



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENT SCHRIFT

(19) DD (11) 253 625 A5

4(51) C 07 F 15/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 F / 287 196 1

(31) P3506468.4

(22) 20.02.86

(32) 23.02.85

(44) 27.01.88

(33) DE

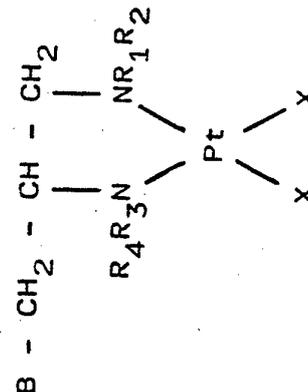
(71) siehe (73)

(72) Brunner, Henri, Prof.; Schönenberger, Helmut, Prof.; Schmidt, Manfred, Dr.; Holzinger, Ulrich; Unger, Gerfried, Dr.; Engel, Jürgen, Dr., DE

(73) ASTA-Werke AG, Chemische Fabrik, 4800 Bielefeld 14, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von (1-Benzyl-ethylendiamin)-platin (II)-Komplexen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (1-Benzyl-ethylendiamin)-platin(II)-Komplexen für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit tumorhemmender Wirkung. Erfindungsgemäß werden (1-Benzyl-ethylendiamin)-platin(II)-Komplexe der allgemeinen Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  sind gleich oder verschieden Wasserstoff, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenylethylgruppe bedeuten, und B ein Thienylrest, ein Indolylrest, ein Imidazolylrest und andere, X steht für das Äquivalent eines physiologisch verträglichen Anions. Formel I



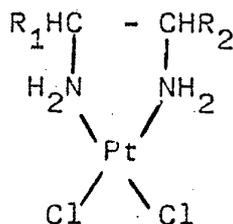
## Verfahren zur Herstellung von (1-Benzyl-ethylendiamin)- platin(II)-Komplexen

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (1-Benzyl-ethylendiamin)-platin(II)-Komplexen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit tumorhemmender Wirkung. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Verbindungen der folgenden Formel

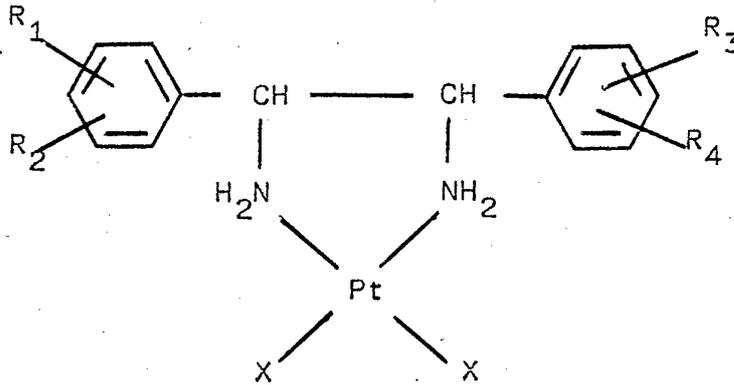


$R_1 = H, \text{ Alkyl}$

$R_2 = H, \text{ Alkyl}$

eine Antitumorwirkung besitzen (Journal of Inorganic Biochemistry 11, 1979, Seiten 139 - 149; Biochimie 60, 1978, Seiten 835 - 850). Weiterhin sind aus der DE-OS

34 05 611 antitumorwirksame Verbindungen bekannt. Es handelt sich hierbei um (1,2-Diphenyl-ethylendiamin)-platin(II)-Komplexverbindungen der allgemeinen Formel



worin die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppen, gegebenenfalls durch Halogenatome oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonyloxygruppen substituierte C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxygruppen oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenoyloxygruppen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> oder R<sub>4</sub> kein Wasserstoffatom ist, und X für das Äquivalent eines physiologisch verträglichen Anions steht.

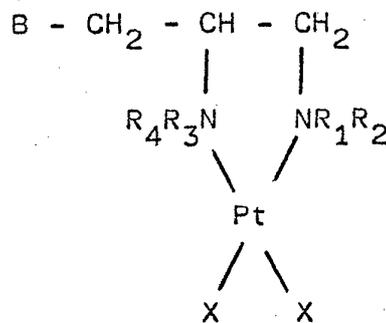
#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit ausgeprägter und starker Antitumorwirkung, die das Wachstum vorhandener Tumorzellen hemmen sowie auch die Bildung neuer Tumorzellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden (1-Benzyl-ethylendiamin)-platin(II)-Komplexe der allgemeinen Formel

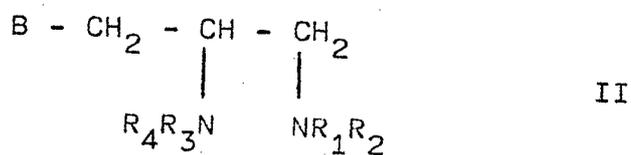


hergestellt, worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenylethylgruppe bedeuten, und B ein Thienylrest, ein Indolylrest, ein Imidazolylrest oder ein durch die Reste  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  substituierter Phenylrest ist und die Reste  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Trihalogenmethyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Phenoxy, Benzyl-oxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyloxy, Benzoyloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkansulfonyloxy, Carboxy,  $C_1$ - $C_6$ -Carbalkoxy, Cyano, Aminocarbonyl, Aminocarbonyl, welches einen oder zwei  $C_1$ - $C_6$ -Alkylreste enthält,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyl, Nitro, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino,  $(C_1-C_6\text{-Alkyl})_3N^+$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoylamino,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkansulfonylamino, Aminosulfonyl, Aminosulfonyl, welches einen oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste enthält, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-sulfonyl (-SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), Sulfo (-SO<sub>3</sub>H) oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansulfonyl bedeuten und zwei dieser Reste auch die Methylendioxygruppe sein können und X für das Äquivalent eines physiologisch verträglichen Anions steht,

sowie gegebenenfalls deren Salzen sowie gegebenenfalls deren pharmazeutischen Zubereitungen.

Die neuen (1-Benzyl-ethylendiamin)-platin(II)-Komplexe werden erfindungsgemäß in der Weise erhalten, daß man eine Tetrahalogeno-platin(II)-säure, ein Tetrahalogeno-platin(II)-Komplexsalz mit zwei einwertigen oder einem zweiwertigen Kation oder ein Platin(II)-halogenid mit einer Verbindung der Formel



oder einem Salz der Verbindung II mit einem physiologisch verträglichen Gegenion oder einem Säureadditionssalz der Verbindung II umsetzt, wobei die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und B die angegebenen Bedeutungen haben, gegebenenfalls in Hydroxygruppen oder Aminogruppen des Restes B durch Acylierung eine oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansulfonylgruppen oder Benzoylgruppen einführt, gegebenenfalls vorhandene Aminogruppen des Restes B zu Nitrogruppen oxydiert, und

gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I den Rest X beziehungsweise die Reste X gegen andere physiologisch verträgliche Anionen austauscht und/oder gegebenenfalls erhaltene Verbindungen in die Salze mit physiologisch verträglichen Anionen oder Kationen überführt, und/oder gegebenenfalls daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.

Besonders wertvolle Verbindungen der Formel I sind solche, worin B ein Phenylrest ist, der ein oder zwei Halogenatome enthält und die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebenen Bedeutungen haben.

Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche definierten Gegenstände.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine ausgeprägte Antitumorwirkung bei guter Verträglichkeit. Die Wirkung zeigt sich insbesondere bei folgenden Tier- und Zellkulturmodellen:

Mäuseleukämie P 388, Mäuseleukämie L 1210, Cisplatin-sensitives retikuläres Mäuse-Zellsarkom M 5076, hormonunabhängige, menschliche Brustkrebszelllinie MDA-MB 231.

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern beziehungs-  
weise hemmen sowohl das Wachstum von vorhandenen Tumor-  
zellen als auch die Bildung neuer Tumorzellen; weiterhin  
zerstören sie vorhandene Tumorzellen beziehungsweise  
5 führen zu deren Rückbildung und verhindern beziehungs-  
weise schwächen die Bildung von Metastasen.

Im Vergleich zu den bekannten Verbindungen sind die  
erfindungsgemäßen Verbindungen bei vergleichbarer  
10 oder überlegener Wirkung erheblich weniger toxisch.

...

15

20

25

30

35

1 Die folgenden Angaben betreffen bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung:

5 Die C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppen, die vorkommenden Alkoxygruppen und die C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxygruppen können gerade oder verzweigt sein und bestehen vorzugsweise aus 1 bis 4 C-Atomen. Dasselbe gilt auch, wenn C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppen Bestandteil anderer funktioneller Gruppen sind (zum Beispiel im Falle von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansulfonyloxy oder 10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl usw.) Als Alkanoyloxygruppe kommt insbesondere die Acetoxygruppe in Frage. Als Halogensubstituenten kommen insbesondere Brom, Chlor und/oder Fluor in Frage. Bei der Trihalogenmethylgruppe handelt es sich vorzugsweise um Trifluormethyl.

15 Vorzugsweise handelt es sich bei dem Thiophenrest um den Thienyl-(2)-rest, bei dem Indolrest um den Indolyl-(3)-rest und bei dem Imidazolrest um den Imidazolyl-(4)-rest. Falls einer oder mehrere der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> oder R<sub>4</sub> eine Alkylgruppe bedeuten, handelt es sich vorzugsweise um eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe oder eine 20 Isopropylgruppe. Im Falle der Phenylethylgruppe handelt es sich vorzugsweise um die 1-Phenylethylgruppe. Bei der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoylaminogruppe handelt es sich um eine Aminogruppe, die am Stickstoff den C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest und den C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylrest enthält. Das Analoge 25 gilt im Falle der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkansulfonylaminogruppe.

Besonders günstige Wirkung besitzen solche Verbindungen der Formel I, worin B ein Monochlorphenylrest, beispielsweise ein 4-Chlor-phenylrest ist.

30 Falls einer oder mehrere der Reste R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> eine Carboxygruppe oder eine Sulfogruppe enthalten, können die Verbindungen der Formel I auch in Form der ent-

...

35

1 sprechenden Salze mit physiologisch verträglichen  
 Kationen vorliegen. Als solche Kationen kommen zum  
 Beispiel in Frage: Kationen der Alkalimetalle (Na, K),  
 der Erdalkalimetalle (Ca, Mg), Kationen von aliphatischen  
 5 Mono-, Di-, Tri- oder quartären C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminen, die  
 auch durch Phenyl substituiert sein können, NH<sub>4</sub><sup>⊕</sup>.

Falls einer oder mehrere der Reste R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub>  
 eine Ammoniumgruppe oder die Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>3</sub>N<sup>⊕</sup>  
 10 darstellen, liegen die Verbindungen der Formel I  
 in Form der Salze mit physiologisch verträglichen  
 Anionen vor. Hierbei handelt es sich beispielsweise  
 um solche Anionen, die auch für die Gruppe X in Frage  
 kommen.

15 Die Reste X stellen die bekannten und üblichen physio-  
 logisch verträglichen und pharmazeutisch verwendbaren  
 Anionen ein- oder mehrwertiger Säuren dar. Insbesondere  
 kommen beispielsweise die Anionen folgender Säuren in  
 20 Frage: HBr, HCl, HJ, HF, HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (SO<sub>4</sub><sup>---</sup>); H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>  
 (HPO<sub>4</sub><sup>---</sup>); H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (CO<sub>3</sub><sup>---</sup>); Kampfersulfonsäure, aliphatische  
 oder aromatische Sulfonsäuren, beispielsweise C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkylsulfonsäuren (zum Beispiel Methansulfonsäure,  
 Ethan-, Propan- oder Hexansulfonsäure), Benzol- oder  
 25 Naphthalinsulfonsäure, die gegebenenfalls ein- oder zweifach  
 durch Methylgruppen substituiert sind (Toluolsulfonsäure,  
 insbesondere o- oder p-Toluolsulfonsäure); aliphatische  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Monocarbonsäuren, die gegebenenfalls ein-, zwei-  
 oder dreifach durch Halogenatome (insbesondere Cl, F)  
 30 substituiert sind (zum Beispiel Ameisensäure, Essigsäure,  
 Propionsäure, Chloressigsäure, Dichloressigsäure, Tri-  
 fluoressigsäure, Trichloressigsäure); aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-  
 Dicarbonsäuren, die gegebenenfalls eine Doppelbindung

1 enthalten (zum Beispiel Oxalsäure, Malonsäure, 2-Amino-  
Malonsäure, Malonsäure, welche in 2-Stellung durch eine  
Benzylgruppe oder eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen  
substituiert ist, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure);  
5 aliphatische Monohydroxy- und Dihydroxy-Monocarbonsäuren  
mit 2 bis 6, insbesondere 2 bis 3 Kohlenstoffatomen,  
wobei es sich vorzugsweise um  $\alpha$ -Monohydroxycarbonsäuren  
handelt wie Milchsäure, Glycerinsäure oder Glykolsäure;  
aliphatische Monohydroxy- und Dihydroxy-, Di- und Tri-  
10 carbonsäuren mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, insbesondere  
3 bis 6 Kohlenstoffatomen wie Äpfelsäure, Weinsäure,  
Malonsäure, die an dem mittelständigen C-Atom durch  
eine Hydroxygruppe und gegebenenfalls eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
gruppe substituiert sein kann, Isozitronensäure oder  
15 Zitronensäure; Phthalsäure, die gegebenenfalls durch eine  
Carboxygruppe (insbesondere in 4-Stellung) substituiert  
ist; Gluconsäure; Glucuronsäure; die natürlichen  
 $\alpha$ -Aminosäuren (zum Beispiel L-Asparaginsäure); 1,1-Cyclo-  
butandicarbonsäure; Organophosphorsäuren, wie Aldose-  
20 und Ketosephosphorsäuren (beispielsweise die ent-  
sprechenden Mono- und Diphosphorsäuren) zum Beispiel  
Aldose-6-phosphorsäuren wie D- oder L-Glucose-6-phosphor-  
säure,  $\alpha$ -D-Glucose-1-phosphorsäure, D-Fructose-6-phosphor-  
säure, D-Galactose-6-phosphor-säure, D-Ribose-5-phosphor-  
25 säure, D-Fructose-1,6-diphosphor-säuren; Glycerinphosphor-  
säuren (wobei der Phosphorsäurerest an einem der end-  
ständigen oder an dem mittelständigen Glycerinsauerstoff-  
atom gebunden ist) wie  $\alpha$ -D,L-Glycerin-phosphorsäure,  
 $\beta$ -Glycerinphosphorsäure; N-Phosphono-acetyl-Asparaginsäure.

