

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑯ Gesuchsnummer: 1284/82

⑬ Inhaber:
Nederlandse Centrale Organisatie voor
Toegepast- Natuurwetenschappelijk Onderzoek,
Den Haag (NL)

⑯ Anmeldungsdatum: 02.03.1982

⑭ Erfinder:
Verbeek, François, Harmelen (NL)
Bulten, Eric Jan, Blaricum (NL)
Berg, Jan, Nieuwegein (NL)

⑯ Priorität(en): 03.03.1981 NL 8101026

⑮ Vertreter:
Dr. A. R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

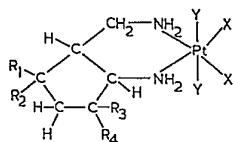
⑯ Patent erteilt: 28.06.1985

⑯ Patentschrift
veröffentlicht: 28.06.1985

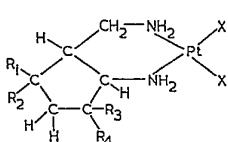
⑯ Platin-Diamin-Komplexe, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel für die Behandlung von Krebs.

⑯ Diamin-Komplexe entsprechen den allgemeinen Formeln

Ein Verfahren zur Herstellung dieser Platin-Komplexe ist ebenfalls beschrieben.



1.

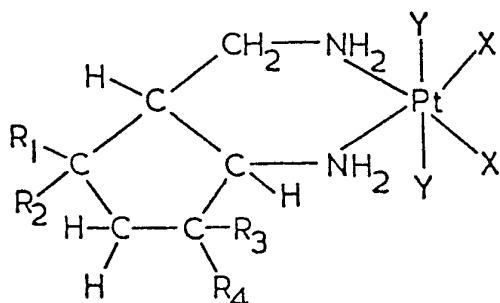
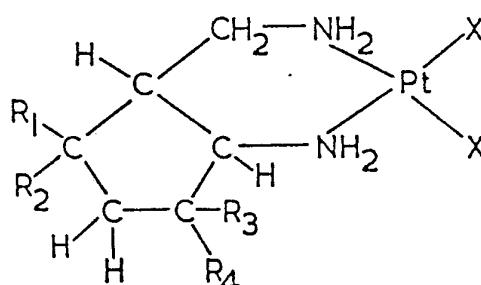


2.

worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, wobei R₁ und R₂ zusammen eine substituierte oder nichtsubstituierte Cycloalkylgruppe bilden können, R₃ und R₄ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe sind, während X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, einen Sulfatrest oder einen Acyloxyrest darstellt und Y unabhängig von X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Hydroxylgruppe, eine Nitratgruppe oder ein Acyloxyrest ist. Diese Komplexe besitzen eine Antitumoraktivität und weisen keine oder nur eine geringe Nierentoxizität auf und sind daher von Interesse als Arzneimittel.

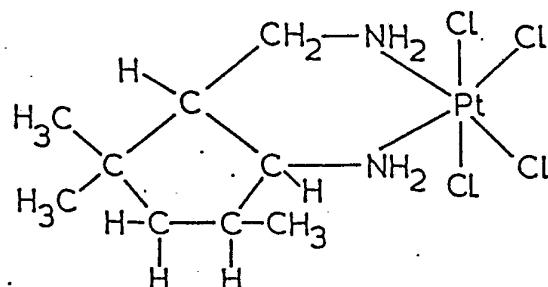
PATENTANSPRÜCHE

1. Platin-Diamin-Komplexe, gekennzeichnet durch die folgenden Formeln 1 und 2

1.2.

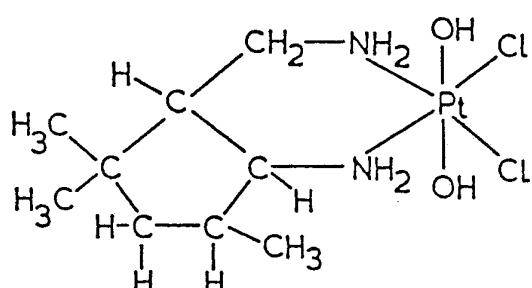
worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, wobei R₁ und R₂ zusammen eine substituierte oder nichtsubstituierte Cycloalkylgruppe sein können, R₃ und R₄ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe sind, während X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, einen Sulfatrest oder einen Acyloxyrest darstellt und Y unabhängig von X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Hydroxylgruppe, eine Nitratgruppe oder ein Acyloxyrest ist.

