



**SUOMI-FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLAGGNINGSSKRIFT**

**84271**

C (7) 11 01 1986  
11 01 1986

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07F 15/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

**870416**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

**30.01.87**

(24) Alkuperäisyys - Löpdag

**30.01.87**

(41) Tuultut julkiseksi - Blivit offentlig

**01.08.87**

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad

**31.07.91**

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

31.01.86 US 824404 P

(71) Hakija - Sökande

1. American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, N.J. 07470, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Child, Ralph Grassing, 432 Erhardt Road, Pearl River, N.Y. 10965, USA, (US)

2. Bitka, Panayota, 126 Country Club Lane, Pomona, N.Y. 10970, USA, (US)

3. Hlavka, Joseph John, Pine Hill Road, Tuxedo, N.Y. 10987, USA, (US)

4. Lin, Yang-I, 4 Pelham Court, Nanuet, N.Y. 10954, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten**  
**(gem-heterosyklodimetaniamiini-N,N')platinakompleksien valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara**  
**(gem-heterocyklodimetanamin-N,N')platinakomplex**

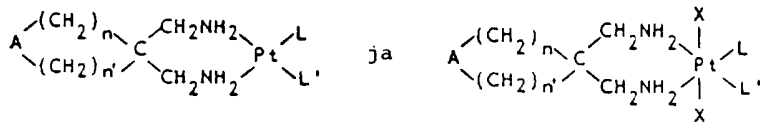
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 72321 (C 07F 15/00), FI C 76351 (C 07F 15/00), DE A 2340122 (C 07d 91/52)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee (gem-heterosyklodimetaniamiini-N,N')platinakomplekseja, jotka ovat aktiivisia kasvaimia vastustavina aineina lämmiverisissä olennoissa, sekä menetelmiä näiden valmistamiseksi.

Näillä yhdisteillä on kaava:

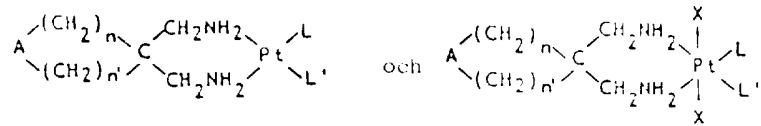


joissa n ja n' ovat kokonaislukuja 0 - 3; A on 0, S, N-alkyyli

tai NCO-alkyyli; L ja L' on valittu ryhmistä, johon kuuluvat halogeniidi, nitraatti, sulfaatti ja l-emäksinen karboksylaatti, kuten asetaatti, hydroksiasetaatti ja propionaatti; tai L ja L' merkitsevät yhdessä 2- tai 3-emäksistä karboksylaattia tai askorbiinihapoa ja X on halogeeni tai hydroksi.

Uppfinningen avser (gem-heterocyklodimetanamin-N,N')platina-komplex, vilka bildar aktiva anti-tumörmedel för varmblodiga djur, samt förfaranden för framställning av desamma.

Desse föreningar har formeln:

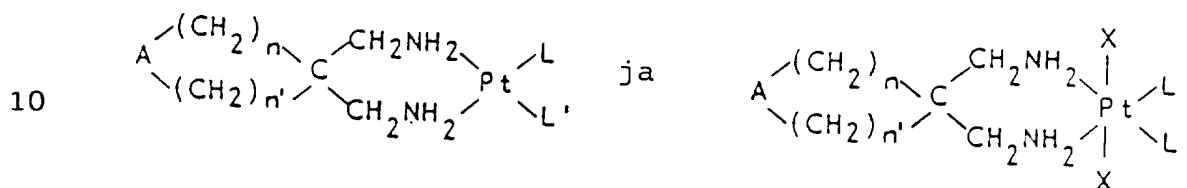


vari  $n$  och  $n'$  är heltalet 0-3; A är O,  $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{S}$ , N-alkyl eller NCO-

alkyl; L och L' har valts bland halogenid, nitrat, sulfat och l-basiskt karboxilat, såsom acetat, hydroxiacetat och propionat; eller L och L' betecknar tillsammans 2- eller 3-basiskt karboxilat eller askorbinsyra och X är halogen eller hydroxi.

Menetelmä terapeutteisesti käyttökelpoisten (gem-heterosyklodimetaaniamiini-N,N')platinakompleksien valmistamiseksi

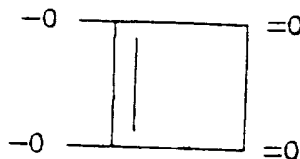
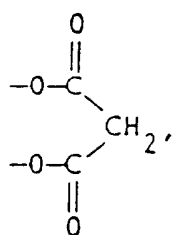
5 Tämä keksintö koskee menetelmää uusien terapeutteisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on kaava:



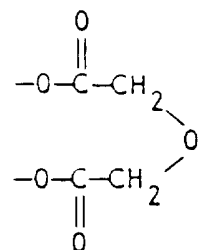
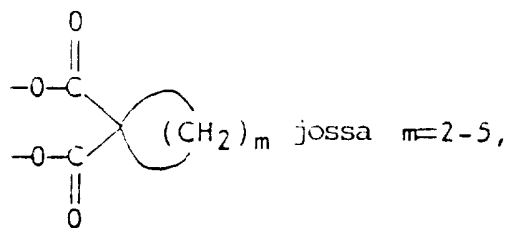
joissa n ja n' ovat kokonaislukuja 1 - 3; A on

15  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{S} - \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ , N-alkyyli(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) tai NCO-alkyyli(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); L ja L' on

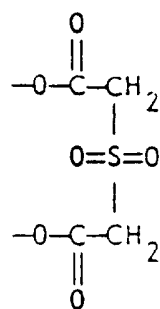
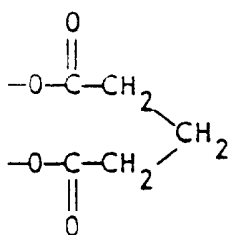
20 valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogenidi, nitraatti, sulfaatti ja 1-emäksinen karboksylaatti, kuten asetaatti, hydroksiasetaatti ja propionaatti; tai L ja L' voivat yhdessä otettuna olla 2-emäksinen karboksylaatti, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat



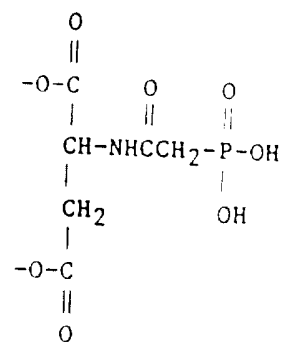
5



10



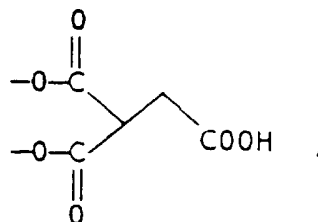
ja



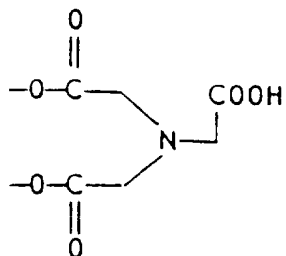
15

tai L ja L' voivat yhdessä otettuna olla 3-emäksinen karboksylaatti, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat

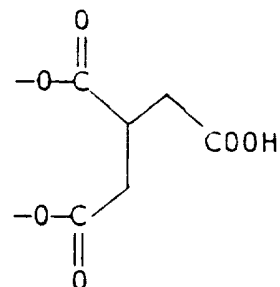
20



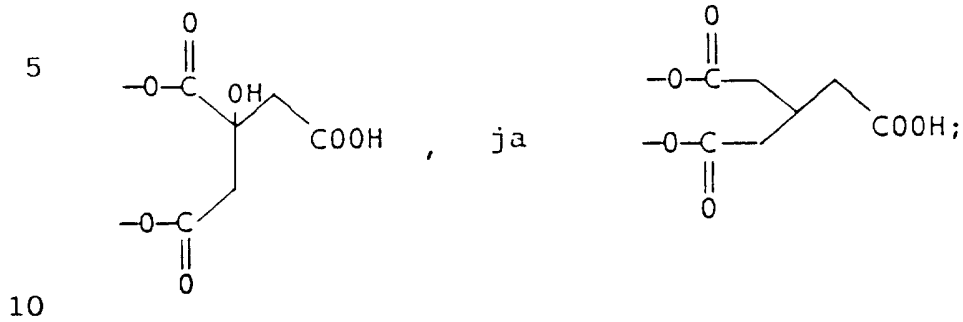
25



30



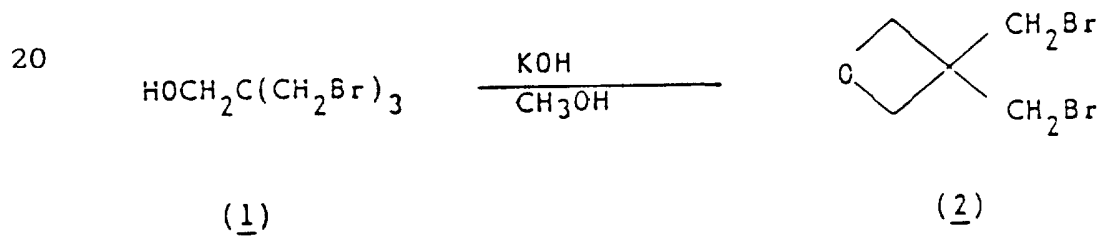
35



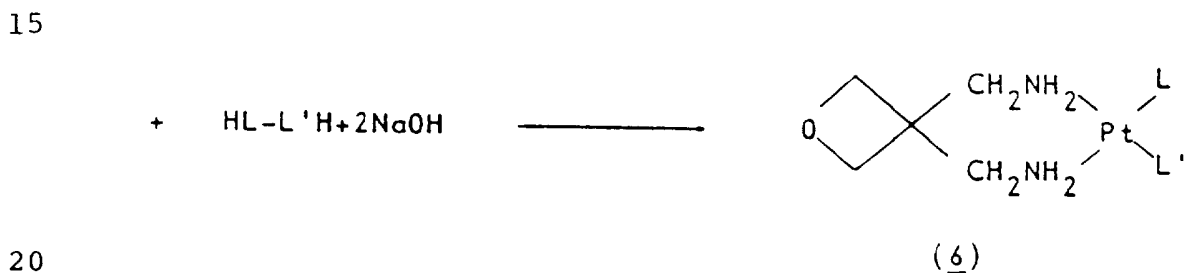
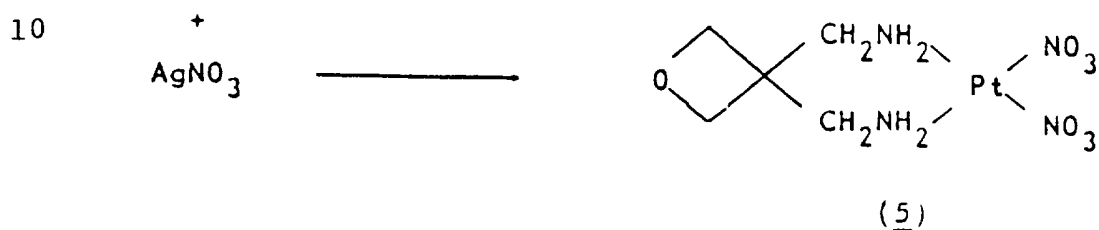
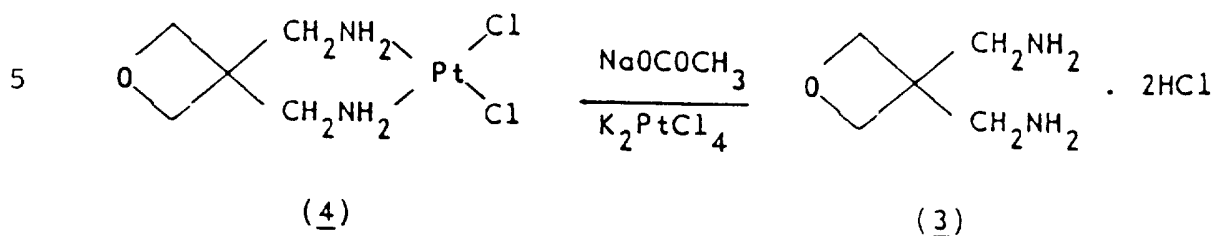
tai L ja L' voivat muodostaa yhdessä otettuna askorbiinihapon ja X on valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni ja hydroksi.