30

...

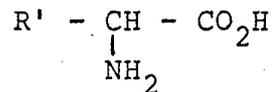
35

1 Als Säuren für die Anionen X kommen weiterhin in Frage:  
Aromatische Carbonsäuren, die eine oder mehrere  
Carboxygruppen enthalten sowie außerdem noch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkoxygruppen und/oder Hydroxygruppen. Falls sich  
5 mehrere Carboxygruppen an dem aromatischen Rest (zum  
Beispiel Benzolring) befinden, stehen mindestens 2  
Carboxygruppen bevorzugt zueinander in Nachbarstellung.  
Falls der Benzolring zum Beispiel 4 oder 5 Carboxy-  
gruppen enthält, können Komplexe entstehen, die pro  
10 1 Mol des Benzolcarbonsäureanions 2 Mol der Platin-  
Komponente enthalten. 2 benachbarte Carboxygruppen  
neutralisieren jeweils 1 Mol der Platinkomponente,  
so daß zum Beispiel im Falle der Benzolpentacarbonsäure  
die 1- und 2-ständigen sowie die 4- und 5-ständigen  
15 Carboxygruppen jeweils 1 Mol der Platinkomponente  
absättigen (zusammen also 2 Mol), während die freie  
3-ständige Carboxygruppe frei oder in der Salzform  
mit einem physiologisch verträglichen Kation (zum  
Beispiel Alkalikation, insbesondere Natriumkation)  
20 vorliegt. Dies gilt ganz allgemein, wenn die Anionen X  
noch zusätzliche Säurefunktionen besitzen, die nicht  
für die Absättigung des Platins gebraucht werden.  
Das Analoge gilt für den Fall der Benzolhexacarbonsäure,  
wobei hier gegebenenfalls 1 Mol dieser Säure 3 Mol der  
25 Platinkomponente absättigen kann.

Beispiele für solche Säuren sind: Benzolmonocarbonsäure,  
Benzoldicarbonsäuren, Benzoltricarbonsäuren (zum Bei-  
spiel Trimellithsäure), Benzoltetracarbonsäuren, Benzol-  
30 pentacarbonsäure, Benzolhexacarbonsäure; Syringasäure,  
Orotsäure.

...

- 1 Ebenfalls kommen als Säuren, die die Anionen X bilden,  
 Aminosäuren beziehungsweise Aminosäurederivate, deren  
 basische Aminogruppe durch eine Säuregruppe neutralisiert  
 ist, in Frage. Es handelt sich hierbei zum Beispiel um  
 5 Aminosäuren der folgenden Struktur:



10

worin R' Wasserstoff, einen Phenylrest, einen Indolyl-(3)-  
 methylrest, Imidazolyl-(4)-methylrest, eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-  
 gruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, die durch eine  
 Hydroxygruppe, eine Carboxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-  
 15 gruppe, eine Mercaptogruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthiogruppe,  
 eine Phenylgruppe, eine Hydroxyphenylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkanoylaminogruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe  
 substituiert ist, bedeutet.

20 Die basische Aminogruppe in 2-Stellung ist hierbei durch  
 eine übliche Aminosäureschutzgruppe neutralisiert  
 (acyliert), beispielsweise durch einen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyl-  
 rest oder den Butyloxycarbonylrest.

Falls in der obigen Formel R' eine Alkylgruppe ist,  
 25 handelt es sich vorzugsweise um eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe,  
 die zum Beispiel in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung  
 (Zählung beginnt an der Verknüpfungsstelle des Alkyl-  
 restes mit dem Restmolekül) eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyl-amino-  
 gruppe, einen Imidazolyl-(4)-methylrest oder einen  
 30 Indolyl-(3)-methylrest enthält. Einzelbeispiele für  
 solche Aminosäuren sind: Leucin (vorzugsweise D- und  
 L-Form), Valin (vorzugsweise D- und L-Form), Phenyl-  
 alanin (vorzugsweise D- und L-Form), Phenylglycin  
 (vorzugsweise D- und L-Form), Alanin (vorzugsweise  
 35 D- und L-Form), Isoleucin (vorzugsweise D- und L-Form),

...

1 Asparagin (vorzugsweise D- und L-Form), Lysin (vorzugsweise D- und L-Form), Tryptophan (vorzugsweise D- und L-Form), Tyrosin (vorzugsweise D- und L-Form), Ornithin (vorzugsweise D- und L-Form).

5

Hierbei sind die basischen Aminogruppen durch eine übliche Acylaminoschutzgruppe blockiert, insbesondere durch die Acetylgruppe oder die Butyloxycarbonylgruppe.

10 Die Formel I umfaßt auch die möglichen Enantiomere und Diastereomere. Falls die Verbindungen Racemate sind, können diese in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mittels einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomere gespalten werden. Es ist  
15 aber auch möglich, von vornherein enantiomere oder gegebenenfalls auch diastereomere Ausgangsstoffe einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende reine optisch aktive beziehungsweise diastereomere Verbindung erhalten wird. Unabhängig  
20 von der Struktur der Reste X besitzt bereits der 1-Benzyl-ethylendiamin-Teil 1 asymmetrisches Kohlenstoffatom und kann daher in der Racemat-Form oder in links- beziehungsweise rechtsdrehender Form vorliegen. Zusätzliche Formen können durch verschiedene  
25 enantiomere beziehungsweise diastereomere Formen der Reste X entstehen.

Hinsichtlich des Platinatoms handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I stets um die cis-Verbindungen.

30

Das Ausgangsamin II wird beispielsweise als Racemat, als reine rechts- beziehungsweise linksdrehende Form oder in einer sonstigen diastereomeren Form eingesetzt.

35

...

1 Diese Konfiguration bleibt bei der Herstellung des Platinkomplexes erhalten.

5 Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I wird in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 90° C, vorzugsweise 10 bis 60° C, insbesondere 20 bis 50° C durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage: Wasser, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanole (Methanol, Ethanol, tert.-Butanol),  
10 Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Ethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether sowie Gemische dieser Lösungsmittel, insbesondere Mischungen mit Wasser.

15 Die beiden Reaktionskomponenten (Platin-Verbindung und Verbindung II) werden vorzugsweise in äquimolaren Mengen eingesetzt. Der pH-Wert der Reaktionslösung soll zwischen 5 und 7, vorzugsweise bei pH 6 liegen. Die Einstellung des pH-Wertes erfolgt insbesondere durch Zusatz von Alkali, vorzugsweise wäßriger Natronlauge  
20 oder Kalilauge oder beispielsweise auch mittels Natriumcarbonat beziehungsweise durch Zusatz von Säuren, vorzugsweise wäßriger Salzsäure.

25 Als Tetrahalogen-platin(II)-Verbindungen (Säure sowie Komplexsalze) kommen die entsprechenden Tetrachloro-, Tetrabromo- und Tetrajodo-Verbindungen in Frage. Falls Platin(II)-halogenide als Ausgangskomponente eingesetzt werden, kommen die gleichen Halogenatome  
30 in Frage.

...

- 1 Als einwertige Kationen kommen in Betracht: Alkali-Ionen, insbesondere Natrium und Kalium; es können aber auch die Lithium, Rubidium, Cäsium verwendet werden, ebenso  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ,  $\text{PR}_4^+$  oder  $\text{AsR}_4^+$ , in denen R ein  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylrest
- 5 oder ein Phenylrest ist. Zweiwertige Kationen können sein: Erdalkali-Ionen, insbesondere  $\text{Mg}^{2+}$  und  $\text{Ca}^{2+}$ , aber auch  $\text{Zn}^{2+}$ . Als Platin(II)-halogenide kommen beispielsweise  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{PtBr}_2$  und  $\text{PtJ}_2$  in Frage.
- 10 Die Verbindung II wird entweder in Form des Diamins oder in Form eines Säureadditionssalzes eingesetzt: zum Beispiel als Monohydrochlorid oder Dihydrochlorid, Mono- oder Dihydrobromid, Mono- oder Dihydrojodid oder als Salz mit einer anderen üblichen Säure. Insbesondere
- 15 kommen auch die Säuren in Frage, deren Anionen die Reste X bilden. Weiterhin kann das Diamin in Form des Acetats beziehungsweise Diacetats eingesetzt werden, wobei gegebenenfalls vor dem Mischen der Reaktions-
- 20 1 Mol Verbindung II) zugesetzt wird. Ebenso kann das Diamin II in Form des Carbonats eingesetzt werden.

...

25

30

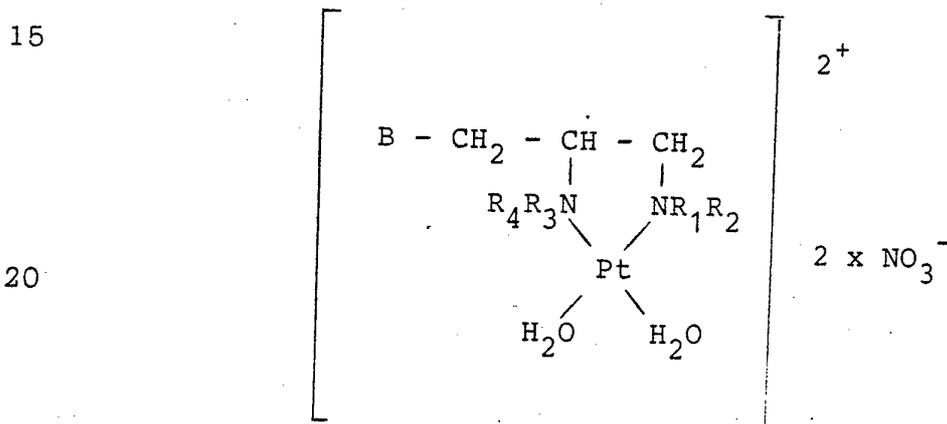
35

1 In Verbindungen der Formel I können vorhandene Hydroxy-  
gruppen und/oder Aminogruppen beziehungsweise  $C_1-C_6$ -  
Alkylaminogruppen des Restes B durch  $C_1-C_6$ -Alkanoyl-  
gruppen oder durch  $C_1-C_6$ -Alkansulfonylgruppen acyliert  
5 werden. In Hydroxygruppen des Restes B kann in gleicher  
Weise auch die Benzoylgruppe eingeführt werden. Diese  
Acylierung kann beispielsweise mittels Phosgen,  
 $C_1-C_6$ -Alkanoylhalogeniden, Benzoylhalogeniden,  $C_1-C_6$ -  
Alkansulfonylhalogeniden oder den Anhydriden der  
10 gesättigten aliphatischen  $C_1-C_6$ -Monocarbonsäuren bei  
Temperaturen zwischen 10 und 80° C, insbesondere  
20 - 30° C in Anwesenheit üblicher säurebindender Stoffe  
erfolgen. Insbesondere kommen als säurebindende Stoffe  
aliphatische tertiäre Amine wie zum Beispiel Diisopropyl-  
15 ethylamin in Betracht. Als inerte Lösungs- beziehungsweise  
Suspensionsmittel für die Acylierung kommen beispiels-  
weise in Frage: niedere aliphatische Halogenkohlenwasser-  
stoffe (Chloroform), aprotische Lösungsmittel wie Amide,  
 $C_1-C_4$ -Alkylamide und  $C_1-C_4$ -Dialkylamide aliphatischer  
20  $C_1-C_4$ -Carbonsäuren (Dimethylformamid, Dimethylacetamid),  
N-Methyl-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Mischungen  
dieser Mittel.

Man kann diese Acylierung zum Beispiel aber auch in  
25 einem Zweiphasensystem beispielsweise Wasser/Chloroform  
durchführen, wobei der unter Zuhilfenahme eines Anionen-  
austauschers gewonnene acylierte Platin(II)-Komplex  
sich unlöslich abscheidet und das Gemisch von Säure-  
chlorid und tertiärem Amin (Diisopropylethylamin) sich  
30 in der Chloroformphase befindet. Als Säurehalogenide  
kommen vorzugsweise die entsprechenden Chloride, Bromide  
und gegebenenfalls Jodide in Betracht. Als Anhydride  
kommen in Frage: Benzoesäureanhydrid sowie die Anhydride  
von  $C_1-C_6$ -Carbonsäuren, zum Beispiel symmetrische Säure-  
35 anhydride wie Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Butter-  
säureanhydrid.

...

