

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3997232号
(P3997232)

(45) 発行日 平成19年10月24日(2007.10.24)

(24) 登録日 平成19年8月10日(2007.8.10)

(51) Int. Cl.

C O 7 F 15/00

(2006.01)

F I

C O 7 F 15/00

F

請求項の数 11 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2005-31078 (P2005-31078)
 (22) 出願日 平成17年2月7日(2005.2.7)
 (65) 公開番号 特開2005-220138 (P2005-220138A)
 (43) 公開日 平成17年8月18日(2005.8.18)
 審査請求日 平成17年4月6日(2005.4.6)
 (31) 優先権主張番号 102004005906.3
 (32) 優先日 平成16年2月5日(2004.2.5)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 390023560
 ヴェー ツェー ヘレーウス ゲゼルシャ
 フト ミット ベシュレンクテル ハフツ
 ング
 W. C. Heraeus GmbH
 ドイツ連邦共和国 ハナウ ヘレーウスシ
 ュトラーセ 12-14
 Heraeusstrasse 12-1
 4, D-63450 Hanau, G
 ermany
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100094798
 弁理士 山崎 利臣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 2-ジアミノシクロヘキサン-白金(I I)-錯体の製造方法

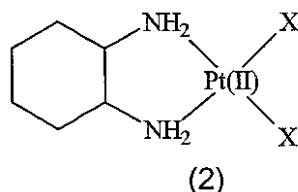
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の工程：

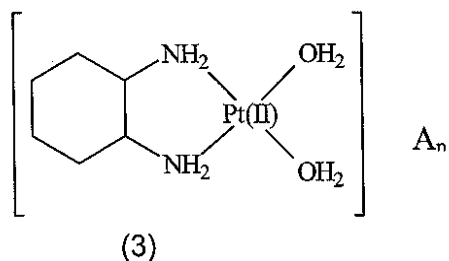
B K_2PtX_4 と 1, 2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)との反応により次の式
 の化合物にする工程、

【化 1】



C (2) と銀塩 Ag_nA との反応により次の式の化合物にし、

【化 2】

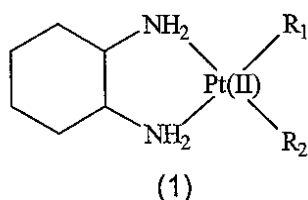


かつ、生じた A g X 沈殿物を除去する工程、

10

D (3) とジカルボン酸アンモニウムとの反応により次の式の化合物にする工程、

【化 3】



F 生成物 (1) を単離する工程を有し、

その際、 R_1 及び R_2 は一緒になってジカルボキシラト基を形成し、X は I を表し、A は 20
 鉍酸の 1 ~ 2 価のアニオンを表し、n は 1 又は 2 を表す、ジアミノシクロヘキサン - 白金
 (II) - ジカルボキシラートの製造方法において、工程 C において銀塩を不足量で使用
 することとを特徴とする、ジアミノシクロヘキサン - 白金 (II) - ジカルボキシラートの
 製造方法。

【請求項 2】

オキサリプラチンの製造のために、次の工程：

A K_2PtCl_4 を KI と反応させて K_2PtI_4 にする工程を有する、請求項 1 記載の 方法。

【請求項 3】

工程 C において、沈殿物の除去の前に、この混合物を 1 ~ 10 に冷却することを特徴 30
 とする、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

工程 D においてシュウ酸アンモニウムを使用することを特徴とする、請求項 1 から 3 ま でのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

工程 D の後で得られた溶液を、

E 活性炭で連続して 2 回精製しかつ濾過することを特徴とする、請求項 1 から 4 ま でのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6】

工程 D 又は E の後に得られた溶液を、生成物 1 g 当たり 10 ml より少なくなるまで濃 40
 縮することを特徴とする、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

制限されたバクテリア含有量を有する、精製された、エンドトキシンの少ない水 (欧州 薬局方、第 4 版 (EP 4) もしくは米国薬局方、第 27 版 (USP 27) による「純 水」) 中で実施することを特徴とする、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