2. Platin-Diamin-Komplex als Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er der Formel 3

3.

entspricht.

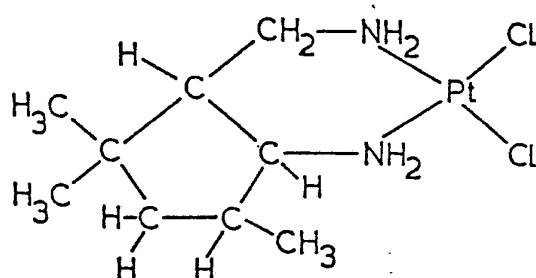
3. Platin-Diamin-Komplex als Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er der Formel 4

4.

entspricht.

4. Platin-Diamin-Komplex als Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er der Formel 5

25

5.

entspricht.

40 5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs unter Verwendung eines Platin-Diamin-Komplexes als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass als Platin-Diamin-Komplex als Wirkstoff eine Verbindung der Formel 1 oder 2, worin R₁, R₂, R₃, R₄, X und Y 45 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, in eine für eine Verabreichung geeignete Form überführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Platin-Diamin-Komplex die Verbindung der Formel 3 gemäss Anspruch 2 verwendet wird.

50 7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Platin-Diamin-Komplex die Verbindung der Formel 4 gemäss Anspruch 3 verwendet wird.

8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Platin-Diamin-Komplex die Verbindung der Formel 55 5 gemäss Anspruch 4 verwendet wird.

9. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass es nach dem Verfahren gemäss den Ansprüchen 5 bis 8 hergestellt worden ist.

60 10. Verfahren zur Herstellung von Platin-Diamin-Komplexen gemäss Formel 2 im Anspruch 1 mit der Massgabe, dass X ein Chloratom darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Amino-2-aminomethyl-3,3-(R₁,R₂)-5-(R₄)-cyclopantan · 2HCl mit K₂PtCl₄ und NaOH umsetzt.

65 11. Verfahren nach Anspruch 10 zur Herstellung von einem Platin-Diamin-Komplex gemäss Formel 5 im Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopantan · 2HCl mit K₂PtCl₄ und NaOH umsetzt.

12. Verfahren zur Herstellung von Platin-Diamin-Komplexen gemäss Formel 1 im Anspruch 1 mit der Massgabe, dass X und Y je ein Chloratom darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Amino-2-aminomethyl-3,3-(R₁,R₂)-5-(R₄)-cyclopentan · 2HCl mit K₂PtCl₄ und NaOH umsetzt und danach den so erhaltenen Platin-Diamin-Komplex gemäss Formel 2 im Anspruch 1 mit der Massgabe, dass X ein Chloratom darstellt, mit Chlorgas umsetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 12 zur Herstellung von einem Platin-Diamin-Komplex gemäss Formel 3 im Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopentan · 2HCl mit K₂PtCl₄ und NaOH umsetzt und danach den so erhaltenen Platin-Diamin-Komplex gemäss Formel 5 im Anspruch 4 mit Chlorgas umsetzt.

14. Verfahren zur Herstellung von Platin-Diamin-Komplexen gemäss Formel 1 im Anspruch 1 mit der Massgabe, dass X ein Chloratom und Y eine Hydroxylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man Cis-dichlor-1-amino-2-aminomethyl-3,3-(R₁,R₂)-5-(R₄)-cyclopentan · 2HCl mit Wasserstoffperoxid umsetzt.