1 Der Austausch der Liganden X gegen andere Liganden  
 kann beispielsweise mittels der Silberhalogenid-  
 fällung erfolgen. Hierzu wird beispielsweise eine  
 5 Dihalogeno-(1-benzyl-ethylendiamin)-platin(II)-  
 Verbindung der Formel I, worin X Halogen (Chlor, Brom  
 oder Jod) bedeutet in einem Lösungs- oder Suspensions-  
 mittel bei Temperaturen zwischen 0 bis 90° C, vor-  
 zugsweise 10 bis 50° C, insbesondere 30 bis 40° C,  
 vorzugsweise 40° C mit den Silbersalzen einer anderen  
 10 Säure, die der Bedeutung X entspricht, umgesetzt. Man  
 kann hierbei aber auch als Silbersalz Silbernitrat  
 (zum Beispiel wäßrige Silbernitrat-Lösung) verwenden und  
 erhält einen ionischen Diaquokomplex der Formel



25

Aus diesem Komplex läßt sich der schwach gebundene  
 Ligand Wasser leicht durch affinere Anionen (zum Bei-  
 spiel  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  in Form von NaCl, KCl, NaBr, KBr, Malonat<sup>2-</sup>,  
 30 Chloracetat<sup>(-)</sup>, Oxalat<sup>2-</sup>, 1,1-Cyclobutandicarbonsäure-  
 Anion<sup>2-</sup> sowie die übrigen angegebenen Säurereste X ver-  
 drängen, angewandt in Form der Säuren oder ihrer Salze,  
 insbesondere ihrer Alkalisalze.  
 Die gleichen Verbindungen lassen sich auch durch Um-  
 35 setzung äquimolarer Mengen von HX und Nitrat-freiem

...

1 Platinkomplex (letzterer unter Verwendung von Anionen-  
austauschern in der Hydroxidform, zum Beispiel Dowex  
1 - 8X) gewinnen.

5 Ein Austausch der Abgangsgruppe (zum Beispiel  $\text{SO}_4^{2-}$ -  
beziehungsweise Oxalatanion<sup>2-</sup>) ist im Falle der  
Sulfato- beziehungsweise Oxalato-(1-benzyl-ethylen-  
diamin)-platin(II)-Verbindungen auch durch Umsetzung  
10 mit Erdalkalisalzen, die den gewünschten X-Liganden  
(zum Beispiel Glycerinsäure) enthalten, möglich, sofern  
der entstehende Komplex wasserlöslich ist und damit  
die Abtrennung des schwer wasserlöslichen Erdalkali-  
sulfats oder -oxalats erlaubt.

Für dieses Verfahren geeignete X-Liganden sind vor-  
zugsweise die Anionen von Hydroxycarbonsäuren, Sulfon-  
15 säuren, Halogenessigsäuren, Salpetersäure.

Die Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel, die  
für das Herstellungsverfahren der Verbindungen I  
20 angegeben wurden, kommen auch für die Austausch-  
reaktion in Frage (insbesondere eignen sich Wasser  
und Dimethylformamid sowie ferner Methanol, Ethanol,  
tert.-Butanol). Die Austauschreaktion wird beispiels-  
weise in einem pH-Bereich zwischen 3 und 7 durchge-  
25 führt.

...

30

35

Herstellung von Ausgangssubstanzen der Formel II, worin B ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest oder ein für B in Frage kommender heterocyclischer Rest ist.

Die Herstellung dieser Verbindungen (optisch aktive Verbindungen und Racemate) kann zum Beispiel analog der bekannten Herstellung von Benzylethylendiamin (D- und L-Form, Racemat) gemäß folgender stereo-spezifischer Synthese erfolgen:

Veresterung des im Phenylkern entsprechend substituierten Phenylalanins beziehungsweise des in  $\beta$ -Stellung durch einen Thiophenrest, Indolrest oder Imidazolrest substituierten Alanins (D- oder L-Form oder Racemat) durch Rückflußkochen mit Thionylchlorid in Methanol. Die Methylester fallen als Hydrochlorid an (Helv. Chim. Acta 39, 1421 (1956)). Mehrmaliges Sättigen der methanolischen Lösung mit Ammoniak bei  $-5^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  führt zu den entsprechenden Amidinen (J. Amer. Chem. Soc. 53, 3183 (1931); J. Biol. Chem. 199, 801 (1952); Inorg. Chem. 18, 206 (1979)), wobei der Chlorwasserstoff der Ester-Hydrochloride teilweise am Amid gebunden bleibt. Unter den Reaktionsbedingungen fällt auch ein Teil als Ammoniumchlorid aus, das durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt werden kann. Im dritten Reaktionsschritt werden die  $\alpha$ -Aminosäureamide zu den Diaminen reduziert. Dies geschieht durch Zugabe der festen Amide zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran, Rückflußkochen und anschließender Hydrolyse (Helv. Chim. Acta 38, 2036, 1955; Inorg. Chem. 18, 206, 1979; Gazz. Chim. Ital. 85, 1354, 1955; Bull. Chem. Soc. Jap. 49, 101, 1976) oder zu  $\text{Al}(\text{BH}_4)_3$  in Dioxan (in situ hergestellt aus  $\text{NaBH}_4$  und  $\text{AlCl}_3$ ; siehe J. Am. Chem. Soc. 78, 2582, 1956). Die Hydrolyseprodukte des Lithiumaluminiumhydrids werden abfiltriert und die Diamine durch Abziehen des Lösungs-

1 mittels als zähe Öle isoliert. Sie lassen sich durch  
Destillation unter vermindertem Druck reinigen oder durch  
Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure oder mit etherischer  
Salzsäure in die Hydrochloride überführen.

5 Dieses Verfahren kann zum Beispiel analog der in  
der Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universität  
Regensburg, Seite 119-22 beschriebenen Weise erfolgen.

Die für diesen Syntheseweg eingesetzten substituierten  
10 Phenylalanine können zum Beispiel auf folgende Weise  
erhalten werden:

Im ersten Schritt, einer "Azlacton-Synthese nach  
E. Erlenmeyer jun.", werden die durch die Reste  $R_5$ ,  
 $R_6$  und  $R_7$  substituierten Benzaldehyde mit N-Acetyl-  
15 beziehungsweise N-Benzoylglycin in der Hitze unter  
Einwirkung von Natriumacetat in Essigsäureanhydrid  
zu den ungesättigten Azlactonen (Oxazolonen) konden-  
siert (Org. React. 3, 198 (1946)).

Die zweite Stufe, die Überführung der Azlactone in  
20 die entsprechenden  $\alpha$ -N-Acylaminozimtsäuren, erfolgt  
in zwei Schritten, und zwar über eine Verseifung mit  
verdünnter Natronlauge und anschließender Fällung mit  
verdünnter Salzsäure. Dabei ist es wichtig, sowohl  
stark saure (J. Amer. Chem. Soc. 64, 885 (1942)) be-  
25 ziehungsweise basische Bedingungen (J. Biol. Chem. 82,  
438 (1929)) als auch langes Erhitzen (J. Biol. Chem.  
82, 438 (1929)) zu vermeiden, da ansonsten die primär  
entstehenden  $\alpha$ -N-Acylaminozimtsäuren zu  $\alpha$ -Ketosäuren  
hydrolysiert werden. Aufgrund der hohen Stabilität  
30 der ungesättigten Azlactone, besonders der 2-Phenyl-  
azlactone, lassen sich diese Bedingungen aller-  
dings nicht ganz vermeiden, was sich gegebenenfalls in  
niedrigeren Ausbeuten widerspiegelt.

- 1 In der dritten Reaktionsstufe werden die Zimtsäuren  
zu den Benzoyl- beziehungsweise Acetyl-Aminosäuren  
reduziert. Dazu werden die Zimtsäuren in Wasser  
suspendiert und bei Raumtemperatur mit festem Natrium-  
5 amalgam versetzt (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 3638 (1899)).  
Die Acetyl- beziehungsweise Benzoylaminosäuren können  
daraufhin, nach Abdekantieren der entstandenen Lösung  
vom Quecksilber, mit Salzsäure ausgefällt werden.
- 10 Die Hydrolyse der N-Benzoylgruppe beziehungsweise der  
N-Acetylgruppe im letzten Reaktionsschritt wird durch  
mehrstündiges Kochen der Säuren in 20 % Salzsäure  
erreicht. Die substituierten Aminosäuren fallen dann  
nach Zugabe von Ammoniak bis zu einem schwach sauren  
15 pH-Bereich aus. Sie können durch Lösen in Säure und  
Ausfällen mit Ammoniak oder Natriumacetat umkristalli-  
siert werden.
- Dieses Verfahren kann zum Beispiel analog der in der  
Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universität  
20 Regensburg, Seite 111-114 beschriebenen Weise erfolgen.

Ein anderer Weg ist der folgende:

- In dieser auf zwei Stufen reduzierten Synthese werden  
die durch die Reste  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  substituierten  
25 Benzaldehyde mit Hydantoin (Molverhältnis 1:1) und  
geschmolzenem, wasserfreiem Natriumacetat bei  $160^\circ\text{C}$   
innerhalb von 15 Stunden nahezu quantitativ zu den  
entsprechenden Benzalhydantoinen umgesetzt. Diese  
stabilen, meist gelblichen Feststoffe werden durch  
30 Reduktion und gleichzeitige Ringaufspaltung mit  
Ammoniumsulfid bei  $100^\circ\text{C}$  in einem Rührautoklaven  
innerhalb von 60 Stunden direkt in die  $\alpha$ -Aminosäuren  
überführt.

- 1 Dieses Verfahren kann zum Beispiel analog der in der  
Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universität  
Regensburg, Seite 116-119 beschriebenen Weise erfolgen.
- 5 Die hierbei eingesetzten Ausgangsaldehyde können bei-  
spielweise aus den durch die Reste  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$   
substituierten Benzol-Derivaten durch folgende, be-  
kannte Umsetzung erhalten werden: Durch Behandeln  
mit Paraformaldehyd in konzentrierter Salzsäure wird  
10 eine Chlormethylgruppe eingeführt, dann wird die  
Chlormethylgruppe mittels Natronlauge zur Hydroxy-  
methylgruppe hydrolysiert (falls hierbei Mischungen  
von isomeren Hydroxymethyl-Verbindungen entstehen,  
können diese chromatographisch getrennt werden, zum  
15 Beispiel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ether 1:1), anschließend wird dann  
die Hydroxymethylgruppe mittels frisch gefälltem  
aktivem Braunstein zur Aldehydgruppe oxydiert.  
Dieses Verfahren kann zum Beispiel analog der in der  
Dissertation von Manfred Schmidt, 1984, Universität  
20 Regensburg, Seite 115-116 beschriebenen Weise erfolgen.

Benzylethylendiamine, die im Phenylkern freie Hydroxy-  
gruppen enthalten, werden zweckmäßig aus den entsprechenden  
Benzylethylendiaminen, bei denen einer oder mehrere der  
25 Reste  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  Methoxygruppen sind (die auf die  
zuvor angegebene Weise hergestellt werden können) durch  
Etherspaltung mit Bortribromid, zum Beispiel in Methylen-  
chlorid-Suspension bei  $-60^\circ \text{C}$  erhalten (E. von Angerer,  
Habilitationsschrift, Universität Regensburg 1983). Zweck-  
30 mäßig werden die so erhaltenen Dihydrobromide der Hydroxy-  
verbindungen nach Freisetzung der Amine in Methanol be-  
ziehungsweise Ethanol mit etherischer Salzsäure oder in  
Ether mit Chlorwasserstoffgas in die entsprechenden Dihydro-  
chloride der Diamine II überführt, worin B die durch die  
35 Reste  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  substituierte Phenylgruppe ist und

...

1 in diesem Fall mindestens einer der Reste  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$   
eine Hydroxygruppe darstellt.

Die Diamine II, in denen  $R_1$  oder  $R_1$  und  $R_2$   $C_1$ - $C_6$ -  
5 Alkylgruppen, Benzylgruppen oder Phenylethylgruppen sind,  
werden aus den entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäureamiden erhalten,  
bei deren Darstellung anstelle von Ammoniak ein  $C_1$ - $C_6$ -  
Alkylamin, ein  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylamin, Benzylamin oder Phenyl-  
ethylamin verwendet wird. Hierbei ist es gegebenenfalls  
10 vorteilhaft, die  $\alpha$ -Aminogruppe der eingesetzten  
 $\alpha$ -Aminosäure mit einer üblichen Schutzgruppe (zum  
Beispiel dem Benzyloxycarbonylrest) zu schützen.

Die Umsetzung der so erhaltenen geschützten  $\alpha$ -Amino-  
säure mit dem Amin  $HNR_1R_2$  erfolgt zweckmäßig in  
15 bekannter Weise in Gegenwart von N-Hydroxysuccinimid  
und Dicyclohexylcarbodiimid.

