Gemisch der Dihalogenokomplexe, 64%, berechnet auf K [PtCl₃NH₃]).

Gefunden, %: Pt 44,6; N 6,5; C 24,9; H 4,5, C₉H₁₉N₂O₅Pt
Berechnet, %: Pt 44,5; N 6,4; C 24,7; H 4,4.

Beispiel 5

Herstellung von RS-Malatoammin(zyklopentylamin)platin(II)



Die Synthese dieser Verbindung erfolgt wie die Synthese der Verbindung in Beispiel 4 mit dem Unterschied aber, das

6

als Reaktionsteilnehmer Silbersalz der racemischen Apfelsäure eingesetzt wird.

Die nächstfolgenden Operationen werden wie in Beispiel 4 durchgeführt.

Die Ausbeute an Produkt betrug 49%, berechnet auf K [PtCl₃NH₃].

Gefunden, %: Pt 44,3; N 6,2; C 25,1; H 4,7, C₉H₁₉N₂O_{5,5}Pt

Berechnet, %: Pt 44,5; N 6,4; C 24,7; H 4,4.

Beispiel 6

Herstellung von Malonatoammin(zyklopentylamin)platin(II)

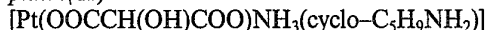


Die Herstellung dieses Komplexes erfolgt ähnlicherweise wie die Synthese der Verbindung in Beispiel 4. In die Austauschreaktion mit 4,00 g des Gemisches der Dihalogenokomplexe cis-[PtI₂NH₃(cyclo-C₅H₉NH₂)] und cis-[PtIClNH₃(cyclo-C₅H₉NH₂)] (7,93 mMol) in 70 ml Wasser führt man 2,52 g Silbermalonat (7,93 mMol) ein. Das Gemisch wird innerhalb von 4 Stunden in der Dunkelheit unter Erwärmung auf 45 °C bis zur vollständigen Koagulation der Silberhalogenide vermischt. Das Filtrat wird nach der Abscheidung der Silberhalogenide mit aktivierter Kohle vermischt, die Kohle mittels Filtration entfernt, das Filtrat wird in Vakuum bis zur Entstehung einer zähflüssigen Lösung eingedampft, das übriggebliebene Wasser wird durch das dreimalige Eindampfen in Vakuum mit absolutem Äthanol entfernt und der Stoff durch den Zusatz von Azeton niedergeschlagen. Der ausgeschiedene weisse Niederschlag wird mit Azeton und mit trockenem ohne Beimengungen an Peroxiden Äther gewaschen. Der Stoff wird sofort in einem Vakuumexsikkator untergebracht und über P₂O₅ getrocknet, da der nichtgetrocknete Stoff sehr hygroskopisch ist. Die Ausbeute an getrocknetem Stoff beträgt 2,49 g (81%, berechnet auf das eingesetzte Gemisch der Dihalogenokomplexe; 71%, berechnet auf K [PtCl₃NH₃]).

Gefunden, %: Pt 49,9; N 7,3; C 23,9; H 4,1, C₈H₁₆N₂O₄Pt
Berechnet, %: Pt 48,75; N 7,0; C 24,0; H 4,0.

Beispiel 7

Herstellung von Hydroxymalonato)ammin(zyklopentylamin)platin(II)



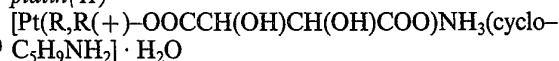
Die Herstellung dieser Verbindung erfolgt ähnlicherweise wie die Synthese der Verbindung in Beispiel 4. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch der Dihalogenokomplexe von Platin wird Silberhydroxymalonat eingeführt. Nach der Abscheidung der Silberhalogenide und der Bearbeitung des Reaktionsgemisches mit aktivierter Kohle wird die Verbindung aus der konzentrierten wässrigen Lösung durch Niederschlagen mit Azeton und Äther ausgeschieden.

Die Produktausbeute betrug 63%, berechnet auf K [PtCl₃NH₃].

Gefunden, %: Pt 47,2; N 6,6; C 23,0; H 3,6; C₈H₁₆N₂O₅Pt
Berechnet, %: Pt 47,0; N 6,8; C 23,1; H 3,9.