15. Verfahren nach Anspruch 14 zur Herstellung von Platin-Diamin-Komplexen gemäss Formel 4 im Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Cis-dichlor-1-amino-2-aminomethyl-3,3-(R₁,R₂)-5-(R₄)-cyclopentan · 2HCl mit Wasserstoffperoxid umsetzt.

Die Erfindung betrifft neue Platin-Diamin-Komplexe, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels unter Einsatz eines derartigen Platin-Diamin-Komplexes für die Behandlung von Krebsen, wie bösartigen Schwellungen und bösartigen Tumoren, sowie ein Arzneimittel, das durch Einsatz dieses Verfahrens erhalten worden ist.

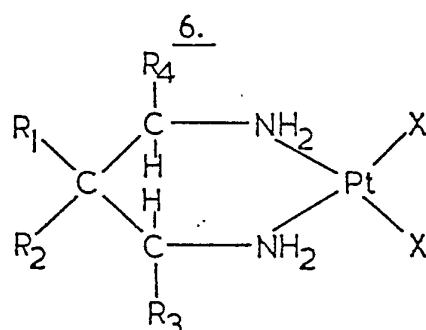
Aus der Literatur ist es bekannt, dass Platin-Diamin-Komplexe für die Behandlung von Krebs geeignet sind. In diesem Zusammenhang ist beispielsweise auf den Artikel von B. Rosenberg und L. van Camp in «Cancer Research», 30 (1970) 1799 bis 1802 sowie auf den Artikel von A. P. Zipp und S. G. Zipp in «J. Chem. Ed.», 54, (12) (1977), Seite 739, zu verweisen, in denen die Verwendung von cis-Platin-Diamin-Chlorid für die Behandlung von Krebs beschrieben wird. Es wird angegeben, dass diese Platinverbindungen ein breites Spektrum als Antitumormittel besitzen, wobei jedoch auch erwähnt wird, dass sie erhebliche Nachteile aufweisen, insbesondere eine Toxizität gegenüber Nieren. Als Methode, der Nierentoxizität entgegenzuwirken, wird eine Kombination des cis-Platin-Diamin-Chlorids mit einer anderen Substanz oder die Verwendung erheblicher Mengen einer Flüssigkeit oder die Anwendung anderer Methoden, um ein ausreichendes Durchspülen der Nieren zu bewirken, vorgeschlagen.

Weitere Platin-Diamin-Komplexe werden in «J. Clinical Hematol. Oncol.», 7 (1) (1977), Seiten 114 bis 134, in «Wadley Medical Bulletin», Bd. 7, Nr. 1, Seiten 114 bis 134, in «Chem. and Eng. News», 6. Juni 1977, Seiten 29 bis 30, so-

wie in einem Artikel in «Cancer Chemotherapy Reports», Teil 1, Bd. 59, Nr. 3 (Mai/Juni 1975, Seiten 629 bis 641), beschrieben. Aus diesen Literaturstellen geht hervor, dass die Komplexe eine Toxizität gegenüber Nieren ausüben.

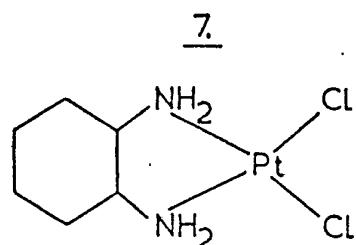
5 Weitere Literatur, die bezüglich der Platin-Diamin-Komplexe von Bedeutung ist, ist die Arbeit von M. L. Tobe und A. R. Kohkhar, in «J. Clinical Hematol. Oncol.», 7 (1) (1977), die NL-A 7 810 431, 7 903 050 und 7 903 048 sowie die Arbeit in «J. Clinical Hematol. Oncol.», 7, (1) (1977), 10 Seiten 231 bis 241.