Die  $\alpha$ -Amino-Schutzgruppe wird dann vor der Reduktion  
mit  $LiAlH_4$  in bekannter Weise acidolytisch (zum Beispiel  
mit gesättigter Bromwasserstofflösung in Eisessig) ab-  
20 gespalten. Wird hingegen im Falle des Benzyloxycarbonyl-  
restes (als Schutzgruppe für die  $\alpha$ -Aminogruppe) diese  
nicht vorher abgespalten, sondern direkt das geschützte  
Säureamid mit  $LiAlH_4$  reduziert, erhält man entsprechende  
Amine der Formel II, worin der Rest  $R_3$  eine Methylgruppe  
25 ist ( $R_4 = H$ ,  $R_1$ ,  $R_2 = H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl-  
ethyl). Amine der Formel II, worin  $R_3$  und/oder  $R_4$   $C_1$ - $C_6$ -  
Alkylgruppen sind ( $R_1$  und  $R_2$  haben die hierfür angegebenen  
Bedeutungen) können beispielsweise in bekannter Weise auch  
durch Mono- und Dialkylierung der entsprechenden Säureamide  
30 der Formel  $B-CH_2-\underset{\substack{| \\ NH_2}}{CH}-CO-NR_1R_2$  und anschließende Reduktion

mit  $LiAlH_4$  erhalten werden. Zur Darstellung der Diamine II,  
in denen  $R_3$  beziehungsweise  $R_3$  und  $R_4$  oder  $R_1$  und  $R_3$

1 Methylgruppen sind, werden die entsprechenden  $\alpha$ -Amino-  
säureamide oder die entsprechenden Diamine zum Beispiel  
mit Chlorameisensäuremethylester (Bull. Chem. Soc. Jpn.  
53, 2275 (1980)) beziehungsweise durch reduktive Alkylierung  
5 mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure (Org. Synth.  
Coll. Vol. III, 723) mono- beziehungsweise dimethyliert,  
deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in üblicher  
Weise (zum Beispiel nach der Dissertation von Manfred  
Schmidt, Universität Regensburg, 1984, Seite 121) die  
10 N-substituierten Diamine II ergibt. Bei dieser Reaktion  
wird gleichzeitig der Ameisensäuremethylesterrest in  
eine Methylgruppe überführt. Zur Einführung von vier  
Methylgruppen an den Stellen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  werden  
die Diamine II mit  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4 = H$  mit Formaldehyd/  
15 Ameisensäure reduktiv alkyliert (Org. Synth. Coll. Vol. III,  
723).

Diamine II, in denen  $R_1$  und  $R_3$  Isopropylgruppen  
sind, werden zum Beispiel synthetisiert, indem man  
sie in bekannter Weise mit Aceton in die Schiffbasen  
überführt und diese mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert.  
20 Eine Isopropylgruppe an der Stelle  $R_3$  kann auch einge-  
führt werden, indem man die Aminogruppe der  $\alpha$ -Amino-  
säuren mit Aceton kondensiert und diese Derivate in der  
beschriebenen Weise mit Natriumborhydrid in die  
25 Diamine II (vergleiche Dissertation von Manfred Schmidt,  
1984, Universität Regensburg, Seite 119-122) überführt.  
Dabei wird die Imin-Gruppe zur N-Isopropylgruppe reduziert.  
Entsprechend werden Benzyl- oder Phenylethylgruppen an  
der Stelle  $R_3$  eingeführt, indem man die Aminogruppen  
30 der  $\alpha$ -Aminosäurederivate mit Benzaldehyd oder Aceto-  
phenon kondensiert und anschließend mit  $LiAlH_4$  reduziert.

Die Herstellung solcher Diamine der Formel II, worin  
B einen der angegebenen heterocyclischen Reste darstellt,

1 kann zum Beispiel aus den entsprechenden heterocyclischen  
Aldehyden (zum Beispiel Thienyl-(2)-aldehyd) oder den ent-  
sprechenden heterocyclischen Aminosäuren (das heißt  
Derivaten des Alanins, wobei das Alanin in  $\beta$ -Stellung  
5 durch den entsprechenden heterocyclischen Rest  
substituiert ist) nach den vorstehend angegebenen  
Methoden erfolgen.

10

...

15

20

25

30

35

- 1 Durch Acylierung können in OH-Gruppen oder Aminogruppen,  
die sich an dem Phenylrest der Diamine II befinden,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy-Gruppen eingeführt werden. (phenolische  
5 Hydroxygruppen können auch in Benzoyloxygruppen über-  
führt werden) Acylierungsreagenzien sind dabei Säure-  
halogenide von aliphatischen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäuren, vor-  
wiegend Säurechloride sowie Benzoylchlorid für den  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO-Substituenten. Auch die entsprechenden Säure-  
anhydride, zum Beispiel Acetanhydrid für die Bildung  
10 des CH<sub>3</sub>COO-Substituenten, können verwendet werden. Ent-  
sprechend werden die C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansulfonyl-Substituenten  
eingeführt, letztere zum Beispiel mit Hilfe der ent-  
sprechenden Sulfonsäurechloride. Bei diesen Acylierungen  
werden die beiden aliphatischen Aminofunktionen zweck-  
15 mäßigerweise durch Iminbildung, zum Beispiel mit  
Benzaldehyd, geschützt. Nach der Acylierung kann die  
Imingruppe beispielsweise durch Hydrolyse mit verdünnter  
HCl in die Aminogruppe rückgespalten werden.
- 20 Zur Darstellung von Verbindungen, die in dem Rest B  
eine Carboxylfunktion oder eine Carbonylfunktion haben,  
wird von den entsprechenden Methylenoxy-alkyl-Verbindungen  
ausgegangen. Die Etherbindung im CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>-Substituenten  
bleibt während des gesamten Synthesewegs unverändert.
- 25 Auf der Stufe des Diamins II wird die Etherspaltung zur  
CH<sub>2</sub>OH-Verbindung, wie beschrieben, durchgeführt. Mit  
starken Oxidationsmitteln, zum Beispiel mit CrO<sub>3</sub>, kann  
man die CH<sub>2</sub>OH-Gruppe in die Carboxylgruppe überführen.  
Die Carboxylgruppe kann durch Neutralisation mit Basen  
30 in Carboxylatsalze physiologisch verträglicher Kationen  
umgewandelt werden, zum Beispiel mit Alkalihydroxyden,  
insbesondere NaOH, KOH oder Erdalkalihydroxyden, insbe-  
sondere Mg(OH)<sub>2</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>. Anstelle der Alkali- und Erd-  
alkalihydroxyde können auch andere alkalisch reagierende  
35 Substanzen, zum Beispiel die Carbonate, verwendet werden.  
Auch das Ammoniumion NH<sub>4</sub><sup>+</sup> sowie substituierte Ammonium-

1 ionen  $\text{NR}_4^+$  (R = Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl, Phenyl oder  
Benzyl) können eingeführt werden entweder durch Um-  
setzung der Carboxyl-Verbindungen mit den entsprechenden  
5 Aminen oder durch Ionenaustausch mit Ionenaustauschern  
in der  $\text{NR}_4^+$ -Form.

Mit Hilfe von  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoholen läßt sich die Carboxylgruppe  
verestern und durch Umsetzung mit Ammoniak oder Aminen  
 $\text{NR}_3$  (R = Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl) in die entsprechenden  
10 Säureamide überführen. Durch Einwirkung von wasserent-  
ziehenden Mitteln, zum Beispiel  $\text{P}_2\text{O}_5$ , entsteht aus der  
Carbonylaminogruppe die Cyanogruppe.

Bei der schonenden Oxidation der wie vorstehend be-  
15 schrieben erhaltenen Verbindungen des Typs II mit  $\text{CH}_2\text{OH}$ -  
Gruppen, zum Beispiel nach Oppenauer mit Aceton/Aluminium-  
isopropoxid, bilden sich Formylderivate. Verwendet man  
bei der Darstellung den Ethersubstituenten  $\text{CHR-O-CH}_3$   
(R =  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl), so lassen sich die entsprechenden  
20 Verbindungen durch Etherspaltung und Oxidation der ent-  
stehenden alkoholischen Gruppe in die  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Carbonyl-  
substituierten Verbindungen umwandeln.

Amino-Substituenten  $\text{NR}_2$  (R = Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl)  
25 werden eingeführt, indem man die Synthese von Diaminen II  
mit den entsprechenden Aminosubstituenten beginnt, die  
Substituenten aber, sofern sie noch NH-Bindungen ent-  
halten, durch Benzoylierung, zum Beispiel mit Benzoyl-  
chlorid, schützt. Die Benzoyl-Gruppen am Aminosubstituenten  
30 werden zwar während der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion zu Benzylgruppen  
reduziert. Diese können jedoch hydrogenolytisch, zum Bei-  
spiel unter Einwirkung von Wasserstoff mit Hilfe des  
Katalysators Platin auf Kohlenstoff, abgespalten werden.

- 1 Durch Alkylierung können die NH-Gruppen der Amino-  
Substituenten in NR-Gruppen ( $R = C_1-C_6$ -Alkyl) umge-  
wandelt werden. Durch erschöpfende Alkylierung, zum  
Beispiel mit Dimethylsulfat, oder durch Ansäuern mit  
5 starken Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, lassen  
sich alle Amino-Substituenten  $NR_2$  in die entsprechenden  
Ammonium-Substituenten  $NR_3$  überführen, in denen R Wasser-  
stoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl sein kann. Aminogruppen  $NH_2$  und  $NHR$   
( $R = C_1-C_6$ -Alkyl), die noch ein oder zwei H-Atome ent-  
10 halten, können durch Acylierung, wie bei den OH-Ver-  
bindungen beschrieben, in die monoacylierten Substituenten  
 $NHCOR'$  und  $NRCOR'$  ( $R' = C_1-C_6$ -Alkyl) umgewandelt werden.  
Dies geschieht nach Herstellung der Komplexe I, in denen  
die koordinierten  $NH_2$ -Gruppen des Ethylendiamin-Molekül-  
15 teils gegenüber Acylierungsmitteln eine stark reduzierte  
Reaktivität aufweisen. Statt Acylierungsmitteln können  
auch Sulfonylierungsmittel eingesetzt werden unter  
Bildung der  $C_1-C_6$ -Alkansulfonylamino-Gruppen.
- 20 Die Oxidation einer Aminogruppe am aromatischen Ring des  
Benzylsubstituenten B kann mit Hilfe der Methoden, ange-  
geben in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie,  
Stickstoffverbindungen I, Teil I, Thieme-Verlag Stuttgart  
1971, Seite 843-849 erfolgen, zum Beispiel mit Persäuren,  
25 wie Peroxidischwefelsäure (zum Beispiel Ammonium-peroxidi-  
sulfat), Peroximonschwefelsäure, Peroxiessigsäure, Peroxi-  
trifluoressigsäure, Peroximaleinsäure. Die Reaktion kann  
zum Beispiel in Schwefelsäure, Eisessig oder halogenierten  
Kohlenwasserstoffen ( $CH_2Cl_2$ ) bei Temperaturen zwischen  
30  $10 - 150^\circ C$ , vorzugsweise  $10 - 80^\circ C$ , insbesondere  $10 - 20^\circ C$   
durchgeführt werden.

Die Sulfogruppe überdauert in Form des  $SO_3^-$ -Anions die zu  
den Diaminen II und den Platinkomplexen I führenden  
35 Reaktionsschritte. Sie kann durch Ansäuern mit starken

...

1 Säuren in die  $\text{SO}_3\text{H}$ -Form überführt werden. Zugabe von  
Basen oder alkalisch reagierender Stoffe ergibt die  
entsprechenden Sulfonate mit physiologisch verträglichen  
Kationen (analog den Carboxylaten). Veresterung der  
5 Sulfogruppe mit  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoholen oder Amidierung mit  
Ammoniak, primären Aminen  $\text{RNH}_2$  und sekundären Aminen  
 $\text{R}_2\text{NH}$  ( $\text{R} = \text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl) führt auf der Stufe der Diamine II  
zu Sulfonsäureestern und Sulfonsäureamiden mit den  
Substituenten  $\text{SO}_3\text{R}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_2$ .

10

Die  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkansulfonyl-Substituenten, im Benzaldehyd  
zu Reaktionsbeginn vorhanden, werden bei den Reaktionen  
unter Bildung der Diamine II und der Platin-Komplexe I  
nicht angegriffen.

15

...

20

25

30

35

1 Zur weiteren Erläuterung wird auf die Herstellung  
einiger Ausgangsverbindungen der Formel II im Anschluß  
an die Beispiele 17 - 25 verwiesen sowie auf die Diplom-  
arbeit von Ulrich Holzinger "Synthese und Untersuchung  
5 von N-Alkyl substituierten tumorhemmenden 1,2-Diamino-  
3-phenylpropan-dichloroplatin(II)-Komplexen", Fachbereich  
Chemie-Pharmazie der Universität Regensburg, 1985.  
Die Herstellung anderer Ausgangsstoffe kann in analoger  
Weise erfolgen.

10 Die Ausgangsverbindung II, worin B der 4-Chlor-phenyl-  
rest und die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff sind,  
kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden (die  
Herstellung anderer entsprechender Ausgangsstoffe kann  
15 analog erfolgen):

4-Chlorphenylalaninmethylester-Hydrochlorid:

0,14 Mol (10 ml, 16,5 g) Thionylchlorid werden bei  
-5° C zu 100 ml Methanol getropft. Nach Zugabe von  
20 0,11 Mol (22 g) 4-Chlorphenylalanin wird 15 Stunden  
unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungs-  
mittels wird der weiße Rückstand am Hochvakuum ge-  
trocknet.

Die Umsetzung erfolgt quantitativ. Die Esterbildung  
25 kann IR-spektroskopisch am Auftreten einer Bande bei  
etwa  $1750\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden. Das Produkt wird ohne  
weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

4-Chlorphenylalaninamid:

30 0,1 Mol (25 g) 4-Chlorphenylalaninmethylester-Hydro-  
chlorid werden in 250 ml Methanol gelöst. Dann wird  
bei 0° C Ammoniak mehrmals bis jeweils zur Sättigung

...

35

1 eingeleitet. Die Umsetzung wird nach 4 Tagen beendet.  
Das Lösungsmittel wird abgezogen und der weiße Rückstand  
getrocknet. Das Produkt wird in dieser Form in die nächste  
Stufe eingesetzt.