15 Yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavien reaktio-kaavioiden mukaan

Kulkukaavio A



84271



25

30

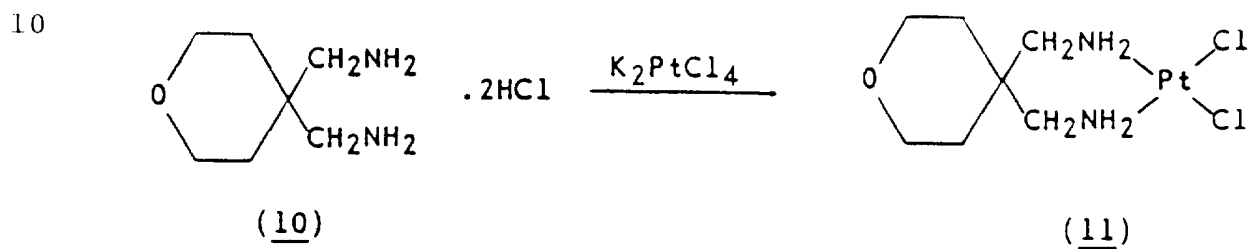
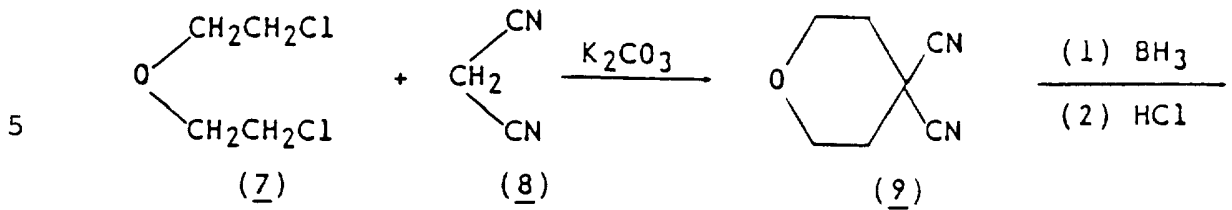
Kulkukaavion A mukaan reagoitetaan tribromipentaerytritoli (1) kaliumhydroksidin kanssa metanolissa palautustislaustralämpötilassa, jolloin saadaan 3,3-bis(bromime-

35

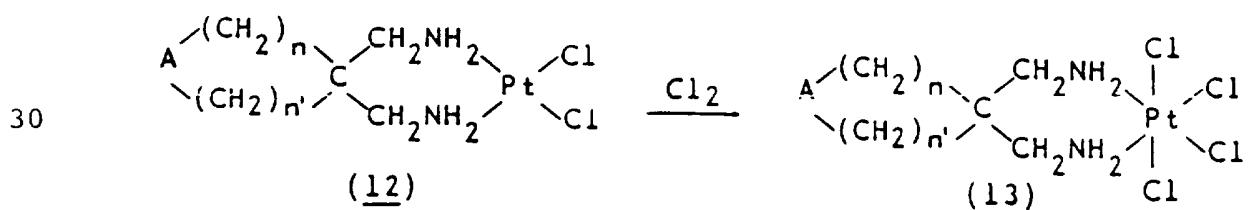
tyyli)oksietaani (2), joka reagoitetaan ammoniakkin kanssa metanolissa suljetussa tilassa, sen jälkeen natriummetoksidin ja lopuksi kloorivetyhapon kanssa, jolloin saadaan 3,3-oksietaanidimetanamiinin dihydrokloridi (3). Yhdisteen (3) reagoittaminen natriumasetaatin ja kaliumtetraklooriplatinaatin kanssa vedessä antaa tuotteen (4).

Tuote (4) voidaan sen jälkeen reagoittaa hopeanitraatin kanssa vedessä, jolloin saadaan nitraattijohannainen (5), joka sen jälkeen reagoitetaan 2-emäksisen orgaanisen hapon HL-L'H kanssa samalla kun läsnä on 2 ekvivalenttia natriumhydroksidia, jolloin saadaan tuotteet (6).

84271

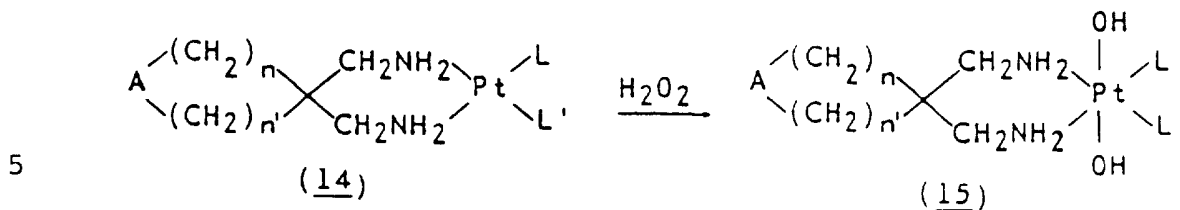
Kulkukaavio B

Kulkukaavion B mukaan reagoitetaan dikloorietyyli-  
 eetteri (7) ja malononitriili (8) kaliumkarbonaatin kanssa  
 asetonitriilissä palautustislausolosuhteissa, jolloin saa-  
 daan tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dikarbonitriili (9), joka  
 20 sen jälkeen reagoitetaan 1N boraanin tetrahydrofuraaniliuok-  
 sessa jonka jälkeen käsitellään kloorivetyhapon kanssa,  
 jolloin saadaan tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiinin  
 dihydrokloridi (10), joka sen jälkeen reagoitetaan natrium-  
 asetaatin ja kaliumtetraklooriplatinaatin kanssa vedessä,  
 25 jolloin saadaan tuote (11).

Kulkukaavio C

Kulkukaaviossa C johdetaan yhdiste 13 käsittelemällä yhdis-  
 35 tettä 12 kloorikaasun kanssa laimeassa kloorivetyhapon.

84271

Kulkukaavio D

Kulkukaaviossa D johdetaan yhdiste 15 käsittelemällä yhdistettä 14 vetyperoksidin kanssa.

10 Tämän keksinnön mukaisilla uusilla kompleksoiduilla yhdisteillä on kyky ehkäistä kasvainten kasvua nisäkkäissä, kuten seuraavissa kokeissa on osoitettu.

Lymfosyyttinen leukemia P388-koe

15 Käytetyt eläimet olivat BDF/1-hiiriä, kaikki samaa sukupuolta ja painoivat vähintään 18 g ja eläimet erosivat painoltaan enintään 3 g. Jokaista koeryhmää kohti oli 5 tai 6 eläintä. Kasvaimen siirtäminen suoritettiin ruiskuttamalla intraperitoneaalisesti 0,5 ml laimeata vesivatsanestettä, joka sisälsi  $10^6$  lymfosyyttisen leukemian P388-solua. Koeyhdisteitä annettiin intraperitoneaalisesti päivinä 1, 20 5 ja 9 suhteessa kasvaimen ympäätämisaikajankohtaan erilaisina annoksina. Eläimet punnittiin ja eloon jääneet merkittiin täsmällisesti muistiin 30 päivän aikana. Keskimääräinen elossapysymisaika ja elossapysymisaikojen suhde käsitelty eläimet (T)/verranne-eläimet (C) laskettiin. Positiivinen 25 verranneyhdiste oli Cisplatin. Tämän keksinnön tyypillisillä yhdisteillä saadut tämän kokeen tulokset käyvät ilmi taulukosta I.



84271

Taulukko I  
Lymfosyyttinen leukemia P388-koe

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossäpy- symisaika keskimää- rin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	dikloori (3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platina	12,5 6,2 3,1	21 18 15	193 165 138
10	Verranne Cisplatin	- 1 0,25 0,06	10,9 20,5 15 11,5	- 188 138 106
15	(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')-propanidioato (2-)- 0 <sup>1</sup> ,0 <sup>3</sup> / <sub>7</sub> platina	50 25 12,5 6,2 3,1 1,5	25 21 19 12,5 13,5 11,5	253 212 192 126 136 116
20	Verranne Cisplatin	- 1 0,25 0,06	9,9 20 12,5 11	- 202 126 111
25	bis (asetato-0) (3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platina	12,5 6,2 3,1 1,5	21,5 17 11,5 11	217 172 116 111
30	Verranne Cisplatin	- 1 0,25 0,06	9,9 20 12,5 11	- 202 126 111

84271

Taulukko I (jatkuu)  
Lymfosyyttinen leukemia P388-koe

5

10

15

20

25

Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
[1,1,2-etaanitrikarboksylato(2-)- 0 <sup>1</sup> ,0 <sup>1</sup> ] (3,3-oksietaanidimetan- amiini-N,N')platina	50	18,5	162
	25	16	140
	12,5	16,5	145
	6,2	13	114
	3,1	12,5	110
	1,5	12	105
	Verranne	-	11,4
Cisplatin	1	16	140
	0,25	11	97
bis(butanoato-0) (3,3-oksietaani- dimetanamiini-N,N')platina	25	24	218
	12,5	19	173
	6,2	18	164
	3,1	15	136
	Verranne	-	11
Cisplatin	1	14,5	132
	0,25	13,5	123
[3,4-dihydroksi-3-syklobuteeni- 1,2-dionato(2-)-0 <sup>3</sup> ,0 <sup>4</sup> ] (3,3-oksi- etaanidimetanamiini-N,N')platina	25	12,5	114
	12,5	21,5	195
	6,2	15,5	141
	3,1	13	118
	Verranne	-	11
Cisplatin	1	14,5	132
	0,25	13,5	123

84271

## Taulukko I (jatkuu)

Lymfosyyttinen leukemia P388-koe

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossapy- symisaika keskimää- rin (päi- viä)	T/Cx100 (%)
5				
10	[1,1-syklobutaanidikarboksylato- (2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>1</sup> ] (3,3-oksietaanidime- tanamiini-N,N')platina	50 25 12,5 6,2 3,1	24 20 16,5 11,5 12	218 182 150 105 109
	Verranne	-	11	-
	Cisplatin	1 0,25	14,5 13,5	132 123
15	(3,3-oksietaanidimetanamiini- N,N') [2,2'-oksibis[äseto]] (2-)- 0 <sup>1</sup> ,0 <sup>1</sup> ] platina	12,5 6,2 3,1	20,5 12,5 13	186 114 118
	Verranne	-	11	-
	Cisplatin	1 0,25	14,5 13,5	132 123
20				
25	(3,3-oksietaanidimetanamiini- N,N') [propanidioato (2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>3</sup> ] - platina	100 50 25 12,5 6,2 3,1	17 21,5 14,5 14 12 12	155 195 132 127 109 109
	Verranne	-	11	-
	Cisplatin	1 0,25	14,5 13,5	132 123

Taulukko I (jatkuu)

Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
(3,3-oksietaanidimetanamiini- N,N')/pentaaridioato (2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>5</sup> 7- platina	100	10,5	105
	50	18,5	185
	25	16	160
	12,5	14	140
	6,2	13	130
	3,1	12	120
Verranne	-	10	-
Cisplatin	1,25	25,5	255
	0,62	20,5	205

15 Melanoottinen melanooma B<sub>16</sub>

Käytetyt eläimet olivat C57BC/6-hiiriä, kaikki samaa sukupuolta ja ne painoivat vähintään 17 g ja eläimet erosivat painoltaan enintään 3 g. Koeryhmää kohti oli 10 eläintä. 1 g melanoottinen melanooma B<sub>16</sub>-kasvainta homogenoitiin 10 ml:ssa kylmää tasapainoitettua suolaliuosta ja 0,5 mg homogenoitua tuotetta siirrettiin intraperitoneaalisesti kuhunkin koe-eläimeen. Koe-yhdisteitä annettiin intraperitoneaalisesti päivinä 1 - 9, suhteessa kasvaimen ympärysajan-kohtaan, erilaisina annoksina. Eläimet punnittiin ja eloonjääneet merkittiin muistiin säännöllisesti 60 päivän aikana. Keskimääräinen elossapysymisaika ja elossapysymisaikojen suhde käsitellyt eläimet (T)/verranne-eläimet (C) laskettiin. Positiivinen verranneyhdiste oli Cisplatin. Tämän kokeen tulokset käyvät ilmi taulukossa II.