In der NL-A 7 904 740 werden Platin-Diamin-Komplexe beschrieben, die für die Behandlung von Krebs gut geeignet sind und nur eine geringe oder überhaupt keine Nierentoxizität zeigen. Diese Erscheinung wird auf die sogenannten 15 zweizähnigen Ligandenkomplexe von zweiwertigem Platin der folgenden Formel 6



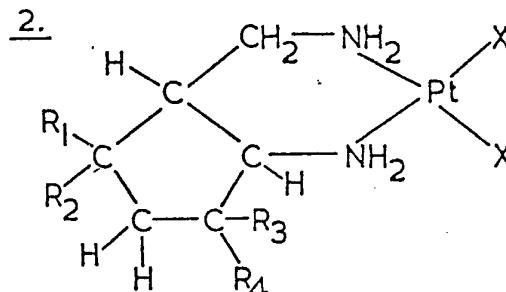
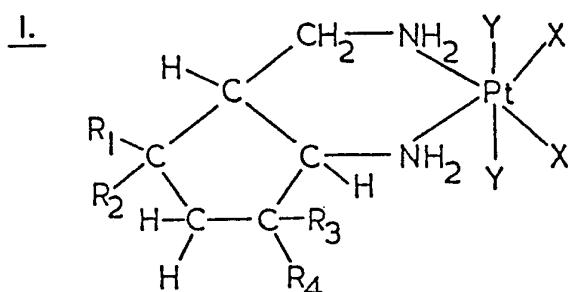
20 zurückgeführt, wobei der zweizähnige Ligand ein substituiertes oder nichtsubstituiertes Propandiamin ist. Diese Verbindungen zeigen nur eine geringe oder überhaupt keine Nierentoxizität infolge der Natur der Substituenten R₁, R₂, R₃ und R₄. Ferner beschreibt die NL-A 8 000 032 derartige 25 Komplexe, die gut für die Behandlung von Krebs geeignet sind und keine Nierentoxizität besitzen.

Aus den NL-A 7 304 880, 7 304 881, 7 304 882 und 7 703 752 ist eine grosse Anzahl von Platin-Diamin-Komplexen bekannt, unter anderem die Verbindung der folgenden 40 Formel 7



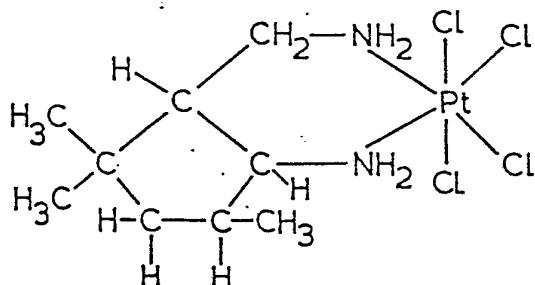
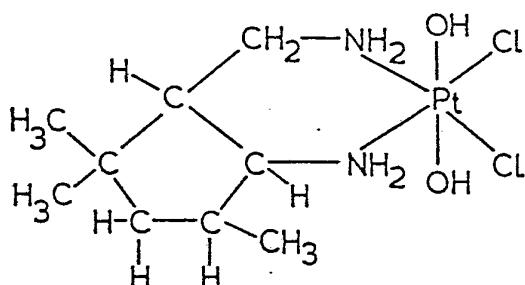
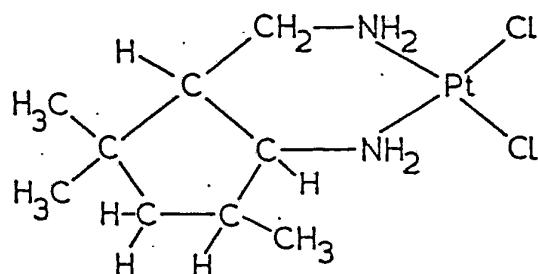
45 In allen Verbindungen mit einem Ring sind die Stickstoffatome direkt mit dem Ring verknüpft. Die aus den zuerst genannten drei NL-A bekannten Verbindungen wurden mit cis-Platin-Diamindichlorid verglichen und scheinen aktiver zu sein. Über die Nierentoxizität ist in keiner dieser 50 NL-A ein Hinweis enthalten.