5

1,2-Diamino-3-(4-chlorphenyl)propan:

0,1 Mol. (20 g) 4-Chlorphenylalaninamid beziehungsweise  
-Hydrochlorid werden in kleinen Portionen zu einer gut  
gerührten Suspension von 0,3 Mol  $\text{LiAlH}_4$  in 250 ml  
10 trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Die Mischung wird  
24 Stunden unter Rückfluß gerührt und anschließend  
unter Eiskühlung tropfenweise mit 1,2 Mol  $\text{H}_2\text{O}$  hydrolysiert.  
Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird  
von dem als schlammartigem Feststoff anfallenden Hydro-  
15 lyseprodukt abfiltriert. Dieser Rückstand wird 24 Stunden  
mit 125 ml Tetrahydrofuran extrahiert. Filtrat und  
Extrakt werden vereinigt.

1,2-Diamino-3-(4-chlorphenyl)propan-Dihydrochlorid  
20 (Ausgangsstoff II):

Die Darstellung kann nach zwei unterschiedlichen  
Methoden erfolgen:

- a) Die vereinigten Tetrahydrofuran-Lösungen (Filtrat  
25 und Extrakt) werden bis zur Hälfte eingengt und  
anschließend tropfenweise unter Eiskühlung mit  
konzentrierter  $\text{HCl}$  versetzt. Das ausfallende  
Dihydrochlorid wird abfiltriert und getrocknet.
- b) Die vereinigten Tetrahydrofuran-Lösungen werden  
30 eingengt und der ölige Rückstand in 5-10 ml  
absolutem Ethanol gelöst. Daraufhin wird unter  
Eiskühlung und starkem Rühren mit 20 ml etherischer  
Salzsäure tropfenweise versetzt. Das Dihydrochlorid  
scheidet sich nach Zugabe von 20 ml Ether bei  $-40^\circ \text{C}$   
35 als feiner weißer Feststoff ab (F.  $249 - 252^\circ \text{C}$ ,  
Zersetzung ab  $240^\circ \text{C}$ ).

...

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung  
pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet. Die  
pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise  
Medikamente können eine oder mehrere der erfindungs-  
5 gemäßen Verbindungen oder auch Mischungen derselben  
mit anderen pharmazeutisch wirksamen Stoffen enthalten.  
Zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen können  
die üblichen pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffe  
verwendet werden. Die Arzneimittel können zum Beispiel  
10 enteral, parenteral (zum Beispiel intravenös, intra-  
muskulär, subkutan) oder oral angewendet werden. Bei-  
spielsweise kann die Verabreichung in Form von Tabletten,  
Kapseln, Pillen, Dragees oder Zäpfchen erfolgen. Als  
Liquida kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder wäßrige  
15 Lösungen oder Suspensionen (zum Beispiel in Sesam- oder  
Olivenöl), Emulsionen, injizierbare wäßrige und ölige  
Lösungen oder Suspensionen. Weiterhin können beispiels-  
weise Trockenampullen, welche als Wirkstoff die erfindungs-  
gemäße Verbindung I enthalten, hergestellt werden, wobei  
20 vor Gebrauch der Inhalt solcher Trockenampullen zum Bei-  
spiel in physiologischer Kochsalzlösung oder Gemischen  
aus physiologischer Kochsalzlösung und beispielsweise  
Dimethylsulfoxid aufgelöst wird.

25

30

35

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen beispielsweise  
am M 5076 Retikulumzellsarkom (Maus), an der P 388-Leukämie  
(Maus), an der L 5222 Leukämie (Ratte) und an der  
menschlichen MDA-MB 231-Brustkrebszelllinie eine gute  
5 Antitumorwirkung. Beispielsweise wird mit der Verbindung  
gemäß Beispiel 4 beim Retikulumzellsarkom (Maus) bei  
subkutaner Verabreichung mit einer Dosis von 30,0 mg/kg  
Körpergewicht/Maus ein Rückgang der Ausgangstumgröße  
erreicht. Bei der Testung an der hormonunabhängigen  
10 menschlichen Mammatumorzelllinie MDA-MB 231 (siehe  
Dissertation von Manfred Schmidt, Universität Regensburg  
1984, Seite 78, 168ff) zeigen die erfindungsgemäßen Ver-  
bindungen in vitro beispielsweise in Konzentrationen  
zwischen  $1 - 5 \cdot 10^{-6}$  Mol/Liter, insbesondere  $1,3 - 2,5$   
15  $\cdot 10^{-6}$  Mol/Liter eine 50 %ige Wachstumshemmung an dieser  
Zelllinie. In derselben Größenordnung liegt die Hemmung  
des  $[^3\text{H}]$ -Thymidineinbaus. Im Zellkulturversuch mit der  
Mäuseleukämie L 1210 zeigen die erfindungsgemäßen Ver-  
bindungen zum Beispiel in Dosierungen zwischen 0,01 -  
20 0,2 µg/ml eine 50 %ige Wachstumshemmung.

Die Wirkungsrichtung der erfindungsgemäßen Verbindungen  
ist mit dem bekannten Mittel Cisplatin vergleichbar.  
Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen sind beispiels-  
25 weise jedoch die toxischen Nebenwirkungen erheblich  
geringer.

Die niedrigste, bereits wirksame Dosis am Retikulumzell-  
sarkom der Maus ist beispielsweise  $5 \cdot 3,2$  mg/kg intra-  
30 peritoneal. Als allgemeiner Dosisbereich für die Wirkung  
(Retikulumzellsarkom/Maus) kommt beispielsweise in Frage:  
 $3,2 - 30,0$  mg/kg intraperitoneal beziehungsweise intravenös,  
insbesondere 15 mg/kg.

35 Indikationen, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen

...

1 in Betracht kommen können: Tumorerkrankungen, besonders  
Mammarcarcinom, Leukämie, Retikulumzellsarkom, ferner  
Ovarial-, Prostata- und Endometriumsarkom.

5 Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allge-  
meinen zwischen 100 bis 200, vorzugsweise 150 mg der  
erfindungsgemäßen aktiven Komponente.

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von  
10 Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben,  
Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in  
flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen  
kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder alkoholische  
beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen  
15 und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind  
Tabletten, die zwischen 100 und 200 mg oder Lösungen,  
die zwischen 0,02 bis 0,04 % an aktiver Substanz ent-  
halten.

20 Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten  
kann beispielsweise liegen

a) bei oralen Arzneiformen zwischen 100 bis 200 mg,  
vorzugsweise 150 mg,

25

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intra-  
venös, intramuskulär) zwischen 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup>  
Körperoberfläche, vorzugsweise 150 mg/m<sup>2</sup> Körper-  
oberfläche,

30

c) bei Arzneiformen zur rektalen oder vaginalen Appli-  
kation zwischen 1 bis 5 %, vorzugsweise 2,5 %,

35

d) bei Arzneiformen zur lokalen Applikation auf die  
Haut und Schleimhäute (zum Beispiel in Form von

...

Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben und so weiter) zwischen 1 bis 5 %, vorzugsweise 2,5 %.

- (Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base) -

Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 4 Tabletten mit einem Gehalt von 100 bis 200 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1000 ml mit einem Wirkstoffgehalt entsprechend 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 300 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 800 mg liegen.

Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter; Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei intraperitonealer Applikation bei 464 mg/kg.

Die Arzneimittel können in der Humanmedizin und in der Veterinärmedizin allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.

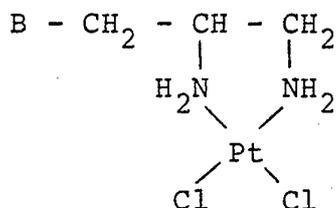
#### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

1 Beispiele

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von cis-Diamin-  
dichloro-platin(II)-Komplexen der Formel

5



10

worin B die Bedeutungen gemäß Anspruch 1 hat.

15

Beispiele 1 bis 16 von Tabelle 1.

20

1 mMol (415 mg) Kaliumtetrachloroplatinat(II) wird in  
5 ml Wasser gelöst. Der Reaktionskolben wird mit Alu-  
Folie gegen Lichteinfall geschützt. Unter Rühren wird  
bei Raumtemperatur eine Lösung von 1 mMol der Ver-  
bindung II (als Di- beziehungsweise Monohydrochlorid)  
in 5 ml Wasser zugetropft. Die Lösung wird auf etwa  
50° C erwärmt, der pH-Wert mit 0,5 N NaOH auf etwa 6 ein-  
gestellt und mittels eines pH-Meters beziehungsweise  
25 pH-Indikatorpapier kontrolliert und gegebenenfalls durch  
Zugabe von 0,5 N NaOH bei 6 gehalten. Nach etwa 5 Stunden  
wird vom Niederschlag abfiltriert und mit viel H<sub>2</sub>O und  
Ethanol gewaschen. Die meist gelben Feststoffe werden am  
Hochvakuum bei 80° C getrocknet. Das häufig noch orange  
30 Filtrat wird noch 20 Stunden gerührt, wobei noch erheb-  
liche Mengen Niederschlag ausfallen. Nach erneutem Ab-  
filtrieren wird der Vorgang zum Teil ein weiteres Mal  
wiederholt. Die hergestellten Komplex-Verbindungen sind  
35 in der Tabelle 1 aufgeführt. Die Schmelzpunkte aller

35

...

1 in der Tabelle 1 aufgeführten Platinkomplexe liegen  
über 250° C.

Falls in Tabelle 1 nichts anderes angegeben ist,  
5 handelt es sich bei den Komplexen jeweils um die  
DL-Formen (Racemate).

Die Komplexe, die in der Tabelle 1 aufgeführt sind,  
besitzen eine hellgelbe Farbe.

10

15

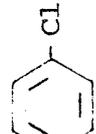
20

25

30

35

Tabelle 1

Beispiel-Nr.	Gruppe -CH <sub>2</sub> -B	Charakteristische IR-Schwingungsbanden in cm <sup>-1</sup> (KBr)			
		ν N-H	δ N-H	ν Pt-N	ν Pt-Cl
1 (D-Form)	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3275 s, 3190 s, 3120 m	1567 s	587 m	302 m
2 (L-Form)	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3275 s, 3190 s, 3120 m	1567 s	587 m	302 m
3	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3280 vs, 3200 s, 3110 w	1565 s	555 w	305 m, sh, 300 m
4	-CH <sub>2</sub> 	3265 vs, 3195 s, 3110 m	1565 s	568	310 m, sh, 300 m

ν = Valenzschwingung  
 δ = Deformationsschwingung  
 s = stark, vs = sehr stark, m = mittelstark, sh = Schulter, br = breit,  
 w = schwach ...

85

30

25

20

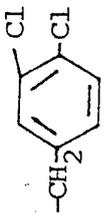
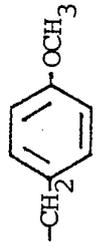
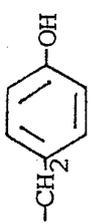
15

10

5

1

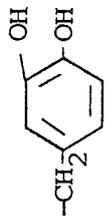
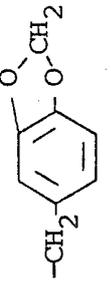
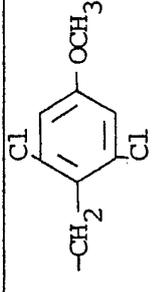
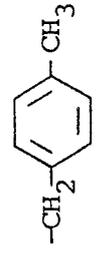
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel-Nr.	Gruppe -CH <sub>2</sub> -B	Charakteristische IR-Schwingungsbanden in cm <sup>-1</sup> (KBr)			
		ν <sub>N-H</sub>	δ <sub>N-H</sub>	ν <sub>PT-N</sub>	ν <sub>PT-Cl</sub>
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

...

35 30 25 20 15 10 5 1

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel-Nr.	Gruppe -CH <sub>2</sub> -B	Charakteristische IR-Schwingungsbanden in cm <sup>-1</sup> (KBr)			
		ν N-H	δ N-H	ν Pt-N	ν 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

...

35

80

25

20

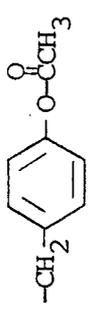
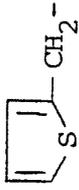
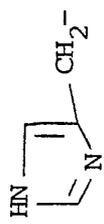
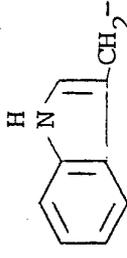
15

10

5

1

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel-Nr.	Gruppe -CH <sub>2</sub> -B	Charakteristische IR-Schwingungsbanden in cm <sup>-1</sup> (KBr)			
		ν N-H	δ N-H	ν Pt-N	ν 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 n
16 (L-Form)		3410 s, br, 3350 s, sh, br, 3260 vs, 3190 vs, 3110	1585 s, 1575 s, 1565 s		

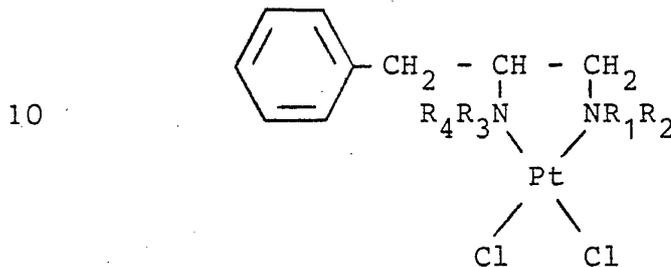
...

1 Beispiele 17 - 25

Allgemeine Herstellungsvorschrift:

Es werden hiernach die in Tabelle 2 aufgeführten  
Platin(II)-Komplexe der folgenden Formel hergestellt:

5



15

Die Komplexe werden als hellgelbe, feinkristalline  
Pulver erhalten, die sich sehr leicht elektrostatisch  
aufladen. Sie sind beispielsweise in  $\text{H}_2\text{O}$ , Ether, Essig-  
ester und ähnlichen Mitteln unlöslich, während die  
geringe Löslichkeit in  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Aceton, Methanol  
und Ethanol mit der Anzahl der Alkylsubstituenten am  
Stickstoff zunimmt.