Taulukko II  
Melanoottinen melanooma B16-koe

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	(3,3-oksietaanidimetanamiini- N,N')/propanidiaoato(2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>3</sup> <sub>7</sub> platina	25	30	176
		12	30	176
		6	27,5	162
10	Verranne	-	17	-
	Cisplatin	0,5	22,5	132
		0,25	25	147
15	bis(asetato-0)(3,3-oksietaanidi- metanamiini-N,N')platina	3	23	135
		1,5	19	112
		0,8	24,5	144
	Verranne	-	17	-
	Cisplatin	0,5	22,5	132
		0,25	25	147
20	bis(butanoato-0)(3,3-oksietaani- dimetanamiini-N,N')platina	3	26	153
		-	17	-
		0,5	22,5	132
	Cisplatin	0,25	25	147

84271

Taulukko II (jatkuu)

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	/1,1-syklobutaanidikarboksylato- (2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>1</sup> 7(3,3-oksietaanidime- tanamiini-N,N')platina	12	20,5	121
		6	26	153
		3	20	118
		1,5	20,5	121
10	Verranne Cisplatin	-	17	-
		0,5	22,5	132
		0,25	25	147
	dikloori-(3,3-oksietaanidimeta- namiini-N,N')platina	1,5	26	137
		0,8	21,5	113
15	Verranne Cisplatin	-	19	-
		0,4	29,5	155
		0,2	25,5	134
		0,1	20,5	108

Paksusuolen 26-adenokarsinooma-koe

20 Käytetyt eläimet olivat Balb/C-hiiriä, kaikki samaa sukupuolta ja ne painoivat vähintään 17 g ja eläimet erosivat painoltaan enintään 3 g. Koeryhmää kohti oli 5 tai 6 hiirtä ja kolmea viiden tai kuuden eläimen ryhmää käytettiin käsittelemättöminä verranteina jokaista koetta kohti.

25 Kasvain siirrettiin ruiskuttamalla intraperitoneaalisesti (tai subkutaanisesti) 0,5 ml 2 %:ista paksusuolen 26-kasvainsosetta Eagle'n MEM-väliaineessa, joka sisälsi antibiootteja. Koeyhdisteitä annettiin intraperitoneaalisesti päivinä 1, 5 ja 9 (suhteessa kasvaimen ympärysajankohtaan).

30 Hiiret punnittiin ja kuolemiset merkittiin muistiin säännöllisesti 30 päivän aikana. Keskimääräiset elossapysymisajat ja elossapysymisaikojen suhde käsitellyt eläimet (T)/verranne-eläimet (C) laskettiin. Positiivinen verranneyhdiste oli Cisplatin. Tämän keksinnön tyypillisillä yhdisteillä suoritettun tämän kokeen tulokset käyvät ilmi taulukosta III.

35

## Taulukko III

## Peräsuoli 26-adenokarsinooma-koe

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	(3,3-oksietaanidimetanamiini- N,N')/propanidioato(2-)0 <sup>1</sup> ,0 <sup>3</sup> - platina	50	27,5	172
		25	30	188
		12	26	163
		6	21	131
10		Verranne Cisplatin	- 1 0,5 0,25	16 25 18 18
15	bis(asetato-0) (3,3-oksietaa- nidimetanamiini-N,N')platina	12	19,5	118
		6	22,5	136
		3	19	115
		1,5	17,5	106
20		Verranne Cisplatin	- 1 0,5 0,25	16,5 23 15,5 17
25	bis(butanoato-0) (3,3-oksietaa- nidimetanamiini-N,N')platina	12	22	157
		6	18,5	132
		3	15,5	111
		-	14	-
		Verranne Cisplatin	1 0,5 0,25 0,125	16,5 20,5 24 17

Taulukko III (jatkuu)

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	$\sqrt{3,4}$ -dihydroksi-3-syklobuteeni- 1,2-diato(2-)-0 <sup>3</sup> ,0 <sup>4</sup> $\sqrt{7}$ (3,3-oksi- etaanidimetanamiini-N,N')platina	3	16	114
10	Verranne Cisplatin	- 1 0,5 0,25 0,125	14 16,5 20,5 24 17	- 118 146 171 121
15	$\sqrt{1,1}$ -syklobutaanidikarboksylato- (2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>1</sup> $\sqrt{7}$ (3,3-oksietaanidime- tanamiini-N,N')platina	50 25 12 6	20 21 20,5 19	143 150 146 136
20	Verranne Cisplatin	- 1 0,5 0,25 0,125	14 16,5 20,5 24 17	- 118 146 171 121

Lymfosyyttinen leukemia-L1210-koe

Käytetyt eläimet olivat CD<sub>2</sub>F<sub>1</sub>-luokituksen BDF<sub>1</sub>-  
hiiriä, kaikki samaa sukupuolta ja painoivat vähintään  
25 17 g ja eläimet erosivat painoltaan enintään 3 g. Jokaises-  
sa koeryhmässä oli 6 hiirtä ja vertailuryhmissä 18 hiirtä.  
Kasvain siirrettiin ruiskuttamalla intraperitoneaalisesti  
0,5 ml lymfosyyttistä leukemia-L1210 määrän ollessa 10<sup>5</sup>  
solua hiirtä kohti. Koeyhdisteitä annettiin päivinä 1, 5  
30 ja 9 (suhteessa kasvaimen ympäämisajankohtaan) erilaisi-  
na annoksina. Hiiret punnittiin ja eloon jääneet merkittiin  
muistiin säännöllisesti 30 päivän aikana. Keskimääräiset  
elossapysymisajat ja elossapysymisaikojen suhde käsitellyt  
eläimet (T)/verranne-eläimet (C) laskettiin. Positiivinen  
35 verranneyhdiste oli Cisplatin annettuna intraperitoneaali-  
sesti ilmoitettuna annoksina. Tämän kokeen tulokset kek-  
sinnön tyypillisillä yhdisteillä käyvät ilmi taulukosta IV.



Taulukko IV  
Lymfosyyttinen leukemia L1210-koe

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	dikloori (3,3-oksietaanidimetana- miini-N,N')platina	6,2 3,1	10 12,5	111 139
10	Verranne Cisplatin	- 2,5 1,25	9 14 12,5	- 156 139
15	(3,3-oksietaanidimetanamiini- N,N')/propanidiaoato (2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>3</sup> - platina Verranne Cisplatin	50 25 12,5 - 5 2,5 1,25	13,5 10,5 9,5 9 19 13,5 10	150 117 106 - 211 150 111
20	bis (asetato-0) (3,3-oksietaanidi- metanamiini-N,N')platina Verranne Cisplatin	12,5 6,2 3,1 - 5 2,5 1,25	13 11 9,5 9 19 13,5 10	144 122 106 - 211 150 111
25				

Taulukko IV (jatkuu)

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	bis (butanoato-0) (3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platina	25	14,5	161
		12,5	12,5	139
		6,2	9,5	106
10	Verranne Cisplatin	-	9	-
		5	16	178
		2,5	12,5	139
		1,25	10	111
15	/3,4-dihydroksi-3-syklobuteeni- 1,2-dionato (2-)-0 <sup>3</sup> ,0 <sup>4</sup> -7 (3,3-oksi- etaanidimetanamiini-N,N')platina	25	10,5	117
		12,5	13	144
		6,2	9,5	106
		3,1	9,5	106
		-	9	-
	Verranne Cisplatin	5	16	178
		2,5	12,5	139
		1,25	10	111
		-	9	-
20	/1,1-syklobutaanidikarboksylato- (2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>1</sup> -7 (3,3-oksietaanidime- tanamiini-N,N')platina	50	14	156
		25	13	144
		12,5	10	111
25	Verranne Cisplatin	-	9	-
		5	16	178
		2,5	12,5	139
		1,25	10	111

M5076-sarkooma

Verkkomaisen sidekudoksen M5076-sarkoomaa kasvatettiin subkutaanisina (sc) siirrännäisinä naaraspuolisissa C57B2/6 hiirissä. Kasvainta torjuvan aktiviteetin määrittämiseksi suoritetuissa kokeissa ympättiin kumpaakin sukupuolta oleviin BDF<sub>1</sub>-hiiriin intraperitoneaalisesti (ip) 0,5 ml 10 %:ista kasvainsosetta. Koeyhdisteitä annettiin (ip) päivinä 1, 5, 9, 13 ja 17 suhteessa päivänä 0 suoritettuun kasvaimen ymppäämiseen. Keskimääräiset elossapysymisaajat päivissä määritettiin jokaiselle käytetylle annokselle 60 päivään mennessä ja elossapysymisaikojen suhde käsitellyt eläimet (T)/verranne-eläimet (C) laskettiin.

Tämän kokeen tulokset tämän keksinnön tyypillisillä yhdisteillä käyvät ilmi taulukosta V, verrattuina Cisplatin'ia käyttäen saatuihin tuloksiin.

## Taulukko V

84271

## M5076 sarkooma-koe

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	(3,3-oksietaanidimetanamiini- N,N')/propanidiaoato(2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>3</sup> - platina	25	>60	> 240
		12	51,5	204
		6	55,5	222
		3	44,5	178
15	Verranne Cisplatin	- 0,8	25 > 60	- > 240
20	bis(asetato-0)/3,3-oksietaanidi- metanamiini-N,N')platina	6	> 60	> 240
		3	59,5	238
		1,5	50	200
		0,8	44,5	178
	Verranne Cisplatin	- 0,8	25 > 60	- > 240
25	bis(butanoato-0)(3,3-oksietaanidi- dimetanamiini-N,N')platina	12	45	180
		6	37,5	150
		3	37,5	150
		1,5	35	140
	Verranne Cisplatin	- 0,8	25 > 60	- > 240

Taulukko V (jatkuu)

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Elossa- pysymis- aika kes- kimäärin (päiviä)	T/Cx100 (%)
5	/3,4-dihydroksi-3-syklobuteeni- 1,2-dionato(2-)-0 <sup>3</sup> ,0 <sup>4</sup> 7(3,3-oksi- etaanidimetanamiini-N,N')platina	6	43	172
		3	36	144
		1,5	35	140
		0,8	34,5	138
10	Verranne Cisplatin	- 1,6 0,8	25 >60 31,5	- >240 126
15	/1,1-syklobutaanidikarboksylato- (2-)-0 <sup>1</sup> ,0 <sup>1</sup> 7(3,3-oksietaanidime- tanamiini-N,N')platina	25	>60	>240
		12	55	220
		6	54	216
		3	41,5	166
	Verranne Cisplatin	- 1,6 0,8	25 >60 31,5	- >240 126

20 Keksintö käsittää uusia ainekoostumuksia sekä mene-  
telmän leukemian ja vastaavanlaisten syöpälajien regression  
ja/tai lievityksen aikaansaamiseksi nisäkkäillä käyttämällä  
tämän keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä antamalla niitä  
määriä, jotka ovat välillä noin 1 mg - noin 1,2 g kehon  
25 pinnan neliometriä kohti päivässä. Annostusten keskinäistä  
suhdetta eri kokoisia ja eri lajia olevia eläimiä ja ihmi-  
siä varten (laskettuna suurena mg/m<sup>2</sup> pinta-alaa) ovat se-  
lostaneet E.J. Freireich ja muut lehtiartikkelissa  
Quantitative Comparison of Toxicity of Anticancer Agents  
30 in Mouse, Rat, Hamster, Dog, Monkey and Man. Cancer  
Chemother. Rep., 50, nro 4, 219 - 244 toukokuu 1966. Edul-  
linen annostusohje optimituloksia silmälläpitäen olisi  
välillä noin 3 mg/m<sup>2</sup>/päivä - 200 mg/m<sup>2</sup>/päivä, ja käyttäen  
sellaisia annostusyksiköitä, että kaikkiaan annetaan  
35 70 kg:n painoiselle potilaalle 24 tunnin kuluessa noin  
5 mg - noin 360 mg aktiivista yhdistettä. Tätä annostus-  
ohjetta voidaan muuttaa optimaalisen terapeuttisen tulok-

sen aikaansaamiseksi. Voidaan antaa esimerkiksi useita annoksia päivittäin tai annosta voidaan vastaavasti pienentää sen mukaan mitä terapeuttisen tilan asettamat vaatimukset osoittavat. Aktiivista yhdistettä voidaan antaa laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti.