Die Erfindung betrifft neue Platin-Diamin-Komplexe der Formeln 1 und 2



worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, wobei R₁ und R₂ zusammen eine substituierte oder nichtsubstituierte Cycloalkylgruppe sein können, R₃ und R₄ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, während X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Hydroxylgruppe, eine Nitratgruppe oder ein Acyloxyrest ist.

Erfindungsgemäß bevorzugte Verbindungen entsprechen den folgenden Formeln 3, 4 und 5

3.4.5.

Die Verbindungen besitzen eine hohe Antitumoraktivität gegenüber einer grossen Anzahl verschiedener Krebstypen, wie L 1210-Lymphenleukämie.

Bezüglich der angewendeten Testmethoden ist auf «Instruction 14, Screening Data Summary Interpretation and Outline of Current Screen, Drug Evaluation Branch National Cancer Institute», Bethesda, Maryland 20014, 1977, zu verweisen. T/C ist die Überlebenszeit für behandelte (T) gegenüber nichtbehandelten (C) Mäusen. Bei einem Wert T/C > 125 spricht man von einer signifikanten Antitumoraktivität.

So ist beispielsweise die Aktivität der Verbindungen der Formel 5 gegenüber L 1210-Lymphenleukämie (T/C = 214 bei einer Dosis von 120 mg/kg, ip) grösser als diejenige von cis-Platin-Diamindichlorid (cis-PDD), das in der Praxis für die Behandlung von Krebs verwendet wird (T/C = 157 bis 186 bei einer Dosis von 4 bis 10 mg/kg, ip). Unter anderem wurde auch eine Aktivität gegenüber B₁₆-Schwarzkarzinomen (T/C = 155 bei einer Dosis von 4 mg/kg, ip) sowie gegenüber Lewis-Lungenkarzinomen beobachtet.

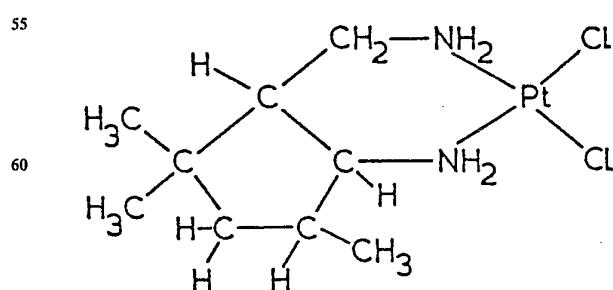
Im Gegensatz zu dem vorstehend erwähnten cis-PDD zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen keine nachteilige Wirkung bezüglich der Aktivität der Nieren (Nierentoxizität). Diese Tatsache lässt sich durch Ermitteln des Harnstoff-Stickstoffgehaltes im Blut, der sogenannten BUN-Zahl (Prozentsatz Blutharnstoff-Stickstoff) belegen. So wird beispielsweise bei einer ip-Verabreichung der Verbindung der Formel 5 an Mäuse keine Zunahme der BUN-

Zahl bei Dosen von 102, 136 und 181 mg/kg beobachtet.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen geht aus den folgenden Beispielen hervor. Die Verbindungen werden nach den Methoden von G. L. Johnson «Inorg. Synth.», VIII, 242 bis 244 und Basolo et al. «J. Am. Chem. Soc.», 72 (1950), 2433, hergestellt.

Beispiel 1

cis-Dichlor-1-amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopentanplatin(II) der Formel 5

5.

2,2 g 1-Amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopentan · 2HCl und 4,15 g K₂PtCl₄ werden in 40 ml Wasser aufgelöst. Die Mischung wird auf 95 bis 100 °C erhitzt und eine

Lösung von 1 g NaOH in 20 ml Wasser tropfenweise so schnell zugesetzt, dass ein pH < 6 aufrechterhalten wird. Der ausgefällte Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird in 250 bis 300 ml flüssigem NH₃ aufgenommen und filtriert. Nach dem Abdampfen des NH₃ wird das Produkt mit 2n HCl und Wasser gewaschen und anschliessend getrocknet.