20

Gut löslich sind die Komplexe in Dimethylformamid und  
Dimethylsulfoxid.

25

Die Komplexe der Beispiele 17, 20, 21, 23, 24, 25 und 26  
werden wie folgt hergestellt:

30

1 mMol (415 mg) Kaliumtetrachloroplatinat(II) werden in  
5 ml Wasser gelöst. Unter Rühren wird bei Raumtemperatur  
tropfenweise eine neutralisierte Lösung (pH 6 - 7) von  
1 mMol Ligand (Diamin oder Diamin-Dihydrochlorid) in  
5 - 10 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird auf etwa  
50° C erwärmt und der pH-Wert wird laufend kontrolliert.  
Falls nötig wird er mit 1 n HCl beziehungsweise 1 n NaOH  
auf pH = 6 nachgestellt.

35

...

1 Nach 10 - 30 Minuten beginnt ein hellgelber Niederschlag  
auszufallen. Nach 4 - 5stündigem Rühren wird der bis  
dahin gebildete Feststoff abfiltriert, mit viel Wasser  
5 und wenig (0,5 ml) Ethanol gewaschen. Die gelben Fest-  
stoffe werden im Hochvakuum bei 80° C getrocknet. Das  
noch orange gefärbte Filtrat wird weiter bei Raumtemperatur  
gerührt, wobei oft nur noch geringe Mengen an weiterem  
Produkt anfallen. Die Komplexe gemäß den Beispielen 17,  
20, 23, 24 und 25 schmelzen oberhalb 250° C. Der  
10 Platin-Komplex gemäß Beispiel 21 zersetzt sich bei 190° C;  
der Platin-Komplex gemäß Beispiel 26 schmilzt bei 175° C.

Die Komplexe der Beispiele 18, 19, 22, 27 und 28 werden  
wie folgt hergestellt:

15 1 mMol (415 mg)  $K_2PtCl_4$  werden in 5 ml Wasser gelöst und  
unter Rühren zu einer Lösung von 1 mMol Ligand-Diamin  
in 6 ml Dimethylformamid getropft. Sollte etwas Ligand  
ausfallen, wird mehr Dimethylformamid zugegeben (ca. 5 -  
10 ml). Nach Zugabe von 1 ml Dimethylsulfoxid verändert  
20 sich die Farbe innerhalb von 10 Minuten von orange nach  
gelb. Bei Raumtemperatur engt man im Hochvakuum ein und  
versetzt den öligen Rückstand mit ca. 50 ml Wasser. Die  
gelben Komplexe fallen sofort aus und werden nach längerem  
Rühren bei Raumtemperatur (ca. 1 Tag) kristallin. Die  
25 Feststoffe werden abgesaugt, mit viel Wasser und wenig  
Ethanol gewaschen und im Hochvakuum bei 80° C getrocknet.  
Die Komplexe gemäß den Beispielen 18 und 19 schmelzen  
oberhalb 250° C. Der Komplex gemäß Beispiel 22 zersetzt  
sich bei 210° C. Die Komplexe gemäß Beispiel 27 und 28  
30 schmelzen bei 125 beziehungsweise 110° C.

...

Tabelle 2

Beispiel Nr.	Charakteristische IR-Schwingungsbanden in $\text{cm}^{-1}$ (KBr)						$\delta\text{C-H}$	$\nu\text{Pt-N}$	$\nu\text{Pt-Cl}$				
	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\nu\text{N-H}$	$\nu\text{C-H}$				$\delta\text{N-H}$	$\nu\text{C=C}$		
17	H	H	CH <sub>3</sub>	H		3290 m 3180 s 3130 vs	3070 m 3040 m	2940 w	1580 m	1610 s 1500 s	750 s 700 s	580 w 465 w	310 m
18	CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		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 <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	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

...

Bei- spiel Nr.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Charakteristische IR-Schwingungsbanden in cm <sup>-1</sup> (KBr)							
					νN-H	νC-H	δN-H	νC=C	δC-H	νPt-N	νPt-Cl	
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	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	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	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	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	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	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	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 <sub>3</sub>	H	CH-CH <sub>3</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	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 <sub>3</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	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

...

35 30 25 20 15 10 5 1

Fortsetzung Tabelle 2

Bei- spiel Nr.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Charakteristische IR-Schwingungsbanden in cm <sup>-1</sup> (KBr)							
					νN-H	νC-H	δN-H	νC=C	δC-H	νPt-N	νPt-C	
28	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	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

100000

1 Herstellung von Ausgangsaminen für die Beispiele 17-28

5 a) (S)-2-Amino-1-N-methylamino-3-phenylpropan

10 Unter Eiskühlung werden in kleinen Portionen 10 mmol (1,78 g) (L)-Phenylalaninmethylamid zu einer gerührten Suspension von 30 mmol (1,14 g)  $\text{LiAlH}_4$  in ca. 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Die Mischung wird 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Um überschüssiges  $\text{LiAlH}_4$  zu hydrolysieren gibt man nach dem Abkühlen auf  $0^\circ \text{C}$  tropfenweise 120 mmol (2,16 ml) Wasser hinzu. Man filtriert über eine Nutsche ab und engt das Filtrat ein. Den Rückstand extrahiert man über Nacht mit 150 ml Tetrahydrofuran in einer Soxhlet - Apparatur. Man vereinigt das Extrakt mit dem Filtrat und destilliert im Vakuum das Lösungsmittel ab. Das leicht gelbliche Rohprodukt wird im Hochvakuum ( $10^{-4}$  Torr) bei  $75^\circ \text{C}$  Luftbadtemperatur destilliert. F. des Dihydrochlorids  $89^\circ \text{C}$ .

15 Das hier eingesetzte (L)-Phenylalaninmethylamid wird wie folgt erhalten:

20 50 mmol (8,96 g) (L)-Phenylalaninmethylester werden in 75 ml absolutem Methanol gelöst und im Eis - Kochsalzbad auf  $-10^\circ \text{C}$  abgekühlt. Dann wird die Lösung mit trockenem Methylamin (Siedepunkt  $-7^\circ \text{C}$ ) gesättigt und über Nacht gerührt. Das Abkühlen und Einleiten wiederholt man zweimal. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, und das erhaltene ölige Produkt wird mit einem Essigester - Ether - Gemisch (1:1) umkristallisiert. Beim Stehenlassen bei  $-20^\circ \text{C}$  kristallisiert ein weißer Feststoff aus. F.  $57^\circ \text{C}$ .

25 b) (S)-2-Amino-1-N,N-dimethylamino-3-phenylpropan

30 Die Darstellung aus 12,5 mmol (3,41 g) (L)-Phenylalanindimethylamid-Hydrobromid (Herstellung ist weiter unten angegeben) und 37,5 mmol (1,42 g)  $\text{LiAlH}_4$  wird analog a) durchgeführt. Hochvakuumdestillation bei  $100^\circ \text{C}/10^{-4}$  Torr (Luftbadtemperatur).

...

1 Die erhaltene Verbindung ist ein farbloses Öl.

N-Benzylloxycarbonyl-(L)-phenylalanin

100 mmol (16,51 g) (L)-Phenylalanin werden in 50 ml 2n  
5 NaOH gelöst, im Eisbad gekühlt und tropfenweise mit 106  
mmol (15,04 ml) Chlorameisensäurebenzylester versetzt.  
Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Fällt bereits  
Produkt aus, wird soviel Wasser hinzugegeben, bis eine  
klare Lösung erreicht ist. Man tropft 4n Salzsäure bis  
10 zur sauren Reaktion zu (pH = 4) und schüttelt drei-  
mal mit Essigester aus. Die organischen Phasen werden  
über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungs-  
mittel befreit. Man erhält ein farbloses, öliges Produkt.  
Es wird in 200 ml Chloroform gelöst, durch Zugabe von  
15 400 ml Petrolether in der Kälte ausgefällt und in einer  
großen Nutsche abgesaugt. Farblose Kristalle.

Benzylloxycarbonyl-(L)-phenylalanindimethylamid

20 mmol (5,99 g) N-Benzylloxycarbonyl-(L)-phenylalanin  
20 und 24 mmol (2,76 g) N-Hydroxysuccinimid werden in  
30 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung und Rühren  
mit 22 mmol (4,34 g) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in  
ca. 10 ml Chloroform, versetzt. Nach 10 Minuten Rühren  
wird in einem Eis-Kochsalzbad auf -10° C abgekühlt und  
25 20 mmol (0,90 g) kondensiertes, trockenes Dimethylamin  
(Siedepunkt +7° C) zugegeben. Man rührt 24 Stunden, wobei  
man das Kühlbad langsam auftauen läßt. Der gebildete  
Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat nach-  
einander mit je 20 ml 2n Salzsäure, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-  
30 Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über  
Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum  
erhält man ein öliges Produkt. Es wird bei 240° C Luft-  
badtemperatur im Hochvakuum (10<sup>-4</sup> Torr) destilliert.  
Farbloses, sehr zähflüssiges Öl.

35

...

1     (L)-Phenylalanindimethylamid - Hydrobromid  
13 mmol (4,28 g) Benzyloxycarbonyl-(L)-phenylalanin-  
dimethylamid werden mit 10 ml eiskalter gesättigter  
HBr - Eisessig - Lösung (40 %ig) übergossen und 60  
5     Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktions-  
mischung wird im Vakuum eingeengt. Das farblose,  
ölige Produkt wird mit ca. 150 ml Ether versetzt und  
15     Stunden bei -20° C stehengelassen. Es bildet sich  
ein weißer kristalliner Feststoff. Er wird abgesaugt,  
10     getrocknet und ohne weitere Reinigung zur anschließenden  
Reduktion verwendet.

c) (S)-2-Amino-1-N-isopropylamino-3-phenyl-propan  
Die Darstellung aus 20 mmol (5,74 g) (L)-Phenylalanin-  
isopropylamid - Hydrobromid (Herstellung siehe  
15     weiter unten) und 60 mmol (2,28 g) LiAlH<sub>4</sub> wird analog  
a) durchgeführt. Hochvakuumdestillation bei 145° C/  
10<sup>-4</sup> Torr (Luftbadtemperatur). Das Amin ist ein farb-  
loses Öl.

20     N-Benzyloxycarbonyl-(L)-phenylalaninisopropylamid  
20 mmol (5,99 g) N-Benzyloxycarbonyl-(L)-phenylalanin  
und 24 mmol (2,76 g) N-Hydroxysuccinimid werden in  
30 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung und  
25     Rühren mit 22 mmol (4,54 g) Dicyclohexylcarbodiimid,  
gelöst in ca. 10 ml Chloroform, versetzt. Nach 10  
Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 20 mmol  
(1,71 ml) Isopropylamin zugegeben. Nach 24 Stunden  
wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und das  
30     Filtrat nacheinander mit 20 ml verdünnter Salzsäure,  
gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Der  
nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren  
des Lösungsmittels erhaltene wachsartige Rückstand  
wird mit Essigester/Petrolether umkristallisiert.  
35     Farblose, kristalline Substanz.

...

(L)-Phenylalanin-isopropylamid - Hydrobromid

20 mmol (6,81 g) N-Benzyloxycarbonyl-(L)-phenylalanin-isopropylamid werden mit 15 ml eiskalter gesättigter HBr-Lösung (ca. 40 %ig) übergossen und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt. Das farblose, ölige Produkt wird mit ca. 150 ml Ether versetzt und 15 Stunden bei  $-20^{\circ}\text{C}$  stengelassen. Es bildet sich ein sehr hygroskopischer, weißer, kristalliner Feststoff. Er wird über eine Nutsche abgesaugt, getrocknet und ohne weitere Reinigung zur anschließenden Reduktion verwendet (farblose Kristalle).

d) (S)-2-N-Methylamino-1-(N-(S)-1-phenylethylamino)-3-phenylpropan

Die Darstellung aus 18,2 mmol (7,30 g) N-Benzyloxycarbonyl-(L)-phenylalanin-(S)-1-phenylethylamid (Herstellung siehe weiter unten) und 164 mmol (6,22 g)  $\text{LiAlH}_4$  wird analog a) durchgeführt. Hydrolysiert wird unter Eiskühlung mit 656 mmol (11,80 ml) Wasser. Im Hochvakuum destilliert zuerst der entstandene Benzylalkohol ab (ca.  $100^{\circ}\text{C}$ ). Das Diamin siedet bei ca.  $150^{\circ}\text{C}/10^{-4}$  Torr (Luftbadtemperatur). Farbloses Öl.

N-Benzyloxycarbonyl-(L)-phenylalanin-(S)-1-phenylethylamid

Die Darstellung aus 20 mmol (5,99 g) N-Benzyloxycarbonyl-(L)-phenylalanin, 24 mmol (2,76 g) N-Hydroxysuccinimid, 22 mmol (4,54 g) Dicyclohexylcarbodiimid und 20 mmol (2,53 g) (S)-1-Phenylethylamin erfolgt analog c). Farbloser Feststoff, F.  $99^{\circ}\text{C}$ .