Aktiivisia yhdisteitä voidaan antaa parenteraalisesti. Aktiivisen yhdisteen liuoksia tai dispersioita voidaan valmistaa veteen, sopivasti sekoitettuna pinta-aktiivisen aineen, kuten hydroksipropyyliselluloosan kanssa. Dispersioita voidaan myös valmistaa glyseroliin, nestemäisiin polyetyleeniglykoleihin ja näiden ja öljyjen seoksiin. Tavallisissa varastointi- ja käyttöolosuhteissa nämä valmisteet sisältävät säilöntäainetta mikro-organismien kasvun ehkäisemiseksi.

Ruiskutettaviksi soveltuvia farmaseuttisia muotoja ovat steriilit vesiliuokset tai -dispersiot sekä steriilit jauheet steriilien injektoitavien liuosten tai dispersioiden hetkessä suoritettavaa valmistusta varten. Kaikissa tapauksissa tulee annostusmuodon olla steriili ja sen tulee olla siinä määrin juokseva, että helppo ruiskutettavuus on mahdollista. Sen tulee olla stabiili valmistus- ja varastointiolosuhteissa ja se tulee suojata mikro-organismien, kuten bakteerien ja sienien turmelevaa vaikutusta vastaan. Kantaja-aine voi olla liuotin tai dispersion väliaine, joka sisältää esimerkiksi vettä, etanolia, polyolia (esim. glyserolia, propyleeniglykolia tai nestemäistä polyetyleeniglykolia), näiden ja kasviöljyjen sopivia seoksia. Sopivaa juoksevuuutta voidaan ylläpitää käyttämällä esimerkiksi päällystettä, kuten lesitiiniä, ylläpitämällä vaadittua hiukkassuuruutta kysymyksen ollessa dispersiosta ja käyttämällä pinta-aktiivisia aineita. Mikro-organismien vaikutuksen estäminen voidaan aikaansaada erilaisilla antibakteriaalisilla ja antifugaalisilla aineilla, käyttämällä esimerkiksi parabenejä, klooributanolia, fenolia, sorbiinihappoa, timerosalia ja näiden kaltaisia. Monissa tapauk-

sissa on edullista sisällyttää mukaan isotonisia aineita, esimerkiksi sokereita tai natriumkloridia. Injektoitavien ainekoostumusten pitkitetty absorptio voidaan saavuttaa käyttämällä ainekoostumuksissa sellaisia aineita, jotka hidastavat absorptiota, esimerkiksi alumiinimonostearaattia ja gelatiinia. Steriilejä injektoitavia liuoksia valmistetaan sisällyttämällä aktiivista yhdistettä tarvittava määrä sopivaan liuottimeen yhdessä tarvittavien muiden edellä lueteltujen eri ainesten kanssa ja suorittamalla sen jälkeen sterilointi suodattamalla. Dispersioita valmistetaan yleensä sisällyttämällä erilaisia steriloituja aktiivisia aineksia steriiliin kantaja-aineeseen, joka sisältää dispersion perusväliainetta sekä tarvittavia muita edellä lueteltuja aineksia. Kysymyksen ollessa steriileistä jauheista steriilien injektoitavien liuosten valmistamiseksi ovat edullisia valmistusmenetelmiä tyhjökuivausmenetelmä ja jäädytyskuivausmenetelmä, joilla saadaan aktiivisen aineksen ja minkä tahansa toivotun lisäaineen muodostamaa jauhetta näiden etukäteen steriilisti suodatetusta liuoksesta.

Tässä käytetty termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä kantaja-aine" tarkoittaa kaikkia liuottimia, dispersion väliaineita, päällysteitä, antibakteriaalisia ja antifungaalisia aineita, isotonisia ja absorptiota hidastavia aineita ja näiden kaltaisia. Tällaisten väliaineiden ja aineiden käyttö farmaseuttisesti aktiivisiin aineisiin on hyvin tunnettua tällä alalla. Sikäli kuin jokin tavanomainen väliaine tai aine on yhteensopimaton aktiivisen aineksen kanssa, sen käyttöä terapeuttisissa ainekoostumuksissa tutkitaan. Täydentäviä aktiivisia aineksia voidaan myös sisällyttää ainekoostumuksiin.

On erityisen edullista valmistaa parenteraaliset ainekoostumukset annostusyksikön muotoon lääkkeen annostamisen helpottamiseksi ja annostuksen yhdenmukaistamiseksi. Annostusyksikkömuoto, sellaisena kuin sitä tässä käytetään,

tarkoittaa fysikaalisesti erillisiä yksiköitä, jotka sovel-  
tuvat yksikköannoksiksi hoidettaville nisäkkäille; jolloin  
jokainen yksikkö sisältää ennakolta määrätyn määrän aktii-  
vistä ainetta, jonka on laskettu tuottavan toivotun tera-  
5 peuttisen vaikutuksen, yhdessä tarvittavan farmaseuttisen  
kantaja-aineen kanssa. Keksinnön mukaisen uusien annostus-  
yksikkömuotojen yksityiskohtainen määrittely määräytyy ja  
on suoraan riippuvainen seuraavista seikoista (a) aktiivi-  
10 sen aineen oivalliset ominaisuudet sekä saavutettava eri-  
tyinen terapeuttinen vaikutus, ja (b) rajoitukset, jotka  
ovat luontaisia tällaisen aktiivisen aineen mukaanottamisel-  
le koostumukseen sairauden hoitamiseksi elollisissa olen-  
noissa, jotka ovat sairaalloisessa tilassa, jossa fyysinen  
terveys on huonontunut siten kuin tässä on yksityiskohtai-  
15 sestä selostettu.

Pääasiallinen aktiivinen aines seostetaan lääkkeen  
sopivaa ja tehokasta antamista silmälläpitäen tehokkaissa  
määrissä sopivan farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-  
20 aineen kanssa edellä selostettuun annostusyksikkömuotoon.  
Annostusyksikkömuoto voi sisältää esimerkiksi pääasiallis-  
ta aktiivista yhdistettä määrän, joka on välillä noin  
2 mg - noin 2 g, jolloin suositeltava väli on noin 5 -  
noin 360 mg. Määräsuhteissa ilmaistuna aktiivista yhdistet-  
tä on yleensä noin 2 - noin 100 mg/ml kantaja-ainetta.  
25 Kysymyksen ollessa ainekoostumuksista, jotka sisältävät  
täydentäviä aktiivisia aineksia, määritetään annostukset  
ottamalla huomioon mainittujen aineiden tavanomaisen annos-  
tuksen ja lääkkeen antotavan.

Syöpälajien regressio ja lievennys saavutetaan esi-  
30 merkiksi käyttämällä intraperitoneaalista lääkkeenanta-  
mistapaa. Lääkettä voidaan antaa yhtenä laskimonsisäisenä  
annostuksena tai toistuvina päivittäisinä annostuksina.  
Päivittäiset annostukset aina noin viiteen tai kymmeneen  
päivään asti ovat usein riittävät. On myös mahdollista  
35 antaa yksi päivittäinen annos tai yksi annos vuoropäivinä



5 tai harvempina päivinä. Kuten voidaan nähdä annostusoh-  
jeista, on annettu pääasiallisen aktiivisen aineksen määrä  
riittävä leukemian tai sen kaltaisen regression tai lieven-  
nyksen saamiseksi ja tällöin ei ilmene solumyrkkyluontoisia  
10 liiallisia haitallisia sivuvaikutuksia syövästä kärsivälle  
potilaalle. Tässä käytetty termi syöpäsairaus tarkoittaa  
veren pahanlaatuisuuksia, kuten leukemiaa, samoin kuin mui-  
ta kiinteitä ja ei-kiinteitä pahanlaatuisia kasvannaisia,  
10 kuten melanokarsinoomalajeja, keuhkokarsinoomalajeja sekä  
rintasyöpälajeja. Regressiolla ja lievennyksellä tarkoite-  
taan kasvaimen kasvun pysähtymistä tai hidastumista tai  
muuta sairauden oiretta verrattuna sairauden kulkuun hoi-  
don puuttuessa.

Tätä keksintöä selostetaan yksityiskohtaisemmin seuraavien, ei-rajoittavien erityisesimerkkien yhteydessä.

Esimerkki 1

Dikloori(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platina

5 Seosta, joka sisälsi 162 g tribromipentaerytritolia, 28,6 g kaliumhydroksidia ja 910 ml metanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 6 tuntia ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jauhettiin hienoksi eetterin kanssa ja sen jälkeen suodatettiin. Suo-  
10 dos tislattiin tyhjässä, jolloin saatiin 62,88 g 3,3-bis-(bromimetyyli)oksietaania (70 - 73°C, 1,0 - 1,5 mm).

9,76 g 3,3-bis(bromimetyyli)oksietaania jäähdytettiin 30 ml:ssa metanolia jääkylvyssä ja seokseen saatettiin absorboitumaan 13 g kuivaa ammoniakkaa. Reaktioastia sul-  
15 jettiin ja seosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa 40 tuntia, jonka jälkeen se haihdutettiin kuiviin. 2,60 g tätä jäännöstä lietettiin 10 ml:an metanolia ja lietettä käsiteltiin liuoksen kanssa, joka sisälsi 1,08 g natriummetoksidia 15 ml:ssa metanolia. Tämä seos jäähdytettiin jää-  
20 kylvyssä, hämmennettiin 15 minuuttia, jonka jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Jäännös jauhettiin hienoksi isopropanolin kanssa ja suodatettiin. Suodosta käsiteltiin 20 ml:n kanssa 6N kloorivetyhapon isopropanoliliuosta, häm-  
25 mennttiin 1/2 tuntia ja kiinteä aine koottiin, pestiin isopropanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,32 g 3,3-oksietaanidimetanamiinidihydrokloridia, s.p. 236°C (hajoaa).

945 mg 3,3-oksietaanidimetanamiinidihydrokloridia käsiteltiin 40 ml:ssa vettä 820 mg:n kanssa natriumasetaat-  
30 tia ja 2,075 g:n kanssa kaliumtetraklooriplatinaattia. Tätä seosta hämmennettiin 3 tuntia, jonka jälkeen se suodatettiin. Suodoksen annettiin seistä yön yli, jonka jälkeen muodostunut kiinteä aine koottiin, jolloin saatiin 440 mg toivottua tuotetta keltaisina kiteinä, s.p- 270 - 273°C.

84271

Esimerkki 2

$\sqrt[1]{1,1,2}$ -etaanitrikarboksylato(2-)- $0^1,0^1_7$ (3,3-oksi-  
etaanidimetanamiini-N,N')platina

764 mg dikloori(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')-  
5 platinaa käsiteltiin 5 ml:ssa vettä liuoksen kanssa, joka  
sisälsi 612 mg hopeanitraattia 5 ml:ssa vettä. Tätä liuosta  
hämmennettiin 1/2 tuntia, jonka jälkeen se suodatettiin  
ja suodosta käsiteltiin liuoksen kanssa, joka sisälsi  
324 mg diglykolihiappoa, 4 ml 1N natriumhydroksidia ja 5 ml  
10 vettä. Tätä seosta hämmennettiin 2 päivää ja sen jälkeen  
suodatettiin. Suodosta pidettiin kylmässä 7 päivää. Muodos-  
tunut kiinteä aine koottiin, pestiin metanolilla ja kuivat-  
tiin, jolloin saatiin 50 mg toivottua tuotetta, s.p.  
275 - 280°C.

15 Esimerkki 3

Bis(butanoato-0)(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')-  
platina

764 mg dikloori(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')-  
platinaa käsiteltiin 5 ml:ssa vettä liuoksen kanssa, joka  
20 sisälsi 680 mg hopeanitraattia 5 ml:ssa vettä. Tätä liuos-  
ta hämmennettiin 1/2 tuntia, sen jälkeen se suodatettiin ja  
suodosta käsiteltiin 352 mg:n kanssa voihiappoa seoksessa,  
jossa oli 4 ml 1N natriumhydroksidia ja 5 ml vettä. Tätä  
seosta hämmennettiin, sen jälkeen sen annettiin seistä yön  
25 yli ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos haihdutettiin kui-  
viin, sen jälkeen jäännös jauhettiin hienoksi vedessä ja  
kuivattiin, jolloin saatiin 300 mg toivottua tuotetta,  
s.p. 205 - 210°C (hajoaa).