Beispiel 8

Herstellung von R,R(+)-Tartratoammin(zyklopentylamin)platin(II)



Die Herstellung dieser Verbindung erfolgt ähnlicherweise wie die Synthese der Verbindung in Beispiel 4. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch der Dihalogenokomplexe von Platin wird Silber-R,R(+)-tartrat eingeführt.

Die Produktausbeute betrug 57%, berechnet auf K [PtCl₃NH₃].

Gefunden, %: Pt 41,8; N 6,0; C 23,6; H 4,5; C₉H₂₀N₂O₇Pt
Berechnet, %: Pt 42,1 N 6,1; C 23,3; H 4,4.

*Beispiel 9**Herstellung von racem-Tartratoammin(zyklopentylamin)platin(II)*

$[\text{Pt}(\text{racem.}-\text{OOCCH}(\text{OHCH}(\text{OH})\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Die Gewinnung dieser Verbindung erfolgt wie die Synthese der Verbindung in Beispiel 4. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch der Dihalogenokomplexe von Platin wird der Silbersalz der racemischen Weinsäure eingeführt. Die Produktausbeute betrug 52%, berechnet auf $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$.

Gefunden, %: Pt 41,7; N 6,0; C 23,7; H 4,6. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{Pt}$
Berechnet, %: Pt 42,1; N 6,1; C 23,3; H 4,4.

*Beispiel 10**Herstellung von meso-Tartratoammin(zyklopentylamin)platin(II)*

$[\text{Pt}(\text{meso.}-\text{OOCCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Die Gewinnung dieser Verbindung erfolgt ähnlich der in Beispiel 4 beschriebenen Synthese. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch der Dihalogenokomplexe von Platin wird Silbersalz der meso-Weinsäure eingeführt.

Die Produktausbeute betrug 61%, berechnet auf $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$.

Gefunden, %: Pt 41,9; N 6,1; C 23,5; H 4,7. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{Pt}$
Berechnet, %: Pt 42,1; N 6,1; C 23,3; H 4,4.

*Beispiel 11**Herstellung von Sukzinatoammin(zyklopentylamin)platin(II)*

$[\text{Pt}(\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}_2)]$

Die Gewinnung dieser Verbindung erfolgt ähnlich der in Beispiel 4 beschriebenen Synthese der Verbindung. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch der Halogenokomplexe von Platin wird Silbersukzinat eingeführt.

Die Produktionsbeute betrug 69%, berechnet auf $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$.

Gefunden, %: Pt 47,0; N 6,6; C 26,4; H 4,5. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$
Berechnet, %: Pt 47,2; N 6,8; C 26,2; H 4,4.

*Beispiel 12**Herstellung von Malonatoammin(zyklohexylamin)platin(II)*

$[\text{Pt}(\text{OOCCH}_2\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)]$

Einer Lösung aus 3,00 g $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$ (8,39 mmol) in 20 ml Wasser werden 5,57 g KI (33,6 mmol, Molverhältnis 1:4) hinzugefügt. Die Lösung wird innerhalb von 20 Minuten in der Dunkelheit gehalten, dann setzt man ihr 1,16 g Zyklohexylamin (11,7 mmol) in 5 ml Wasser unter Vermischen zu. Das Reaktionsgemisch wird innerhalb von 5 Minuten vermischt. Der ausgeschiedene braungelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und in einem Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet. Hierdurch erhält man ein Gemisch aus cis- $[\text{PtClINH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}_2)]$ und cis- $[\text{PtI}_2\text{NH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}_2)]$. Die Ausbeute beträgt 3,79 g des Gemisches der genannten Komplexe mit einem Gehalt an Platin von 39,7%; die Ausbeute, bezogen auf Platin, beträgt 92%.

Den 3,50 g der Suspension des hergestellten Gemisches der Platindihalogenokomplexe (7,13 mmol) werden 2,26 g Silbermalonat (7,11 mmol) in ungefähr 70 ml Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wird in der Dunkelheit unter Erwärmung auf 40 °C innerhalb von 7 Stunden bis zur vollständigen Koagulation der Silberhalogenide vermischt. Nach der Abscheidung des Niederschlags der Silberhalogenide durch Filterung wird das Filtrat mit aktivierter Kohle vermischt, die Kohle wird durch Filtrierung entfernt, das Filtrat in Vakuum bis zur Entstehung einer zähflüssigen Lösung eingedampft. Der Stoff wird durch den Zusatz von Alkohol und Azeton niedergeschlagen. Der ausgeschiedene weisser Nie-

derschlag wird mit Azeton und Äther gewaschen und in einem Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet.