1 e) 1-Amino-(S)-2-N-methylamino-3-phenylpropan

Zu einer eisgekühlten Suspension von 90 mmol  
(3,41 g)  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml Tetrahydrofuran werden in  
kleinen Portionen 10 mmol (2,36 g) N-Ethyloxycarbonyl-  
5 (L)-phenylalaninamid (Herstellung aus (L)-Phenyl-  
alaninamid und Chlorameisensäureethylester in  
Gegenwart von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  im Eisbad) gegeben. Es wird  
24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Hydrolysiert wird  
unter Eiskühlung mit 360 mmol (6,50 ml) Wasser.  
10 Weitere Aufarbeitung analog a). Es wird bei  $75^\circ\text{C}$   
Luftbadtemperatur im Hochvakuum ( $10^{-4}$  Torr)  
destilliert. Farblose Flüssigkeit.  
F. des Hydrochlorids  $160^\circ\text{C}$ .

15

20

25 f) 1-Amino-(S)-2-N,N-dimethylamino-3-phenylpropan

In 100 mmol (3,85 ml) 98 %iger Ameisensäure werden  
20 mmol (3,28 g) (L)-Phenylalaninamid unter Rühren  
gelöst und mit 60 mmol (4,47 ml) 37 %iger wäßriger  
Formaldehyd-Lösung versetzt. Es wird kurz erwärmt,  
30 bis Kohlendioxidentwicklung einsetzt (ca.  
2 bis 3 Minuten), und dann ohne Wärmezufuhr  
weitergerührt. Klingt die Gasentwicklung ab, wird  
noch 15 Minuten am Rückfluß auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt.  
Nach dem Abkühlen werden 20 ml 2n Salzsäure zuge-  
35 geben und am Rotationsverdampfer von überschüssigen  
Edukten und Wasser befreit. Der gelbe, ölige

...

1 Rückstand wird in 7 ml Wasser aufgenommen und das  
Amin durch Addition von 5 ml 18n Natronlauge freige-  
setzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die  
wäßrige Phase zweimal mit 10 ml Essigester ausge-  
5 schüttelt. Die kombinierten organischen Phasen werden  
über Kaliumcarbonat getrocknet und vom Lösungsmittel  
befreit. Man erhält 17,3 mmol (3,32 g) N,N-Dimethyl-  
amino-(L)-phenylalaninamid als gelb gefärbtes Öl.  
Dieses wird portionsweise zu einer eisgekühlten Suspen-  
sion von 69 mmol (2,62 g)  $\text{LiAlH}_4$  in ca. 100 ml Tetra-  
10 hydrofuran gegeben und 24 Stunden am Rückfluß erhitzt.  
Hydrolysiert wird unter Eiskühlung mit 276 mmol  
(4,97 ml) Wasser. Weitere Aufarbeitung analog a). Das  
Produkt wird im Hochvakuum ( $10^{-4}$  Torr) bei  $90^\circ\text{C}$   
15 Luftbadtemperatur destilliert (farbloses Öl).

g) 1-Amino-(S)-2-N-isopropylamino-3-phenylpropan  
20 mmol (3,20 g) (L)-Phenylalaninamid werden in 125 ml  
Benzol gelöst, mit 20 mmol (1,47 ml) Aceton und einer  
20 Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure versetzt, und in  
einer Soxhlet - Apparatur, die mit  $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$   
als Trockenmittel gefüllt ist, 12 Stunden am Rückfluß  
erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum  
erhält man ein luftempfindliches zähes Öl als Konden-  
25 sationsprodukt. Dieses wird unter Eiskühlung zu einer  
Suspension von 100 mmol (3,79 g)  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml  
Tetrahydrofuran gegeben und über Nacht am Rückfluß  
erhitzt. Man hydrolysiert das überschüssige  $\text{LiAlH}_4$   
durch langsames Zutropfen von 400 mmol (7,20 ml)  
30 Wasser (im Eisbad). Man filtriert über eine Nutsche  
ab und engt das Filtrat ein. Den Rückstand extrahiert  
man über Nacht mit 150 ml Tetrahydrofuran in einer  
Soxhlet - Apparatur. Das Extrakt wird mit dem Filtrat  
vereinigt und das Lösungsmittel wird im Vakuum ab-  
35 destilliert. Das erhaltene gelbliche Öl wird im Hoch-

...

- 1            vakuum bei 80° C Luftbadtemperatur destilliert (farblose Flüssigkeit).  
Werden in der vorhergehenden Vorschrift anstelle von  
20 mmol (1,47 ml) Aceton 20 mmol (2,33 ml) Acetophenon beziehungsweise  
5            20 mmol (2,02 ml) Benzaldehyd eingesetzt, so entstehen die Verbindungen 1-Amino-(S)-2-(N-(R,S)-1-phenylethylamino)-3-phenylpropan (Destillation bei 150° C Luftbadtemperatur im Hochvakuum; farblose Flüssigkeit) beziehungsweise  
10           1-Amino-(S)-2-N-benzylamino-3-phenylpropan (Destillation bei 145° C Luftbadtemperatur im Hochvakuum; farblose Flüssigkeit).
- h)       (S)-1,2-Bis(N-methylamino)-3-phenylpropan  
15        Es werden 225 mmol (9,00 g) NaOH in 45 ml Wasser gelöst, im Eisbad abgekühlt und mit 49 mmol (7,35 g) (S)-1,2-Diamino-3-phenylpropan, gelöst in ca. 45 ml Benzol, versetzt. Unter Rühren tropft man innerhalb  
20        von 30 Minuten eine Lösung von 108 mmol (10,3 ml) Chlorameisensäureethylester in 45 ml Benzol zu, und läßt bei Raumtemperatur 3 Stunden rühren. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wäßrige Lösung  
25        zweimal mit 20 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 40,33 mmol  
30        (11,87 g) farblosen, kristallinen Feststoff [(S)-1,2-Bis(N-ethyloxycarbonylamino)-3-phenylpropan]. Dieser wird in kleinen Portionen zu einer eisgekühlten Suspension von 370 mmol (14,0 g) LiAlH<sub>4</sub> in 300 ml  
35        Tetrahydrofuran gegeben. Nach 24 Stunden Erhitzen unter Rückfluß wird bei Eiskühlung mit 1,5 Mol (27 ml) Wasser vorsichtig hydrolysiert. Die Hydrolyseprodukte  
          filtriert man ab und engt das Filtrat ein. Den Rückstand extrahiert man 12 Stunden mit 150 ml Tetrahydrofuran in einer Soxhlet-Apparatur. Man vereinigt das

...

1 Extrakt mit dem Filtrat und destilliert im Vakuum das  
Lösungsmittel ab. Die leicht bräunliche Flüssigkeit  
wird im Hochvakuum bei 85° C destilliert. Farblose  
Flüssigkeit.

5

i) (S)-1,2-Bis(N-isopropylamino)-3-phenylpropan

21,2 mmol (3,18 g) (S)-1,2-Diamino-3-phenylpropan  
werden in 125 ml Benzol gelöst, mit 42,4 mmol (3,11 ml)  
Aceton und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure ver-  
10 setzt. In einer Soxhlet-Apparatur, die mit gebranntem  
Calciumsulfat als Trockenmittel gefüllt ist, wird  
12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des  
Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein leicht gelb-  
liches Öl. Es wird in 50 ml Methanol gelöst, im Eis-  
15 Kochsalzbad auf -10° C abgekühlt und mit 80,0 mmol  
(3,03 g) NaBH<sub>4</sub> versetzt. Unter Rühren läßt man auf  
Raumtemperatur kommen und erhitzt noch 12 Stunden  
unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen destilliert man das  
Lösungsmittel im Vakuum ab und hydrolysiert mit 30 ml  
20 Wasser. Es wird mit 150 ml Ether ausgeschüttelt und  
die organische Phase noch zweimal mit je 30 ml Wasser  
gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat zieht  
man den Ether ab und destilliert das erhaltene bräun-  
liche Öl im Hochvakuum bei 100° C Luftbadtemperatur.  
25 Farbloses Öl.

Darstellung der Diamin-Dihydrochloride

Zu Reinigungszwecken werden die Diamine in ihre Dihydro-  
30 chloride überführt. Die besten Ergebnisse wurden bei Ein-  
leiten von trockenem Chlorwasserstoff-Gas in eine gut-  
gekühlte etherische Lösung des Diamins erhalten:  
ca. 2 g Diamin werden in 5 ml Ethanol gelöst, mit 50 ml  
Ether versetzt und im Eis-Kochsalzbad auf -15° C gekühlt.  
35 Dann wird ein langsamer Strom von trockenem HCl-Gas bis

...

1 zum Ausscheiden eines weißen, kristallinen Niederschlags  
eingeleitet. Bei zu großem HCl-Überschuß fällt der Nieder-  
schlag ölig an. Das meist sehr feuchtigkeitsempfindliche  
Dihydrochlorid wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

5

Überführung der Dihydrochloride in die Diamine

Ca. 10 mmol Dihydrochlorid werden mit 20 ml Ether und  
10 ml Triethylamin 30 Minuten unter Rückfluß gekocht.

10 Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird abgesaugt  
und das Filtrat vom überschüssigen Lösungsmittel und  
Triethylamin im Vakuum befreit. Die erhaltenen Öle werden  
im Hochvakuum destilliert.

15

...

20

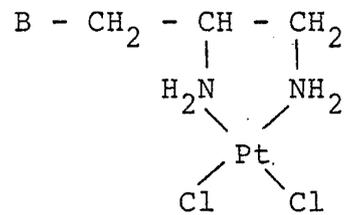
25

30

35

1 Die folgende Tabelle 3 mit den Beispielen 29 bis 36  
betrifft nochmals Platinkomplexe der Formel

5



10

Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt nach der  
Vorschrift, die für die Beispiele 1 bis 16 angegeben ist.

15

...

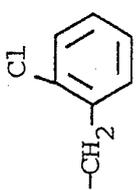
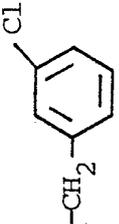
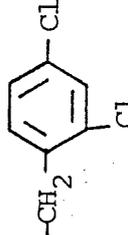
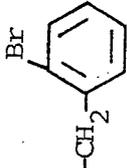
20

25

30

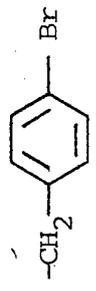
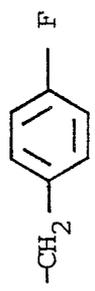
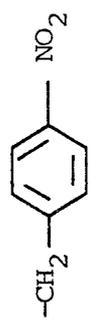
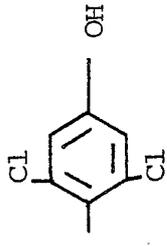
35

Tabelle 3

Beispiel-Nr.	Gruppe -CH <sub>2</sub> -B	νN-H	δN-H	νPt-N	νPt-Cl
29		3280 cm <sup>-1</sup> , vs 3200 cm <sup>-1</sup> , s 3120 cm <sup>-1</sup> , m	1560 cm <sup>-1</sup> , s	570 cm <sup>-1</sup> , w	305 cm <sup>-1</sup> , m, br
30		3270 cm <sup>-1</sup> , vs 3190 cm <sup>-1</sup> , s 3120 cm <sup>-1</sup> , m	1560 cm <sup>-1</sup> , s, b	560 cm <sup>-1</sup> , w	300 cm <sup>-1</sup> , m, br
31		3270 cm <sup>-1</sup> , s 3200 cm <sup>-1</sup> , s 3120 cm <sup>-1</sup> , m	1560 cm <sup>-1</sup> , s	570 cm <sup>-1</sup> , w	300 cm <sup>-1</sup> , m, br
32		2260 cm <sup>-1</sup> , s 2190 cm <sup>-1</sup> , vs 2120 cm <sup>-1</sup> , s	1570 cm <sup>-1</sup> , s	590 cm <sup>-1</sup> , m 440 cm <sup>-1</sup> , m	310 cm <sup>-1</sup> , m, br

35 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95

Fortsetzung Tabelle 3

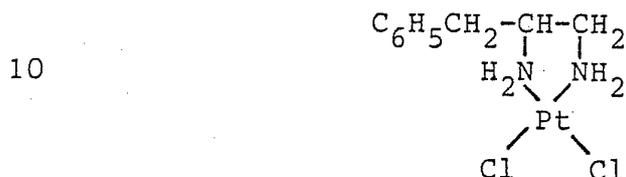
Beispiel-Nr.	Gruppe -CH <sub>2</sub> -B	Charakteristische IR-Schwingungsbanden in cm <sup>-1</sup> (KBr)			
		ν N-H	δ N-H	ν Pt-N	ν Pt-Cl
33		3270 cm <sup>-1</sup> , s 3200 cm <sup>-1</sup> , s 3120 cm <sup>-1</sup> , m	1560 cm <sup>-1</sup>	590 cm <sup>-1</sup> , s 470 cm <sup>-1</sup> , m	310 cm <sup>-1</sup> , m, br
34		3270 cm <sup>-1</sup> , vs 3190 cm <sup>-1</sup> , s 3120 cm <sup>-1</sup> , m	1565 cm <sup>-1</sup>	580 cm <sup>-1</sup> , m 490 cm <sup>-1</sup> , m	300 cm <sup>-1</sup> , m, br
35		3260 cm <sup>-1</sup> , s 3190 cm <sup>-1</sup> , vs 3110 cm <sup>-1</sup> , m	1560 cm <sup>-1</sup> , s	590 cm <sup>-1</sup> , w	310 cm <sup>-1</sup> , m, br
36		3270 cm <sup>-1</sup> , s 3200 cm <sup>-1</sup> , vs 3120 cm <sup>-1</sup> , s	1580 cm <sup>-1</sup> , s	560 cm <sup>-1</sup> , m	310 cm <sup>-1</sup> , m

200000

1 Beispiel 37

Austausch des Anions X durch andere Anionen

5 1 mMol (416,2 mg) des Dichloro-Komplexes (DL-Form)  
der Formel



wird in 5 bis 10 ml H<sub>2</sub>O suspendiert und mit 2 mMol (339,7 mg)  
15 AgNO<sub>3</sub>, gelöst in 5 ml H<sub>2</sub>O, versetzt. Die Reaktions-  
mischung wird im Dunkeln gerührt. Bereits nach  
wenigen Stunden läßt sich im allmählichen Übergang  
der anfangs gelben Farbe des Dichloro-Komplexes zur  
weiß-grauen Farbe des sich bildenden Silberchlorids  
20 ein Fortschreiten der Umsetzung erkennen. Nach etwa  
zwei bis sieben Tagen wird das Silberchlorid abfiltriert,  
der pH-Wert durch Zugabe von 0,5 molarer Ammoniaklösung  
auf 4 bis 5 gebracht und das klare Filtrat mit 1 mMol der  
Säuren 1,1-Cyclobutandicarbonsäure, Malonsäure, Hydroxy-  
25 malonsäure, Benzolsulfonsäure, Weinsäure, α-Chloressigsäure,  
Asparaginsäure, Phthalsäure sowie 4-Carboxyphthalsäure  
beziehungsweise der Salze Natriumoxalat und Natriumisocitrat  
in fester Form versetzt. In den meisten Fällen beginnt  
bereits nach wenigen Stunden die Abscheidung der gelben  
30 oder weißen Komplexe, die noch 20 Stunden gerührt werden.  
Dann wird abfiltriert, mit eiskaltem Wasser gewaschen  
und am Hochvakuum bei 80° C getrocknet.  
Auf diese Weise werden zum Beispiel Komplexe der oben-  
angegebenen Formel erhalten, bei denen die beiden  
35 Chlor-Anionen durch die zweiwertigen Anionen der folgenden

...