Esimerkki 4

30  $\sqrt[3]{3,4}$ -dihydroksi-3-syklobuteeni-1,2-dionato(2-)-  
 $0^1,0^4_7$ (3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platina

764 mg dikloori(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')-  
platinaa reagoitettiin 680 mg:n kanssa hopeanitraattia esi-  
merkissä 2 kuvatulla tavalla. Suodosta käsiteltiin liuoksen  
35 kanssa, joka sisälsi 228 mg 3,4-dihydroksi-3-syklobuteeni-  
1,2-dikarboksyyliliappoa seoksessa, jossa oli 4 ml 1N

84271

natriumhydroksidia ja 5 ml vettä. Reaktioseoksen annettiin seistä 2 tuntia, sen jälkeen koottiin kiinteä aine, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 100 mg toivottua tuotetta keltaisena kiinteänä aineena, s.p. 275 - 280°C (hajoaa).

Esimerkki 5

1,1-syklobutaanidikarboksylato(2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>1</sup> (3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platina

Suspensiota, joka sisälsi 760 mg dikloori(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platinaa ja 716 mg 1,1-syklobutaanidikarboksylihapon dihopeasuolaa 50 ml:ssa vettä, hämmennettiin pimeässä 64 tuntia, jonka jälkeen suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 780 mg toivottua tuotetta, s.p. 280 - 290°C (hajoaa).

Esimerkki 6

(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')/2,2'-oksibisasetato(2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>1</sup>platina

Seosta, joka sisälsi 764 mg dikloori(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platinaa ja 696 mg diglykolihiapon dihopeasuolaa 50 ml:ssa vettä, hämmennettiin pimeässä yön yli ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 880 mg toivottua tuotetta värittömänä lasimaisena aineena, s.p. 225 - 228°C.

Esimerkki 7

(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')/propanidioato(2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>3</sup>platina-heptahydraatti

Seosta, joka sisälsi 764 mg dikloori(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')platinaa ja 680 mg hopeanitraattia vedessä, hämmennettiin 1/2 tuntia ja sen jälkeen suodatettiin. Suodosta käsiteltiin 208 mg:n kanssa malonihappoa ja 4 ml:n kanssa 1N natriumhydroksidia. Tämän seoksen annettiin seistä 3 päivää ja muodostuneet kiteet koottiin, jolloin saatiin 700 mg toivottua tuotetta, s.p. 275 - 285°C (hajoaa).

Esimerkki 8

(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')/propanidioato-  
(2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>3</sup>7platina-dihydraatti

---

5 Esimerkin 7 menetelmä toistettiin. Kiteinen tuote kiteytettiin uudelleen 10 ml:sta vettä, jolloin saatiin 360 mg toivottua tuotetta, s.p. 275 - 280°C (hajoaa).

Esimerkki 9

(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')/pentaanidioato-  
(2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>5</sup>7platina

---

10 Seosta, joka sisälsi 382 mg dikloori(3,3-oksietaani-  
dimetanamiini-N,N')platinaa ja 345 mg glutaarihappoa  
30 ml:ssa vettä, hämmennettiin pimeässä yön yli ja sen  
jälkeen suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin  
saatiin 410 mg toivottua tuotetta värittömänä kiinteänä  
15 aineena, s.p. 220 - 222°C (hajoaa).

Esimerkki 10

Bis(asetato-0)(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')-  
platina

---

20 Seosta, joka sisälsi 764 mg dikloori(3,3-oksietaani-  
dimetanamiini-N,N')platinaa ja 668 mg hopea-asetattia  
50 ml:ssa vettä, hämmennettiin 2 päivää ja sen jälkeen  
suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saa-  
tiin 800 mg toivottua tuotetta vaaleankeltaisena kiinteänä  
25 aineena, s.p. >200°C.

Esimerkki 11

(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')/2,2'-sulfonyyli-  
bis/asetato77(2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>1</sup>7platina

---

30 1,14 g dikloori(3,3-oksietaanidimetanamiini-N,N')-  
platinaa suspendoitiin 75 ml:an vettä ja suspensiota kä-  
siteltiin 1,18 g:n kanssa sulfonyylidietikkahapon dihopea-  
suolaa. Seosta hämmennettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa  
ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos haihdutettiin noin  
50 ml:ksi, annettiin seistä 48 tuntia ja muodostunut kiin-  
35 teä aine koottiin, jolloin saatiin 470 mg toivottua tuo-  
tetta vaaleanpurppuranvärisenä kiinteänä aineena, jonka  
ei-määritetty sulamispiste oli alle 300°C.

84271

Esimerkki 12

Dikloori (tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina

---

5 Seosta, joka sisälsi 28,6 g dikloorietyylieetteriä, 13,2 g malononitriiliä, 55,28 g kaliumkarbonaattia ja 800 ml asetonitriiliä, kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen höyryhauteella 24 tuntia, jonka jälkeen se suodatettiin kuumana. Suodos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin hiilikäsittelyn ohessa 100 ml:sta etanolia, jolloin 10 saatiin 9,5 g tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dikarbonitriiliä värittöminä levyinä, s.p. 110 - 112°C.

180 ml 1N boraanin tetrahydrofuraaniliuosta lisättiin nopeasti, joskin tipottain, liuokseen, joka sisälsi 8,18 g tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dikarbonitriiliä 15 150 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tätä seosta lämmitettiin ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan jääkylvyssä ja tämän jälkeen sitä hämmennettiin 64 tuntia huoneen lämpötilassa. 100 ml etanolia lisättiin tipoittain, jonka jälkeen seosta hämmennettiin 4 tuntia ja haihdutettiin 20 kuiviin. Jäännös otettiin 100 ml:an vettä, hapotettiin 50 ml:lla 6N kloorivetyhappoa ja uutettiin kolmasti eetterillä. Jäljelle jäänyt vesikerros haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä keitettiin 300 ml:ssa metanolia ja suodatettiin kuumana. Suodosta käsiteltiin 200 ml:n kanssa 25 eetteriä ja jäähdytettiin. Muodostunut kiinteä aine koottiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 8,31 g tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiinidihydrokloridia, s.p. 258 - 262°C (hajoo).

Seosta, joka sisälsi 2,17 g edellä saatua yhdistettä 30 ja 1,64 g natriumasettaattia 50 ml:ssa vettä, käsiteltiin 4,15 g:n kanssa kaliumtetraklooriplatinaattia. Reaktioseos suodatettiin toistuvasti peräkkäisten, mustasta punaiseen vaihtelevien kide-erien poistamiseksi. Sen jälkeen kun enempää sakkaa ei enää muodostunut, annettiin 35 seoksen seistä yön yli. Kullanväriset kiteet koottiin, jolloin saatiin 400 mg toivottua tuotetta, s.p. 280 - 282°C.

84271

Esimerkki 13

$\overline{1}$ ,1-syklobutaanidikarboksylato(2-)- $0^1,0^1$  tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina

5 Seosta, joka sisälsi 0,82 g dikloori(tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platinaa ja 0,716 g 1,1-syklobutaanidikarboksylihapon dihopeasuolaa 75 ml:ssa vettä, hämmennettiin pimeässä yön yli ja sen jälkeen suodattettiin ja pestiin vedellä. Yhdistetyt suodos ja pesuvesi  
10 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 0,72 g toivottua tuotetta, s.p. 290 - 295°C (hajoaa).

Esimerkki 14

$\overline{2}$ ,2'-oksibisasetato(2-)- $0^1,0^1$  (tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina

15 Esimerkin 13 menetelmä toistettiin käyttämällä 0,7 g 2,2'-oksibisetikkahapon dihopeasuolaa 1,1-syklobutaanidikarboksylihapon dihopeasuolan sijasta, jolloin saatiin 1,0 g toivottua tuotetta, s.p. 218 - 220°C (hajoaa).

Esimerkki 15

20  $\overline{3}$ propaanidioato(2-)- $0^1,0^3$  (tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina

25 Esimerkin 13 menetelmä toistettiin käyttämällä 0,64 g malonihapon dihopeasuolaa 1,1-syklobutaanidikarboksylihapon dihopeasuolan sijasta, jolloin saatiin 0,57 g toivottua tuotetta, s.p. 250 - 255°C.

Esimerkki 16

$\overline{3}$ ,4-dihydroksi-3-syklobuteeni-1,2-dionato(2-)- $0^3,0^4$  (tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina

30 Esimerkin 13 menetelmä toistettiin käyttämällä 0,66 g 3,4-dihydroksi-3-syklobuteeni-1,2-dikarboksylihapon dihopeasuolaa 1,1-syklobutaanidikarboksylihapon sijasta, jolloin saatiin 0,3 g toivottua tuotetta, s.p. 180 - 185°C (hajoaa).

84271

Esimerkki 17

(Tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')tetra-  
klooriplatina

5 8 g dikloori (tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetana-  
miini-N,N')platinaa suspendoitiin 40 ml:an 0,5N kloori-  
vetyhappoa ja kuumennettiin 100°C:seen. Hidas kloorikaasu-  
virta kuplitettiin reaktioseoksen läpi. Muutamassa minuut-  
tissa saatiin kirkas liuos. Kloorikaasun kuplitusta jatketi-  
10 tiin 2 tuntia. Typpeä kuplitettiin reaktioseoksen läpi  
kloorikaasun poistamiseksi ja liuos haihdutettiin kuiviin  
tyhjössä. Keltainen jäännös otettiin 250 ml:an metanolia  
ja liuos suodatettiin. Suodos haihdutettiin, jolloin saa-  
tiin 1,0 g toivottua tuotetta keltaisena kiinteänä aineena.

Esimerkki 18

15 1,1-syklobutaanidikarboksylato (2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>1</sup>7 (tetra-  
hydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N') dihydroksiplatina  
1,2 g 1,1-syklobutaanidikarboksylato (2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>1</sup>7-  
(tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platinaa  
suspendoitiin 5 ml:an tislattua vettä. Joukkoon lisättiin  
20 25 ml 30 %:ista vetyperoksidia. Suspensiota hämmennettiin  
0,5 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen tunnin ajan  
kuumentaen ja palautusjäähdyttäjää käyttäen. Suspensio  
jäähdytettiin ja kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedel-  
lä ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 0,4 g toi-  
25 vottua tuotetta.

Esimerkki 19

1-treo-3-heksulosonato (2-)C<sup>2</sup>,0<sup>5</sup>-gramma-laktoni7-  
(tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina

30 Liuos, joka sisälsi 1,36 g hopeanitraattia 10 ml:ssa  
vettä, lisättiin suspensioon, joka sisälsi 1,64 g dikloori-  
(tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platinaa  
100 ml:ssa vettä, ja seosta hämmennettiin pimeässä 4 tuntia  
ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos sekoitettiin liuoksen  
kanssa, joka sisälsi 1,58 g L-askorbiinihapon natriumsuo-  
35 laa 10 ml:ssa vettä, ja sen jälkeen suodatettiin. Suodosta



hämmennettiin pimeässä yön yli ja sen jälkeen suodatettiin uudelleen. Tämä suodos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin 5 ml:an vettä ja lisättiin 200 ml:an etanolia. Muodostunutta suspensiota pidettiin kylmässä 2 tuntia ja

5 kiinteä aine koottiin, jolloin saatiin 1,07 g toivottua tuotetta.

Esimerkki 20

Tetrahydro-4H-tiopyraani-4,4-dimetanamiini-1,1-dioksidi

10 Seosta, joka sisälsi 38,2 g bis(2-kloorietyyli)-sulfonia, 13,2 g malononitriiliä, 55,28 g kaliumkarbonaattia ja 800 ml asetonitriiliä, kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen höyryhauteella 24 tuntia, jonka jälkeen se suodatettiin kuumana. Suodos haihdutettiin ja jäännös

15 kiteytettiin, samalla hiilellä käsitellen, 100 ml:sta etanolia, jolloin saatiin 10,6 g tetrahydro-4H tiopyraani-4,4-dikarbonitriili-1,1-dioksidia värittöminä kiteinä.