Die Produktausbeute beträgt 2,21 g (75%, berechnet auf das Gemisch der Dihalogenokomplexe, 69%, berechnet auf $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$.

Gefunden, %: Pt 47,2; N 6,6; C 26,3; H 4,4. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$
Berechnet, %: Pt 47,2; N 6,8; C 26,2; H 4,4.

*Beispiel 13**Herstellung von (Hydroxymalonato)ammin(zyklohexylamin)platin(II)*

$[\text{Pt}(\text{OOCCH}(\text{OH})\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)]$

Die Gewinnung dieser Verbindung und seine Ausscheidung erfolgen wie in Beispiel 12. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch der Dihalogenokomplexe wird Silberhydroxymalonat eingeführt.

Die Produktausbeute betrug 64%, berechnet auf $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$.

Gefunden, %: Pt 45,3; N 6,5; C 25,4; H 4,2. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Pt}$
Berechnet, %: Pt 45,4; N 6,5; C 25,2; H 4,2.

*Beispiel 14**Herstellung von S(–)-Malatoammin(zyklohexylamin)platin(II)*

$[\text{Pt}(\text{S(–)}-\text{OOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Die Gewinnung dieser Verbindung und ihre Ausscheidung erfolgen wie in Beispiel 12. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch der Dihalogenokomplexe wird S(–)-Silbermalat eingeführt.

Die Produktausbeute betrug 59%, berechnet auf $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$.

Gefunden, %: Pt 42,0; N 6,1; C 26,2; H 5,0. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$
Berechnet, %: Pt 42,3; N 6,1; C 26,0; H 4,8.

*Beispiel 15**Herstellung von Sukzinatoammin(zyklohexylamin)platin(II)*

$[\text{Pt}(\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)]$

Die Gewinnung dieser Verbindung erfolgt wie bei der Synthese der Verbindung, die in Beispiel 12 beschrieben ist. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch der Dihalogenokomplexe wird Silbersukzinat eingeführt.

Die Produktausbeute betrug 69%, berechnet auf $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$.

Gefunden, %: Pt 45,5; N 6,7; C 28,0; H 4,9. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$
Berechnet, %: Pt 45,7; N 6,6; C 28,1; H 4,7.

*Beispiel 16**Herstellung von S(–)-Malatoammin(2-methylzyklohexylamin)platin(II)*

$[\text{Pt}(\text{S(–)}-\text{OOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO})\text{NH}_3(2-\text{CH}_3-\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NH}_2)] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.

Der Lösung aus 4,00 g $\text{K}[\text{PtCl}_3\text{NH}_3]$ (11,7 mmol) werden 8,36 g KI (50,4 mmol) in ungefähr 25 ml Wasser hinzugefügt (Molverhältnis 1:4,5). Die Lösung wird in der Dunkelheit innerhalb von 20 Minuten gehalten und man setzt ihr 1,52 g 2-Methylzyklohexylamin (13,4 mmol) in 5 ml Wasser unter Vermischen zu. Das Reaktionsgemisch wird während 5 Minuten vermischt. Der ausgeschiedene braungelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und in einem Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet. Hierdurch erhält man ein Gemisch aus cis- $[\text{PtClINH}_3(2-\text{CH}_3-\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NH}_2)]$ und cis- $[\text{PtI}_2\text{NH}_3(2-\text{CH}_3-\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NH}_2)]$. Die Ausbeute beträgt 5,28 g des Gemisches der genannten Komplexe mit einem Gehalt an Platin 36,7%; die Ausbeute, bezogen auf Platin, beträgt 89%.

Die Austauschreaktion des hergestellten Gemisches der

Dihalogenokomplexe von Platin mit S(–)-Silbermalat und die Ausscheidung des Endproduktes erfolgen wie in Beispiel 4.

Die Ausbeute an Endprodukt betrug 3,34 g (64%, berechnet auf $K[PtCl_3NH_3]$).

Gefunden, %: Pt 41,9; N 6,0; C 28,5; H 5,1. $C_{11}H_{23}N_2O_{5,5}Pt$.