水が EP (欧州薬局方、第 4 版、2002) による「超純水」である、請求項 7 記載の 方法。

【請求項 9】

工程 E) により得られた溶液を滅菌濾過し、次いで濃縮し、

50

F 固形物成分を濾過し、乾燥することを特徴とする、請求項 5 記載の方法。

【請求項 10】

工程 F) の後に、

G 生成物を請求項 7 又は 8 記載の水で、引き続き薬理的に許容性の低沸点溶剤を用いて洗浄することを特徴とする、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 11】

溶剤が、アセトン又はメタノールである、請求項 10 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、1, 2 - ジアミノシクロヘキサン - 白金 (II) - 錯体、特にジアミノシクロヘキサン - 白金 (II) - ジカルボキシラート - 錯体、例えばオキサリプラチン (Oxaliplatin) の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

1, 2 - ジアミノシクロヘキサン - 配位子を有するシス - 白金 (II) 錯体は、例えば抗腫瘍活性の調製剤を製造するための作用物質として使用される (B. Lippert 著, ed. Cisplatin, Wiley VCH 1999)。

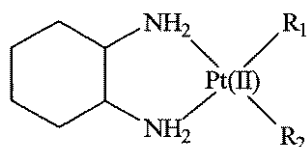
【0003】

抗腫瘍活性を示す白金錯体の例は、次の式 (1)、(2)、(3) の化合物である：

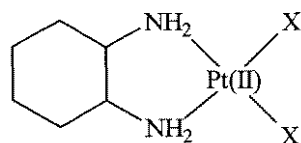
20

【0004】

【化 1】

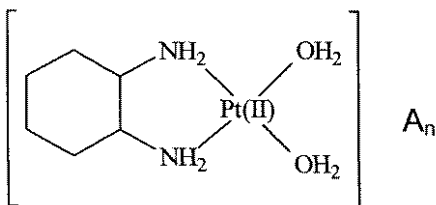


(1)



30

(2)



40

(3)

【0005】

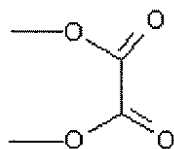
前記式中、 R_1 及び R_2 は一緒になってジカルボキシラート基を形成し、 X は Cl 又は I を表し、 A は 1 価又は 2 価のアニオンを表し、 n は 1 又は 2 を表す。

【0006】

シス - 白金 - 化合物の本願明細書に記載された製造方法は、有利にオキサリプラチン [R_1 及び R_2 は一緒になって式 (4) の基を形成する] に関する。

【0007】

【化 2】



(4)

【非特許文献 1】B.Lippert 著, ed. Cisplatin, Wiley VCH 1999

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の課題は、ジアミノシクロヘキサン - 白金 (II) - ジカルボキシレート - 錯体を、次の要求の 1 つ又は複数を満たす品質で提供することである：

1. 高い純度、特に低い Ag 含有量；
2. 欧州薬局方 (European Pharmacopoeia, 4th edition, 2002, supplement 4.4) の要求を満たすか又は上回る；
3. 最終生成物の精製のために再結晶する必要がない；
4. 高い収率で得られる；
5. 腸管外適用のための作用物質の特別な適性。

20

【課題を解決するための手段】

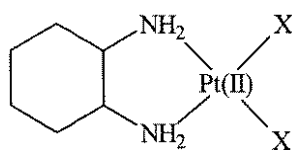
【0009】

前記の課題は、次の工程を有するジアミノシクロヘキサン - 白金 (II) - ジカルボキシレートの製造方法により解決される：

B K_2PtX_4 と 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン (DACH) との反応により次の式の化合物にする

【0010】

【化 3】



(2)

30

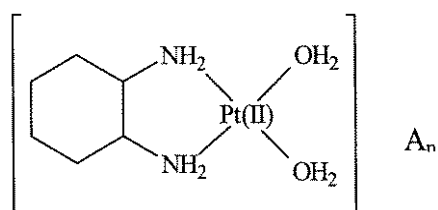
【0011】

C (2) と銀塩 $Ag_n A$ との反応により次の式の化合物にし

【0012】

【化 4】

(2)