180 ml 1N boraanin tetrahydrofuraaniliuosta lisättiin nopeasti, joskin tipoittain, liuokseen, joka sisälsi

20 11,05 g tetrahydro-4H-tiopyraani-4,4-dikarbonitriili-1,1-dioksidia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tätä seosta lämmitettiin, sen jälkeen jäähdytettiin huoneen lämpötilaan jääkylvyssä ja sen jälkeen sitä hämmennettiin 64 tuntia huoneen lämpötilassa. 100 ml etanolia lisättiin tipoittain,

25 jonka jälkeen seosta hämmennettiin 4 tuntia ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Jäännös otettiin 100 ml:an vettä, hapotettiin 50 ml:lla 6N kloorivetyhappoa ja uutettiin kolmasti eetterillä. Jäljelle jäänyt vesikerros haihtutettiin kuiviin. Jäännöstä keitettiin 300 ml:ssa metanolia ja

30 suodatettiin kuumana. Suodosta käsiteltiin 200 ml:n kanssa eetteriä ja jäähdytettiin. Saatu kiinteä aine koottiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 9,1 g toivottua tuotetta.

84271

Esimerkki 21

Dikloori (tetrahydro-4H-tiopyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina

---

5 Seosta, joka sisälsi 2,65 g tetrahydro-4H-tiopyraani-4,4-dimetanamiini-1,1-dioksidia ja 1,64 g natriumasetaatia 50 ml:ssa vettä, käsiteltiin 4,15 g:n kanssa kaliumtetraklooriplatinaattia. Reaktioseos suodatettiin mustasta punaiseen vaihtelevien peräkkäisten kide-erien poistamiseksi. Sen jälkeen kun saostumia ei enää muodostunut annettiin seoksen seistä yön yli. Kullanväriset kiteet koottiin, 10 jolloin saatiin 430 mg toivottua tuotetta.

Esimerkki 22

15  $[\bar{1},1\text{-syklobutaanidikarboksyylato}(2\text{-})-0^1,0^1\bar{7}]$  (tetrahydro-4H-tiopyraani-4,4-dimetanamiini-1,1-dioksidi-N,N')-platina

---

Seosta, joka sisälsi 916 mg dikloori (tetrahydro-4H-tiopyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platinaa ja 716 mg 1,1-syklobutaanidikarboksyylihapon dihopeasuolaa 75 ml:ssa vettä, hämmennettiin pimeässä yön yli, jonka jälkeen suodatettiin ja pestiin vedellä. Yhdistetyt suodos ja pesuvesi 20 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 820 mg toivottua tuotetta.

Esimerkki 23

25 1-metyyli-4,4-piperidiinidimetanamiinin trihydrokloridi

---

Seosta, joka sisälsi 31,2 g bis(kloorietyyli)metyyliamiinia, 13,2 g malonitriiliä, 55,28 g kaliumkarbonaattia ja 800 ml asetonitriiliä, kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen höyryhauteella 24 tuntia, jonka jälkeen suodatettiin kuumana. Suodos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin, samalla hiilellä käsitellen, 100 ml:sta etanolia, 30 jolloin saatiin 10,6 g 1-metyylipiperidiini-4,4-dikarbonitriiliä värittöminä kiteinä.

180 ml 1N boraanin tetrahydrofuraaniliuosta lisättiin nopeasti, joskin tipottain, liuokseen, joka sisälsi 35 8,95 g 1-metyylipiperidiini-4,4-dikarbonitriiliä 150 ml:ssa

84271

tetrahydrofuraania. Tätä seosta lämmitettiin, sen jälkeen jäädytettiin huoneen lämpötilaan jääkylvyssä ja sen jälkeen hämmennettiin 64 tuntia huoneen lämpötilassa. 100 ml etanolia lisättiin tipoittain, jonka jälkeen seosta hämmennettiin 4 tuntia ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Jäännös otettiin 100 ml:an vettä, hapotettiin 50 ml:lla 6N kloorivetyhappoa ja uutettiin kolmasti eetterillä. Jäljelle jäänyt vesikerros haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä keitettiin 300 ml:ssa metanolia ja suodatettiin kuumana. Suodosta käsiteltiin 200 ml:n kanssa eetteriä ja jäädytettiin. Muodostunut kiinteä aine koottiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 8,51 g toivottua tuotetta.

Esimerkki 24

15 Dikloori(1-metyylipiperidiinidimetanamiini-N,N')-platina

Seosta, joka sisältää 2,67 g 1-metyyli-4,4-piperidiinidimetanamiinin trihydrokloridia ja 2,46 g natriumasettaattia 50 ml:ssa vettä, käsitellään 4,15 g:n kanssa kaliumtetraklooriplatinaattia. Reaktioseos suodatetaan toistuvasti mustasta punaiseen vaihtelevien peräkkäisten kide-erien poistamiseksi. Sen jälkeen kun enempiä saostumia ei enää muodostu annetaan seoksen seistä yön yli. Kullannväriset kiteet kootaan, jolloin saadaan 510 mg toivottua tuotetta.

Esimerkki 25

1,1-syklobutaanidikarboksylato(2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>1</sup>7(1-metyylipiperidiinidimetanamiini-N,N')platina

30 Seosta, joka sisältää 850 mg dikloori(1-metyylipiperidiinidimetanamiini-N,N')platinaa ja 716 mg 1,1-syklobutaanidikarboksyylihapon dihopeasuolaa 75 ml:ssa vettä, hämmennettiin pimeässä yön yli, sen jälkeen suodatetaan ja pestään vedellä. Yhdistetyt suodos ja pesuvesi haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 780 mg toivottua tuotetta.

84271

Esimerkki 26l-asetyyli-4,4-piperidiinidimetanamiinin dihydrokloridi

5 Seosta, joka sisältää 36,8 g N,N-bis(kloorietyyli)-  
asetamidia, 13,2 g malononitriiliä, 55,28 g kaliumkarbo-  
naattia ja 800 ml asetonitriiliä, kuumennetaan palautus-  
jäähdyttäjää käyttäen höyryhauteella 24 tuntia ja sen  
jälkeen suodatetaan kuumana. Suodos haihdutetaan ja jäännös  
kiteytetään, samalla hiilellä käsitellen, 100 ml:sta etano-  
10 lia, jolloin saadaan 10,7 g l-asetyyli-4,4-piperidiini-  
4,4-dikarbonitriiliä värittöminä kiteinä.

180 ml 1N boraanin tetrahydrofuraaniliuosta lisätään  
nopeasti, mutta tipottain, liuokseen, joka sisältää 10,6 g  
l-asetyyli-4,4-piperidiini-4,4-dikarbonitriiliä 150 ml:ssa  
15 tetrahydrofuraania. Tätä seosta lämmitetään, sen jälkeen  
jäähdytetään huoneen lämpötilaan jääkylvyssä ja sen jälkeen  
hämmennetään 64 tuntia huoneen lämpötilassa. 100 ml etano-  
lia lisätään tipoittain, sen jälkeen seosta hämmennetään  
4 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännös ote-  
20 taan 100 ml:an vettä, hapotetaan 50 ml:lla 6N kloorivety-  
happoa ja uutetaan kolmasti eetterillä. Jäljelle jäänyt  
vesikerros haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä keitetään  
300 ml:n kanssa metanolia ja suodatetaan kuumana. Suodosta  
käsitellään 200 ml:n kanssa eetteriä ja jäähdytetään.  
25 Muodostunut kiinteä aine kootaan, pestään eetterillä ja  
kuivataan, jolloin saadaan 9,1 g toivottua tuotetta.

Esimerkki 27Dikloori(l-asetyyli-4,4-piperidiinidimetanamiini-N,N')platina

30 Seosta, joka sisältää 2,58 g l-asetyyli-4,4-piperi-  
diinidimetanamiinin dihydrokloridia ja 1,64 g natriumase-  
taattia 50 ml:ssa vettä, käsitellään 4,15 g:n kanssa kalium-  
tetraklooriplatinaattia. Reaktioseos suodatetaan toistu-  
vasti mustasta punaiseen vaihtelevien peräkkäisten kide-  
erien poistamiseksi. Sen jälkeen kun enempää saostumia ei  
35

enää muodostu, annetaan seoksen seistä yön yli. Kullannväriset kiteet kootaan, jolloin saadaan 420 mg toivottua tuotetta.

Esimerkki 28

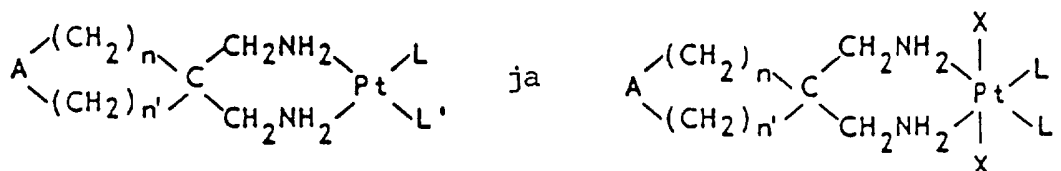
5 1,1-syklobutaanidikarboksylato(2-)-0<sup>1</sup>,0<sup>1</sup>7(1-asetyyli-4,4-piperidiinidimetanamiini-N,N')platina

10 Seosta, joka sisältää 906 mg dikloori(1-asetyyli-4,4-piperidiinidimetanamiini-N,N')platinaa ja 716 mg 1,1-syklobutaanidikarboksyylihapon dihopeasuolaa 75 ml:ssa vettä, hämmennetään pimeässä yön yli, sen jälkeen suodatetaan ja pestään vedellä. Yhdistetyt suodos ja pesuvesi haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 750 mg toivottua tuotetta.

## Patenttivaatimukset

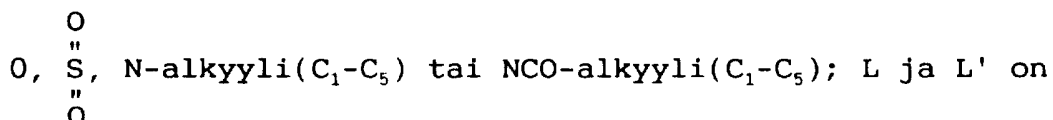
1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava

5



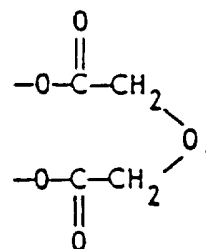
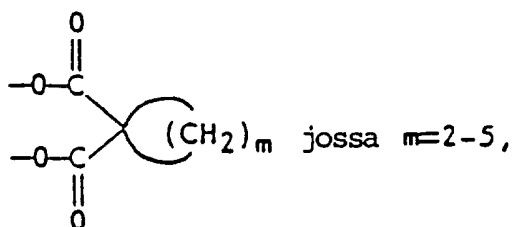
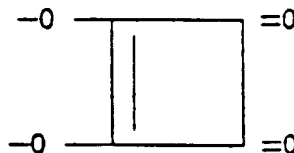
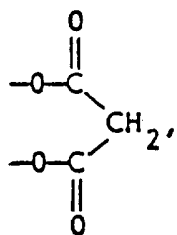
10

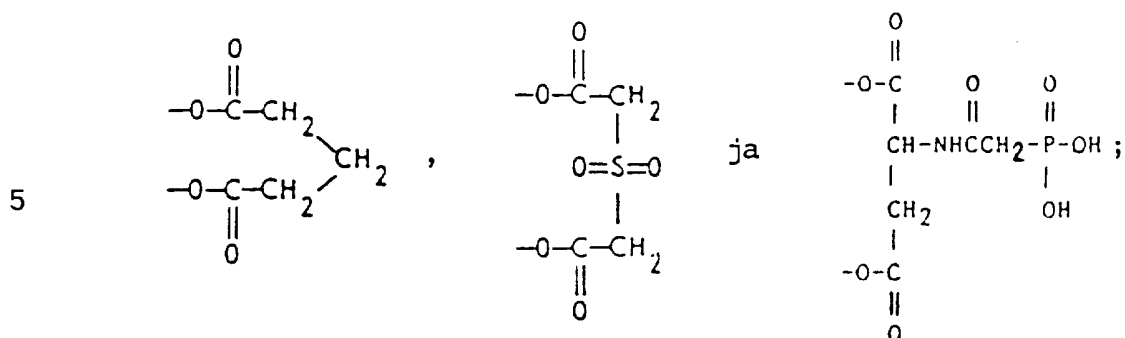
joissa n ja n' ovat kokonaislukuja 1 - 3; A on