Berechnet, %: Pt 41,8; N 6,0; C 28,3; H 5,0.

Beispiel 17

Herstellung von S(–)-Malatoammin(3-methylzyklohexylamin)platin(II)

$[Pt(S(-)-OOCCH(OH)CH_2COO)NH_3(3-CH_3-cyclo-C_6H_{10}NH_2)] \cdot 0,5H_2O$.

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt ähnlicherweise wie die Synthese der Verbindung, die in Beispiel 16 beschrieben ist. Als Reaktionsteilnehmer für die Gewinnung des Gemisches der Dihalogenokomplexe des Platins wird 3-Methylzyklohexylamin eingesetzt.

Das Endprodukt erhält man in einer Ausbeute von 61%, berechnet auf $K[PtCl_3NH_3]$.

Gefunden, %: Pt 42,0; N 6,1; C 28,0; H 5,2. $C_{11}H_{23}N_2O_{5,5}Pt$

Berechnet, %: Pt 41,8; N 6,0; C 28,3; H 5,0.

Beispiel 18

Herstellung von S(–)-Malatoammin(4-methylzyklohexylamin)platin(II)

$[Pt(S(-)-OOCCH(OH)CH_2COO)NH_3(4-CH_3-cyclo-C_6H_{10}NH_2)] \cdot 0,5H_2O$.

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt ähnlicherweise wie die Synthese der Verbindung, die in Beispiel 16 beschrieben ist. Als Reaktionsteilnehmer für die Gewinnung des Gemisches der Dihalogenokomplexe von Platin wird 4-Methylzyklohexylamin verwendet.

Das Endprodukt erhält man in einer Ausbeute von 65%, berechnet auf $K[PtCl_3NH_3]$.

Gefunden, %: Pt 42,1; N 5,9; C 27,9; H 5,1. $C_{11}H_{23}N_2O_{5,5}Pt$.

Berechnet, %: Pt 41,8; N 6,0; C 28,3; H 5,0.

Beispiel 19

Herstellung von S(–)-Malatoammin(4-hydroxyzyklohexylamin)platin(II)

$[Pt(S(-)-OOCCH(OH)CH_2COO)NH_3(4-OH-cyclo-C_6H_{10}NH_2)] \cdot H_2O$.

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt ähnlicherweise wie die Synthese der Verbindung, die in Beispiel 16 beschrieben ist. Als Reaktionsteilnehmer für die Gewinnung des Gemisches der Dihalogenokomplexe von Platin wird 4-Hydroxyzyklohexylamin verwendet.

Das Endprodukt erhält man in einer Ausbeute von 58%, berechnet auf $K[PtCl_3NH_3]$.

Gefunden, %: Pt 40,6; N 5,8; C 25,4; H 4,7. $C_{10}H_{22}N_2O_7Pt$.

Berechnet, %: Pt 40,9; N 5,9; C 25,2; H 4,6.

Beispiel 20

Herstellung von Malonatoammin(tetrahydrofurfurylamin)platin(II)

$[Pt(OOCCH_2COO)NH_3(C_4H_7OCH_2NH_2)]$

Einer Lösung aus 4,00 g $K[PtCl_3NH_3]$ (11,2 mMol) werden 8,36 g KI (50,4 mMol, Molverhältnis 1:4,5) in ungefähr 25 ml Wasser hinzugefügt. Die Lösung wird in der Dunkelheit innerhalb von 20 Minuten gehalten und man setzt ihr 1,36 g (13,4 mMol) Tetrahydrofurfurylamin in 5 ml Wasser unter Vermischen zu. Das Reaktionsgemisch wird während 5 Minuten vermischt. Der ausgeschiedene gelbe Niederschlag wird abgelfilert, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und in einem Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 ge-

trocknet. Hierdurch erhält man ein Gemisch aus cis- $[PtCl_3NH_3(C_4H_7OCH_2NH_2)]$ und cis- $[PtCl_2NH_3(C_4H_7OCH_2NH_2)]$.

Die Ausbeute an Gemisch der genannten Komplexe mit einem Gehalt an Platin von 40,7% beträgt 4,91 g; die Ausbeute, bezogen auf Platin, beträgt 91,5%.