1 Säuren ersetzt sind: Oxalsäure (weißes Pulver, F.  $> 250^{\circ} \text{C}$ );  
1,1-Cyclobutandicarbonsäure (weißes Pulver, F.  $250^{\circ} \text{C}$ );  
Malonsäure (weißes Pulver, F.  $> 250^{\circ} \text{C}$ ); Hydroxymalon-  
säure (weißes Pulver, F.  $> 250^{\circ} \text{C}$ ); 4-Carboxy-phthalsäure  
5 (weißes Pulver, F.  $222^{\circ} \text{C}$ , Zersetzung); Phthalsäure  
(weißes Pulver, F.  $185^{\circ} \text{C}$ , Zersetzung); Isocitronen-  
säure (hellgelbes Pulver, F.  $226^{\circ} \text{C}$ , Zersetzung); Wein-  
säure (weißes Pulver, F.  $215^{\circ} \text{C}$ , Zersetzung); Asparagin-  
säure (weißes Pulver, F.  $130^{\circ} \text{C}$ , Zersetzung).

10

Wegen der guten Wasserlöslichkeit des Dibenzolsulfonat-  
Komplexes, des  $\alpha$ -Chloracetat-nitrat-Komplexes und  
des Dinitrat-Komplexes wurde in diesen Fällen am  
Hochvakuum bis zur Bildung eines zähen Rückstandes  
15 eingeengt, der mit Ether versetzt wurde. Nach kurzem  
Rühren fielen diese Komplexe ebenfalls als weiße  
Feststoffe an, die abfiltriert und am Hochvakuum  
getrocknet wurden.

20 Der Benzolsulfonat-Komplex ( $X = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3$ ) ist ein weißes  
Pulver, das bei  $170^{\circ} \text{C}$  unter Zersetzung schmilzt.  
Der  $\alpha$ -Chloracetat-Nitrat-Komplex (Ein  $X = \text{NO}_3$ , das  
andere  $X = \text{CH}_2\text{Cl-CO}_2$ ) ist ein beiges Pulver, das  
bei  $148^{\circ} \text{C}$  unter Zersetzung schmilzt.  
25 Der Dinitrat-Komplex (mit 2 Mol  $\text{H}_2\text{O}$ ) ist ein gelbes.  
Pulver, F.  $250^{\circ} \text{C}$ .

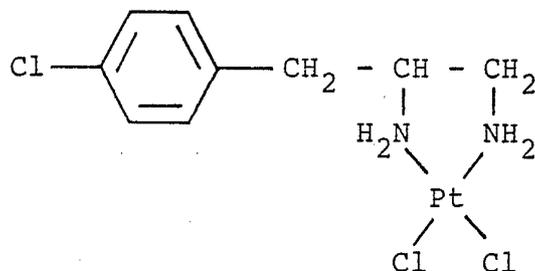
...

30

35

1 Aus dem Dichloro-Komplex (DL-Form) der Formel

5



15

werden in analoger Weise zum Beispiel Komplexe erhalten, wo die zwei Anionen X die folgende Bedeutung haben:

20 Die beiden Anionen X bilden zusammen das Malonsäureanion ( $^{\ominus}\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2^{\ominus}$ ).

Der Komplex ist ein farbloser Feststoff;  
Zersetzungspunkt  $307^{\circ}\text{C}$ .

25

Die beiden Anionen X bilden zusammen das Hydroxymalonsäureanion ( $^{\ominus}\text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2^{\ominus}$ ).

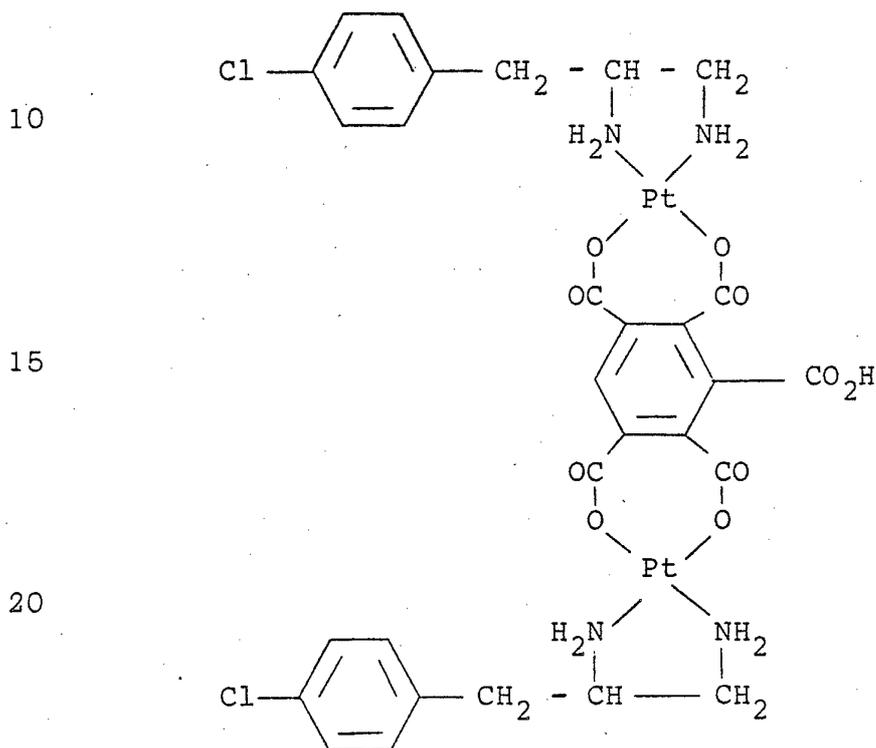
30 Der Komplex ist ein farbloser, in Wasser löslicher Feststoff;  
Zersetzungspunkt  $270^{\circ}\text{C}$ .

35

...

1 Komplex mit dem Tetra-Anion der 1,2,3,4,5-Benzol-  
pentacarbonsäure (es handelt sich um einen Bis-Komplex,  
wobei 1 Mol der anionischen Verbindung mit 2 Mol der  
Platin-Komponente verbunden ist):

5



25 Der Komplex ist ein weißes Pulver, das oberhalb  
160° C unter Zersetzung schmilzt.

30 Jedes Anion X ist das Anion der Aminosäure Ornithin  
(L-Form, deren beide Aminogruppen acetyliert sind.  
Der Komplex ist ein weißes Pulver;  
Schmelzpunkt 115° C (unter Zersetzung).

35

1 Beispiele für galenische Zubereitungen

Überzogene Tabletten:

5 200 g Verbindung entsprechend Beispiel 3, 300 g Lactose D 10, 130 g Maisstärke und 10 g Magnesiumstearat werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm gegeben und homogenisiert.

Diese Masse wird in bekannter Weise zu gewölbten Tabletten  
10 von 100 mg Gewicht gepreßt.

Zur Herstellung überzogener Tabletten werden diese Kerne mit Hilfe einer Sprüheinrichtung in bekannter Weise mit einem magen- beziehungsweise dünndarmlöslichen Überzug versehen, der aus einem geeigneten polymeren Filmbildner  
15 wie zum Beispiel Estern von Acrylaten oder Methacrylaten und geeigneten Hilfsstoffen wie Netzmitteln, Weichmachern, Farbstoffen, Gleitmitteln usw. bestehen kann. Die Kerne können auch in üblicher Weise zu Dragees verarbeitet werden. Eine Filmtablette beziehungsweise ein Dragee ent-  
20 halten 20 mg Wirkstoff.

Lyophilisat:

25 In 800 ml Wasser für Injektionszwecke werden unter Rühren 50 g Mannit und 5 g (D,L)-Dibenzolsulfonato-(1-Benzyl-ethylendiamin)-Platin II (Verbindung nach Beispiel 37) gelöst und mit Wasser für Injektionszwecke das Volumen auf 1 Liter aufgefüllt.

30 Diese Lösung wird unter aseptischen Bedingungen über ein Membranfilter von 0,22 µm Porenweite sterilfiltriert und zu 10 ml in 15 ml Injektionsflaschen der hydrolytischen Klasse I abgefüllt. Die Flaschen werden mit einem Gefrier-  
35 trocknungsstopfen versehen und in einer geeigneten Anlage lyophilisiert. Nach der Trocknung begast man mit sterilem,

...

1 getrocknetem Stickstoff und verschließt die Flaschen  
in der Anlage. Die Stopfen werden durch eine Bördel-  
kappe gesichert.

Für die intravenöse Anwendung wird das Lyophilisat in  
5 10 ml Injektionswasser rekonstituiert.

1 ml Lösung enthält 5 mg Wirkstoff.

...

10

15

20

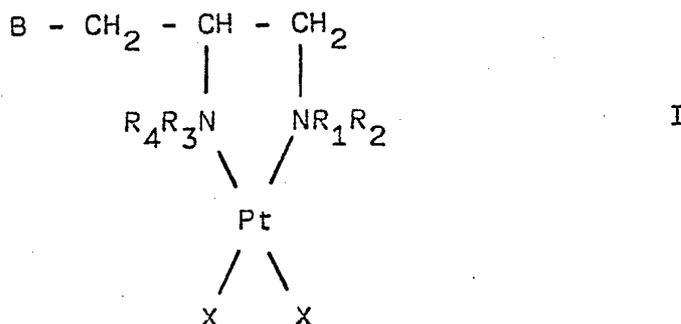
25

30

35

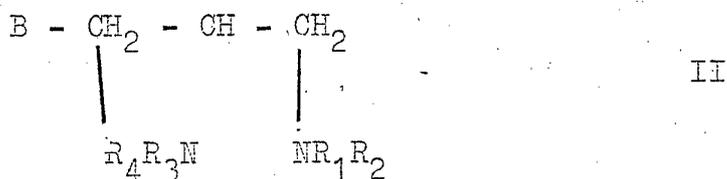
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von (1-Benzyl-ethylendiamin)-platin(II)-Komplexen der allgemeinen Formel



worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenylethylgruppe bedeuten, und B ein Thienylrest, ein Indolylrest, ein Imidazolylrest oder ein durch die Reste  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  substituierter Phenylrest ist und die Reste  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Trihalogenmethyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyloxy, Benzoyloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkansulfonyloxy, Carboxy,  $C_1$ - $C_6$ -Carbalkoxy, Cyano, Aminocarbonyl, Aminocarbonyl, welches einen oder zwei  $C_1$ - $C_6$ -Alkylreste enthält,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyl, Nitro, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino,  $(C_1$ - $C_6$ -Alkyl) $_3$ N $^+$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkanoylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkansulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkansulfonylamino, Aminosulfonyl, Aminosulfonyl, welches einen oder

zwei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste enthält, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-sulfonyl (-SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), Sulfo (-SO<sub>3</sub>H) oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkan-sulfonyl bedeuten und zwei dieser Reste auch die Methylendioxygruppe sein können und X für das Äquivalent eines physiologisch verträglichen Anions steht, sowie gegebenenfalls deren Salzen, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Tetrahalogeno-platin(II)-Säure, ein Tetrahalogeno-platin(II)-Komplexsalz mit zwei einwertigen oder einem zweiwertigen Kation oder ein Platin(II)-halogenid mit einer Verbindung der Formel



oder einem Salz der Verbindung II mit einem physiologisch verträglichen Gegenion oder einem Säureadditionssalz der Verbindung II umgesetzt, wobei die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und B die angegebenen Bedeutungen haben, gegebenenfalls in Hydroxygruppen oder Aminogruppen des Restes B durch Acylierung eine oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkansulfonylgruppen oder Benzoylgruppen einführt, gegebenenfalls oxydiert, und gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I den Rest X beziehungsweise die Reste X gegen andere physiologisch verträgliche Anionen austauscht und/oder gegebenenfalls erhaltene Verbindungen in die Sal-

ze mit physiologisch verträglichen Anionen oder Kationen überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß B ein Phenylrest ist, der ein oder zwei Halogenatome enthält und die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  angegebenen Bedeutungen haben.