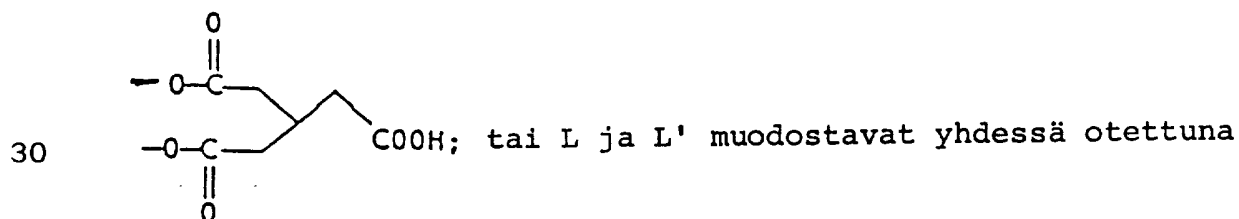
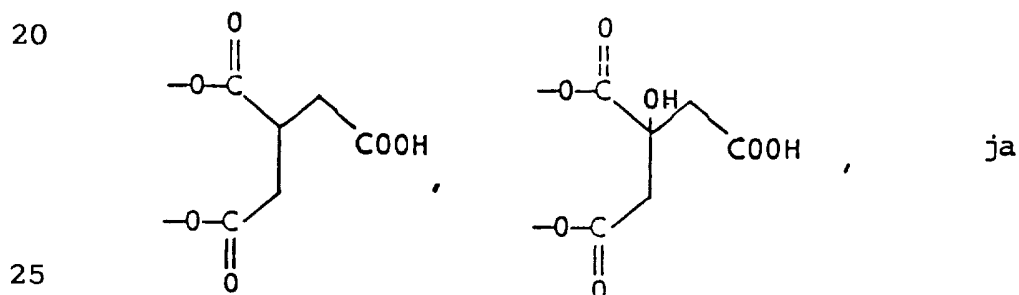
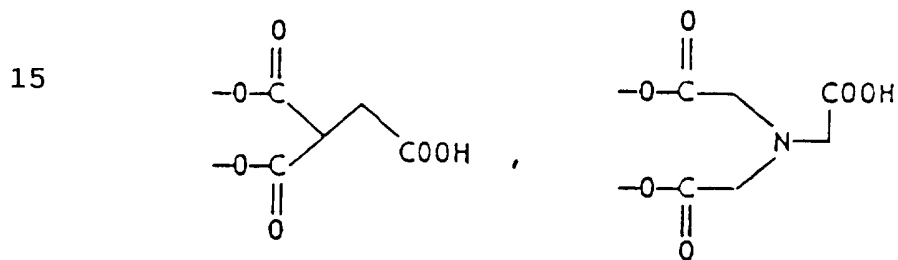
15

valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogenidi, nitraatti, sulfaatti ja 1-emäksinen karboksylaatti, kuten asetaatti, hydroksiasetaatti ja propionaatti; tai L ja L' voivat yhdessä otettuna olla 2-emäksinen karboksylaatti valittuna ryhmästä, johon kuuluvat





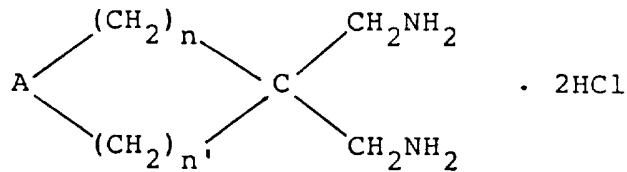
10 tai L ja L' voivat yhdessä otettuna olla 3-emäksinen karboksylaatti valittuna ryhmästä, johon kuuluvat



35 askorbiinihapon ja X on valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni ja hydroksi, t u n n e t t u siitä, että

a) reagoitetaan yhdiste, jolla on kaava (3')

5

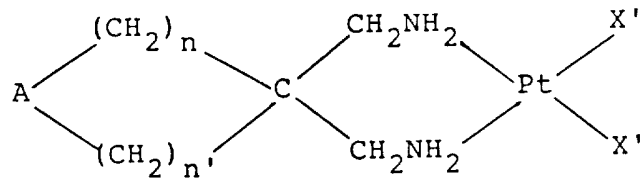


(3')

10

natriumasetaatin ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava  $\text{k}_2\text{PtX}'_4$ , jossa X' on halogeeni, vedessä tuotteen saamiseksi, jolla on kaava (4')

15

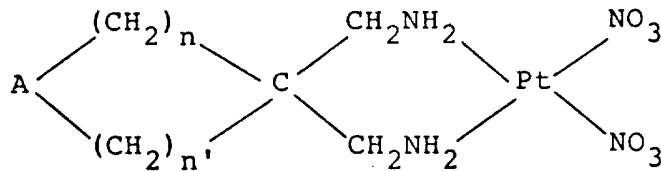


(4')

20

ja haluttaessa reagoitetaan kaavan (4') mukainen tuote hopeanitraatin kanssa vedessä nitraattijohdannaisen saamiseksi, jolla on kaava (5')

25



(5')

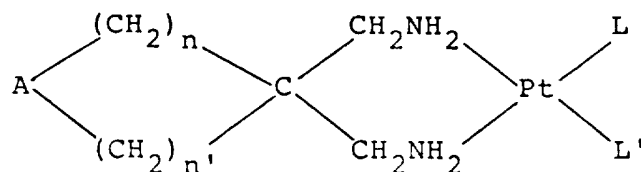
joka haluttaessa reagoitetaan 2-emäksisen orgaanisen happon kanssa, jolla on kaava

$\text{HL-L'H}$

30

samalla kun läsnä on kaksi ekvivalenttia natriumhydroksidia tuotteen saamiseksi, jolla on kaava (6')

35

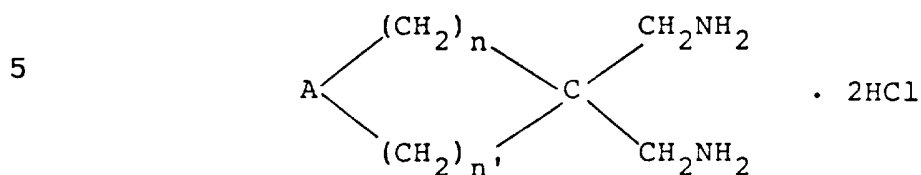


(6')



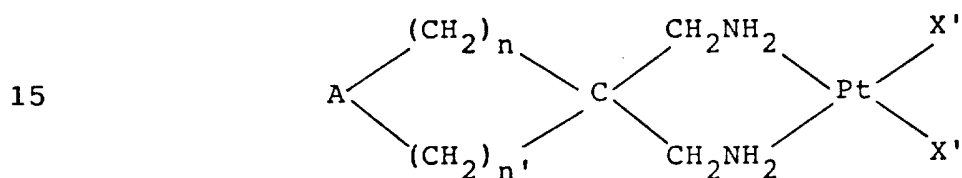
jossa A, n, n', L ja L' ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai

b) reagoitetaan yhdiste, jolla on kaava (10')



(10')

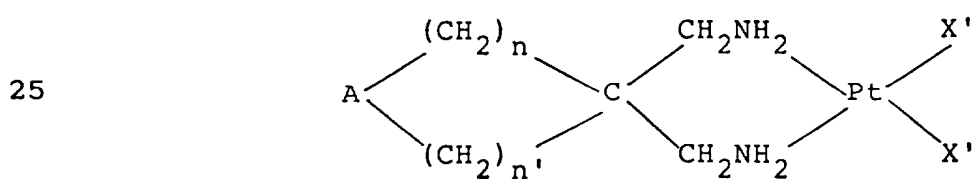
10 natriumasetatin ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava  $\text{K}_2\text{PtX}'_4$ , jossa X' on halogeeni, vedessä tuotteen saamiseksi, jolla on kaava (11')



(11')

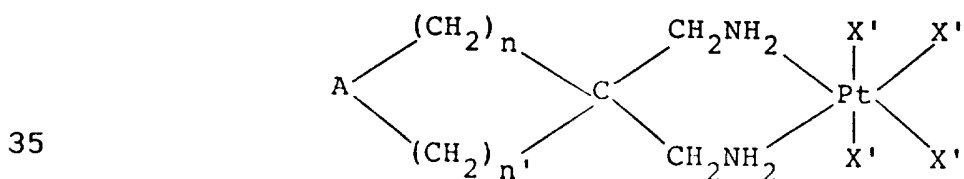
20 jossa A, n, n' ja X' ovat samoja kuin edellä määritelty, tai

c) käsitellään yhdistettä, jolla on kaava (12')



(12')

30 halogeenikaasun kanssa yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava (13')

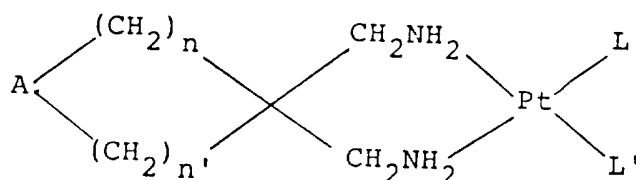


(13')

jossa A, n, n' ja X' ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai

d) käsitellään yhdistettä, jolla on kaava (14)

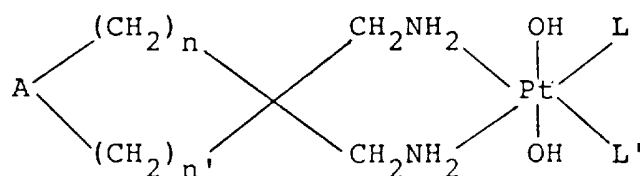
5



(14)

10

vetyperoksidin kanssa yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava (15)



15

(15)

jossa A, n, n', L ja L' ovat samoja kuin edellä on määritelty.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

20

t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste on dikloori(tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

25

t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste on [1,1-syklobutaanidikarboksylato(2-)-O<sup>1</sup>,O<sup>1</sup>](tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

30

t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste on [[2,2'-oksibis[asetato]](2-)-O<sup>1</sup>, O<sup>1</sup>](tetrahydro-4H-pyraani-4,4,-dimetanamiini-N,N')platina.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste on [propanidiaoato(2-)-O<sup>1</sup>, O<sup>3</sup>](tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina.

35

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste on [3,4-dihydroksi-3-syklobuteeni-1,2-dionato(2-)-0<sup>3</sup>, 0<sup>4</sup>]-tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')platina.