Ausbeute: 3,4 g (85%)

Schmelzpunkt: 260 °C

Analyse (Gew.-%)

berechnet: C 25,60 H 4,77 N 6,63 Cl 16,79

gefunden: C 25,60 H 4,80 N 6,70 Cl 16,80

¹H-NMR-Spektrum in DMSO-d₆ (Variante T-60) bezüglich

TMS:

CH₃ 0,93 ppm

CH₂ 1,2 bis 2,4 ppm

NH₂ 4,90 ppm (breit) (3,97–6,13)

IR-Spektrum in CsJ

cm⁻¹ cm⁻¹

3420 (w) 1460 (s)

3250 (m) 1370 (s)

3200 (m) 1200 (s)

3130 (m) 1100 (m)

2960 (m) 990 (w)

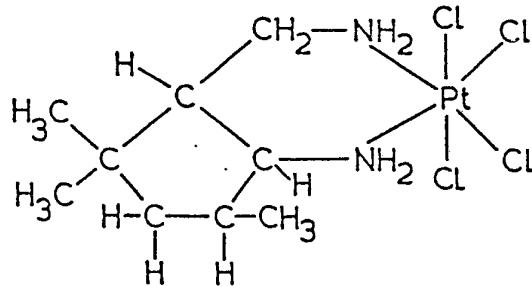
2779 (m) 750 (w)

1570 (s) 320 (s) (Pt-Cl)

Beispiel 2

cis-Tetrachlor-1-amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopentanplatin(IV) der Formel 3

3.



2 g cis-Dichlor-1-amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopentanplatin(IV) werden in 20 ml destilliertem Wasser suspendiert. Anschliessend wird auf 70 °C erhitzt, worauf unter Röhren während 1 Stunde Chlorgas eingeführt wird.

5

Der Überschuss an Chlorgas wird durch Durchleiten von Luft durch die Reaktionsmischung (Temperatur 70 °C) entfernt.

Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und die feste

Substanz filtriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

Gewicht der gelben festen Substanz: 1,8 g (77%)

Analyse: (Gew.-%)

berechnet: C 21,92 H 4,09 N 5,68

gefunden: C 22,50 H 4,00 N 5,70

¹H-NMR-Spektrum in DMSO-d₆ (Variante T-60) bezüglich TMS:

CH₃ 1,0 ppm

CH₂ 1,23 bis 2,33 ppm

NH₂ 5,82 bis 8,05 ppm (max. 6,98 ppm)

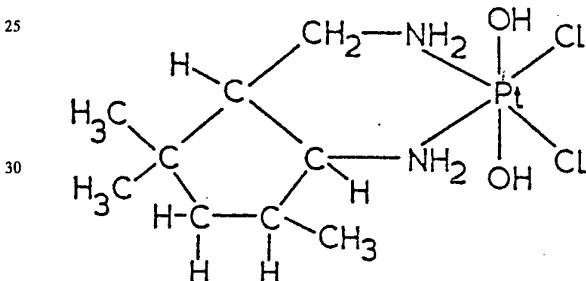
IR-Spektrum (CsJ-Pille): Pt-Cl 340 cm⁻¹

Beispiel 3

cis-Dichlor-trans-dihydroxy-1-amino-2-aminomethyl-

3,3,5-trimethylcyclopentanplatin(IV) der Formel 4

4.



35

2 g cis-Dichlor-1-amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopentanplatin(IV) werden in 5 ml destilliertem Wasser suspendiert. Zu dieser Suspension werden 20 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung (\pm 9-facher Überschuss) zugesetzt. Die Mischung wird während 0,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und anschliessend 1 Stunde bei 70 bis 90 °C. Die Suspension wird abgekühlt und die feste Substanz filtriert, mit Wasser gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet.

45 Gewicht der hellgelben festen Substanz: 0,85 g (39%)

Analyse: (Gew.-%)

berechnet: C 23,69 H 4,86 N 6,14

gefunden: C 23,80 H 4,70 N 5,90

IR-Spektrum (CsJ-Pille): Pt-Cl 320 cm⁻¹

Pt-O 560 cm⁻¹

50

55

60

65