Den 4,60 g des hergestellten Gemisches der Platinkomplexe (9,60 mMol), die in ungefähr 70 ml Wasser suspendiert werden, setzt man 3,05 g Silbermalonat (9,60 mMol) zu. Das Reaktionsgemisch wird in der Dunkelheit unter Erwärmung auf 40 °C innerhalb von 6 Stunden vermischt. Das ausgeschiedene Gemisch von AgCl und AgI wird abgelfilert. Das Filtrat wird mit aktivierter Kohle vermischt. Nach der Trennung der Kohle durch Filtrierung wird das Filtrat in Vakuum eingedampft und das Endprodukt wird durch Zusatz von Alkohol und Azeton niedergeschlagen. Der ausgeschiedene Stoff wird mit Trockenäther gewaschen und in einem Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet. Die Produktausbeute beträgt 3,16 g, 68%, berechnet auf $K[PtCl_3NH_3]$.

Gefunden, %: Pt 46,6; N 6,6; C 23,4; H 4,0. $C_8H_{16}N_2O_5Pt$.
Berechnet, %: Pt 47,0; N 6,8; C 23,1; H 3,9.

Beispiel 21

Herstellung von S(–)-Malatoammin(tetrahydrofurfurylamin)platin(II)

$[Pt(S(-)-OOCCH(OH)CH_2COO)NH_3(C_4H_7OCH_2NH_2)] \cdot H_2O$.

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt ähnlicherweise wie die Synthese der Verbindung, die in Beispiel 20 beschrieben ist. In die Austauschreaktion mit dem Gemisch über Dihalogenokomplexe von Platin wird S(–)-Silbermalat eingeführt. Das Endprodukt erhält man in einer Ausbeute von 59%, berechnet auf $K[PtCl_3NH_3]$.

Gefunden, %: Pt 41,6; N 5,9; C 23,9; H 4,1. $C_9H_{10}N_2O_7Pt$.

Berechnet, %: Pt 42,1; N 6,0; C 23,3; H 4,4.

Die Antitumoraktivität der erfindungsgemässen Verbindungen wurde an einer Reihe von Stämmen der überimpften Solidgeschwülste und Leukose der Mäuse: bei Plasmozytom MOPC-406, bei lymphoider Leukose L-1210, bei Hämoytoblastose La, bei Hepatom 22a und bei Adenokarzinom der Milchdrüse Ca-755 untersucht.

Als Kriterium für die Antitumoraktivität bei Leukosen und bei asziten Formen von Geschwülsten diente die Vergrößerung der Lebensdauer der behandelten Tiere (VLD %)

$$VLD\% = \frac{T-C}{C} \cdot 100$$

T – durchschnittliche Lebensdauer der behandelten Tiere,
C – durchschnittliche Lebensdauer der Kontrolltiere und bei solidem Geschwulst – die Bremsung des Wachstums des Geschwulstes (BWG%)

$$BWG\% = \frac{K-O}{K} \cdot 100$$

O – Umfang der Geschwülste in der Gruppe der behandelten Tiere,

K – Umfang der Geschwülste in der Kontrollgruppe.

Die Untersuchungen führte man an Linienmäusen und ihren Hybriden der ersten Generation durch. Zum Vergleich wurde die Antitumoraktivität des cis-Dichlorodiamminplatin(II) untersucht (DDP). Die Verbindungen wurden den Tieren intraperitoneal in 5%iger Glukoselösung einmal beziehungsweise täglich während 5 Tage zu den Terminen eingeführt, die bei Untersuchungen an den entsprechenden Geschwülsten festgelegt werden. DDP wurde auf die gleiche Weise in einer 0,9%ige NaCl-Lösung eingeführt. Die erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1

Antitumoraktivität der gemischten Karboxylatokomplexe von Platin(II)

lfd. Nr.	Bezeichnung der Verbindung	Bereich der optimalen Dosen mg/kg	Tage der Behandlung
1	2	3	4
1.	Malonatoammin(zyklopropylamin)platin(II) gemäss Beispiel 1	60–70 60 15–25	2 7 2–6
2.	(Hydroxymalonato)ammin(zyklobutylamin)platin(II) gemäss Beispiel 3	60 25 20	2 2–6 2–6
3.	Malonatoammin(zyklopentylamin)platin(II) gemäss Beispiel 6	40–60 50 15–20	2 7 2–6
4.	S(–)-Malatoammin(zyklopentylamin)platin(II) gemäss Beispiel 4	60–80 20 15–25	2 7–11 2–6
5.	–RS-Malatoammin(zyklopentylamin)platin(II) gemäss Beispiel 5	20–25	2–6
6.	Sukzinatoammin(zyklohexylamin)platin(II) gemäss Beispiel 15	150 30	2 2–6
7.	S(–)-Malatoammin(tetrahydrofurfurylamin)platin(II) gemäss Beispiel 21	20–40	2–6
8.	Cis-Dichlorodiamminplatin(II) (bekannte Verbindung DDP)	3 8 2 5 8	1–5 1 2–5 3 2