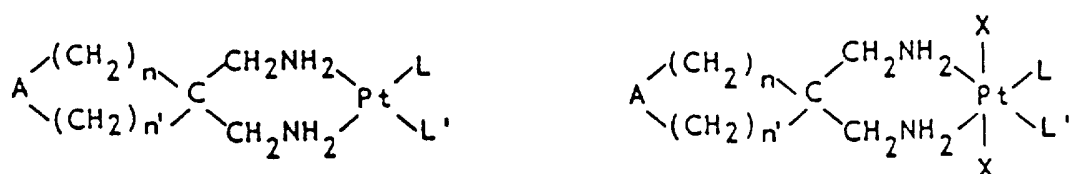
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
5 t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste on tetrahydro-4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')tetrakloori-  
platina.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste on  
10 [1,1-syklobutaanidikarboksylato(2-)-0<sup>1</sup>, 0<sup>1</sup>](tetrahydro-  
4H-pyraani-4,4-dimetanamiini-N,N')dihydroksiplatina.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiva föreningar med formeln

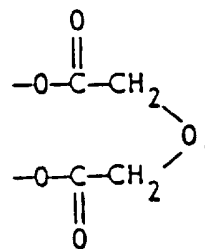
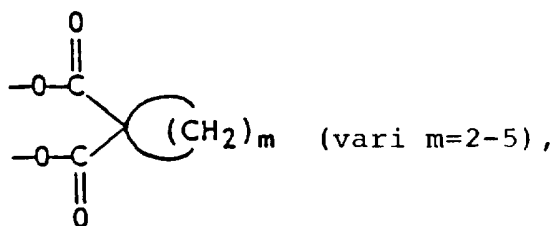
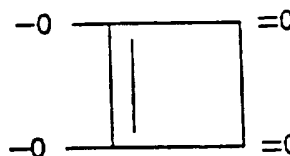
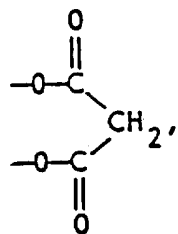
5

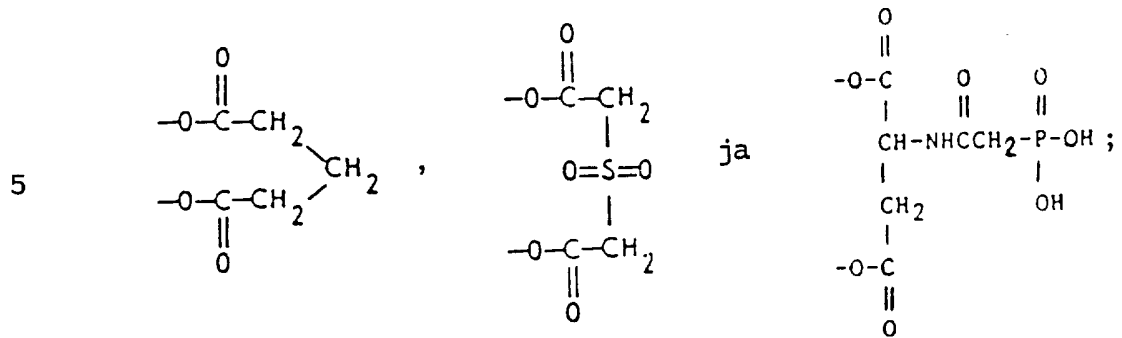


10

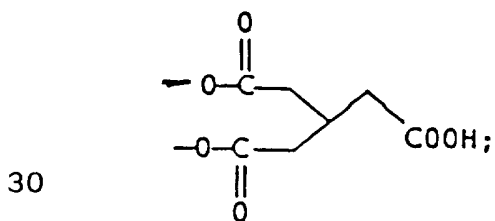
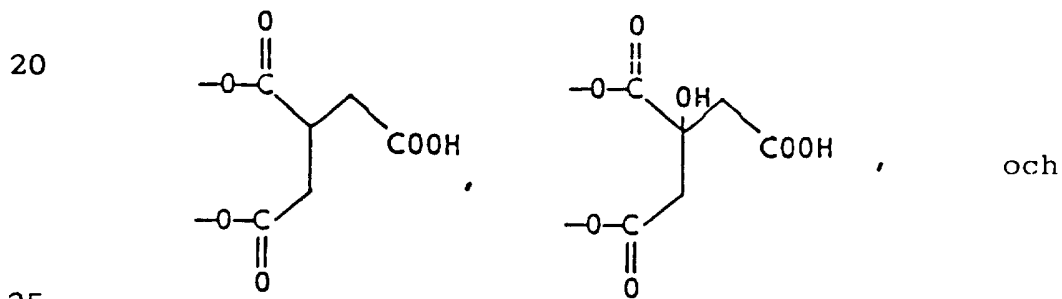
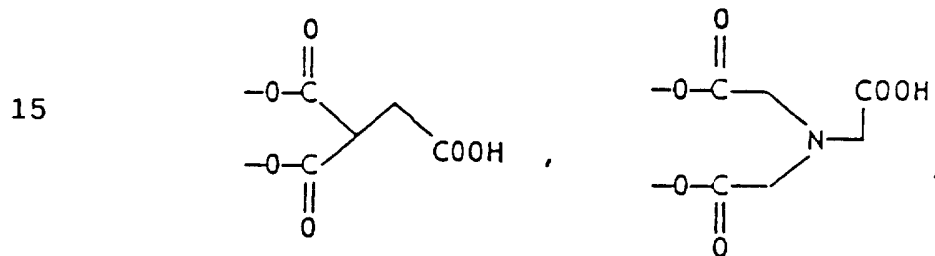
i vilka n och n' är hela tal 1 - 3; A är O,  $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{S}$ ,  $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{O}$

15 N-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) eller NCO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); L och L' har valts ur en grupp omfattande halogenid, nitrat, sulfat och 1-basiskt karboxylat såsom acetat, hydroxiacetat och propionat; eller L och L' kan tillsammans utgöra ett 2-basiskt karboxylat



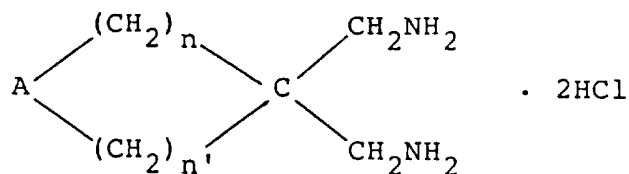


10 eller L och L' kan tillsammans utgöra ett 3-basiskt karboxylat



35 eller L och L' kan tillsammans utgöra askorbinsyra och X valts ur en grupp omfattande halogen och hydroxi, kännetecknats därav, att

a) en förening med formeln (3')

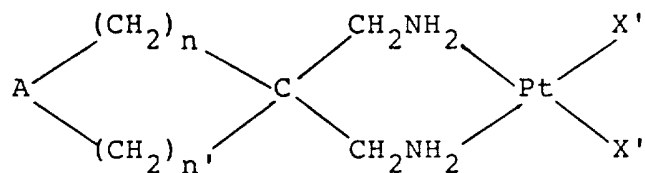


5

(3')

bringas att reagera med natriumacetat och en förening med formeln  $\text{K}_2\text{PtX}'_4$ , vari  $\text{X}'$  är halogen, i vatten för bildande av en produkt med formeln (4')

10

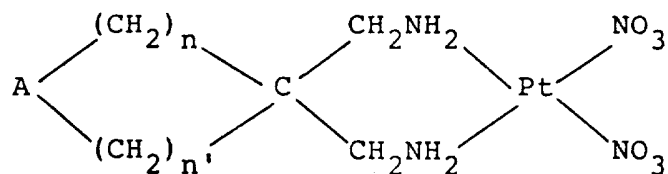


15

(4')

och, om så önskas, bringas produkten med formeln (4') att reagera med silvernitrat i vatten för bildande av ett nitratderivat med formeln (5')

20



25

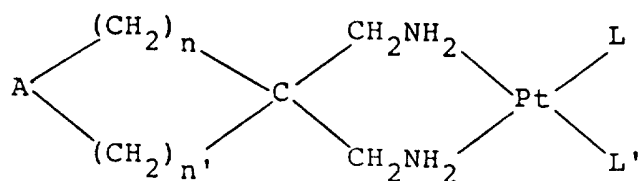
(5')

som, om så önskas, bringas att reagera med en 2-basisk organisk syra med formeln

$\text{HL-L}'\text{H}$

30

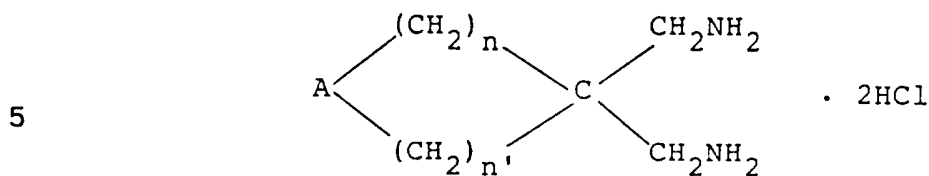
i närvaro av två ekvivalenter natriumhydroxid för bildande av en produkt med formeln (6')



35

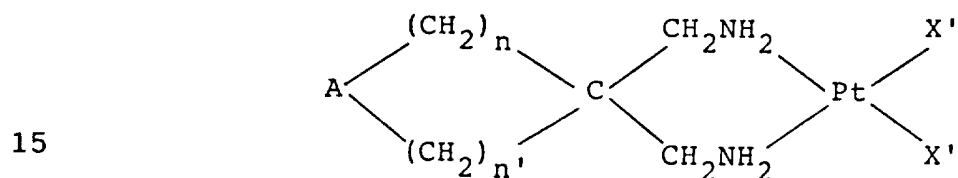
(6')

i vilken A, n, n', L och L' betyder samma som ovan, eller  
b) en förening med formeln (10')



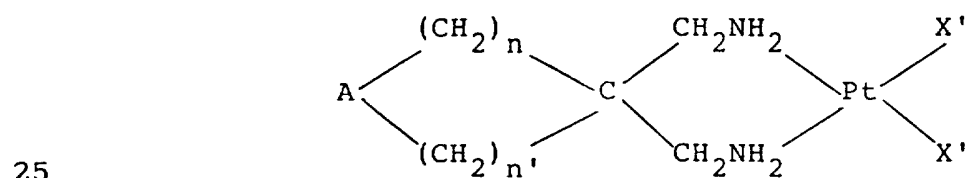
(10')

bringas att reagera med natriumacetat och en förening med  
10 formeln  $\text{K}_2\text{PtX}'_4$ , vari X' är halogen, i vatten för bildande av en produkt med formeln (11')



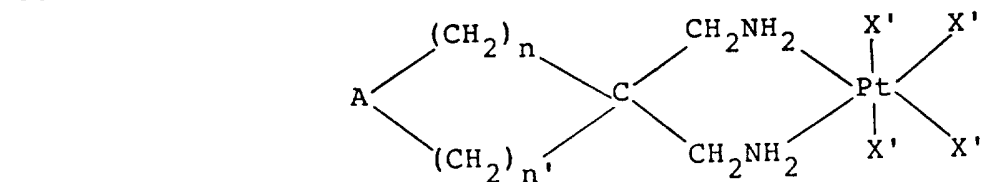
(11')

i vilken A, n, n' och X' anger samma som ovan, eller  
20 c) en förening med formeln (12')



(12')

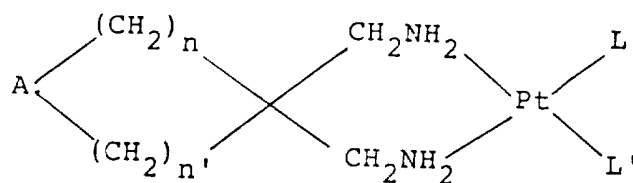
behandlas med halogengas för bildande av en förening med  
30 formeln (13')



(13')

i vilken A, n, n' och X' anger samma som ovan, eller  
d) en förening med formeln (14)

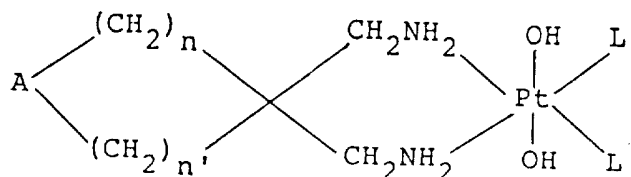
5



(14)

10 behandlas med väteperoxid för bildande av en förening med  
formeln (15)

15



(15)

i vilken A, n, n', L och L' anger samma som ovan.

20

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att föreningen som framställs är  
diklor(tetrahydro-4H-pyran-4,4-dimetanamin-N,N')-platina.

25

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att föreningen som framställs är  
[1,1-cyklobutandikarboxylato(2-)-O<sup>1</sup>, O<sup>1</sup>](tetrahydro-4H-  
pyran-4,4-dimetanamin-N,N')platina.

30

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att föreningen som framställs är  
[[2,2'-oxibis[acetato]](2-)-O<sup>1</sup>, O<sup>1</sup>](tetrahydro-4H-pyran-  
4,4-dimetanamin-N,N')platina.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att [propandionato (2-)-O<sup>1</sup>, O<sup>3</sup>](tetra-  
hydro-4H-pyran-4,4-dimetanamin-N,N')platina.

35

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att föreningen som framställs är



[3,4-dihydroxi-3-cyklobuten-1,2-dionato(2-)-O<sup>3</sup>,O<sup>4</sup>]tetrahydro-4H-pyran-4,4-dimetanamin-N,N')platina.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att föreningen som framställs är  
5 tetrahydro-4H-pyran-4,4-dimetanamin-N,N')tetraklorplati-  
na.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att föreningen som framställs är  
[1,1-cyklobutandikarboxylato(2-)-O<sup>1</sup>,O<sup>1</sup>](tetrahydro-4H-py-  
10 ran-4,4-dimetanamin-N,N')dihydroxiplatina.