Fortsetzung der Tabelle 1

Lfd. Nr.	Vergrosserung der Lebensdauer, %				Bremsung des Wachstums eines Geschwulstes Ca-755, %
	Hepatom 22a	L-1210	La	MOPC-406	
1	5	6	7	8	9
1.	–	48	–	177 (1/6)	
	–	–	–	150 (1/6)	
	85 (0/6)	39	29	268 (2/6)	89
2.	–	71	–	–	
	–	100	–	–	
	–	–	–	–	70
3.	–	45	–	300 (5/6)	
	–	–	–	329 (3/6)	
	140 (2/6)	36	21	286 (3/6)	76
4.	–	101	–	310 (5/6)	
	–	–	–	356 (3/6)	
	225 (4/6)	195	113	327 (6/6)	96
5.	322 (2/6)	156	–	350 (4/6)	95
6.	–	120	–	–	
	–	108	–	–	72
7.	340 (2/6)	120	–	280 (3/6)	95
8.	–	116	–	–	
	–	–	200	–	
	–	–	–	140 (0/6)	
	120 (0/6)	–	–	–	
	–	–	–	–	95

Anmerkungen: In Klammern ist die Anzahl der ausgeheilten Tiere/Anzahl der Tiere im Versuch aufgeführt. Der Strich bedeutet, dass Untersuchung nicht durchgeführt wurde.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, weisen alle vorgeschlagenen Verbindungen eine starke Antitumoraktivität auf, was in einer wesentlichen Vergrößerung der Lebensdauer der Mäuse mit Leukose L-1210, MOPC-406 und Hepatom 22a sowie in einer starken Bremsung des Wachstums des soliden Geschwulstes, Adenokarzinoms Ca-775, zum Ausdruck kommt; die Verbindung gemäss Beispiel 4 vergrößert ausserdem wesentlich die Lebensdauer der Tiere bei Hämoytoblastose La. Hervorzuheben ist, dass die Verbindungen gemäss Beispielen 1, 4, 5, 6 und 21 die Genesung einer bestimmten Anzahl von Tieren (bis zu 100%) bei Plasmozytom MOPC-406 und die Verbindungen gemäss Beispielen 4, 6, 5 und 21 die Genesung eines Teils von Tieren bei Hepatom 22a herbeiführen. In Versuchen mit DDP wird keine Genesung der Tiere mit diesen Geschwülsten nachgewiesen. Maximal verträgliche Dosen sind in allen Untersuchungen der Komplexe bedeutend höher als bei DDP, was von ihrer niedrigeren Molartoxizität zeugt. Die maximal verträglichen Dosen bei einmaliger Einführung liegen im Bereich von 50 bis 150 mg/kg (für DDP 8 mg/kg) und bei einer fünf-

tägigen Kur in einem Bereich von 20 bis 40 mg/kg (für DDP 3 mg/kg).

Somit weist die erfindungsgemässe Gruppe von Verbindungen eine hohe Antitumoraktivität auf und hat ihre Eigenarten in der Antitumorwirkung.

Hervorzuheben ist, dass ein wichtiger Vorteil der erfindungsgemässen Verbindungen ihre hohe Löslichkeit in Wasser und wässrigen Lösungen ist, die für Injektionen verwendet werden, während die meisten der bekannten Platinkomplexe, die die Antitumoraktivität aufweisen, in Wasser wenig beziehungsweise fast unlöslich sind.

Gewerbliche Verwertbarkeit

Gemischte Karboxylatokomplexe von Platin können erfindungsgemäss in der pharmazeutischen Industrie für die Gewinnung auf ihrer Grundlage pharmazeutischer Kompositionen verwendet werden, die in der Medizin bei der Behandlung von bösartigen Tumoren und Leukosen zum Einsatz kommen.