(3)

40

かつ、生じた AgX 沈殿物を除去する。

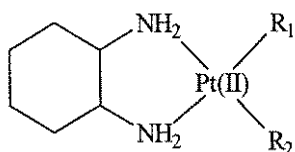
50

【 0 0 1 3 】

D (3) とジカルボキシラートとの反応により次の式の化合物にする

【 0 0 1 4 】

【化5】



10

(1) [式中、 R_1 、 R_2 = ジカルボキシラート]

F D から生成物を単離する；ならびに場合により

G 得られた生成物を水及びメタノール（又は他の、薬理学的に許容できる低沸点溶剤）で洗浄する、

その際、工程 C において銀塩は不足量で使用される。この合成の場合に、式 (2) による化合物も化学量論的に不足量で、つまり 2 モル当量よりも少ない銀塩と反応させ、生成物中に低い銀含有量を保証する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 5 】

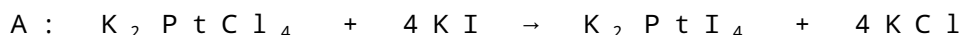
この方法生成物の光学純度及び異性体純度は、まずキラル配位子の 1, 2 - ジアミノシクロヘキサンの品質に依存する。1, 2 - ジアミノシクロヘキサンは高い光学純度及び異性体純度で使用するのが有利である。一般に、必要な純度の製品は市販されている。ない場合には、周知の精製方法、例えば共結晶化又は蒸留が行われる。

20

【 0 0 1 6 】

この合成の場合には、白金側で有利に K_2PtCl_4 から出発する（付加的工程 A）。

【 0 0 1 7 】



もちろん、 K_2PtI_4 から直接行う（工程 B から出発する）ことも可能である。更に、 K_2PtCl_4 を DACH と直接反応させることも可能である。しかしながら、このヨードは、Ag 沈殿物の可溶性が低いために、最終生成物の純度について有利な展望が開ける。

30

【 0 0 1 8 】

次の方法の特徴が有利であることが判明した。これらの特徴は、本発明による方法の場合に単独で又は相互に組み合わせて使用することができる：

C 銀反応からの反応混合物を濾過の前に 10 より低く冷却する。それにより沈殿物は可能な限り完全に除去され、かつこの生成物は銀をわずかに含有する。

【 0 0 1 9 】

D このジカルボキシラートもしくはオキサラートは、そのアンモニウム塩の形で（遊離化合物として又は in situ でジカルボン酸もしくはシュウ酸及びアンモニアから製造される）使用される。

40

【 0 0 2 0 】

E 工程 F の前に、有利に活性炭で 1 回又は特に有利に 2 回処理し、この処理により、不純物の、特に中間生成物の 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン - ジヨード - 白金 (II) の極めてわずかな含有量が生じる。分析により、この最終生成物は、通常では 0.02 % より少ない 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン - ジヨード - 白金 (II) を含有する。

【 0 0 2 1 】

A ~ F 全ての反応工程に対して、制限されたバクテリア含有量の、精製された、エンドトキシンのわずかな水 (EP 4 もしくは USP 27 による「純水」) が使用される。EP 4 (欧州薬局方、第 4 版、2002) による「超純水」が特に適している。

【 0 0 2 2 】

50

F 生成物の結晶化の前に、この溶液を滅菌フィルターで濾過する。それにより、この生成物は、注入溶液の製造のために極めて良好に適している。

【0023】

G この白金化合物を、水を用いた、なお付加的にメタノール（又は他の、薬理学的に許容性の低沸点溶剤）を用いた最終的な洗浄工程により洗浄する。それにより、短い乾燥時間及び生成物中のわずかな含水量（及び少量のアクア種、化合物（3））が達成される。

【0024】

複数の又は全体の方法工程を組み合わせる場合に、この方法により製造された化合物は再結晶により精製する必要はなく、欧州薬局方（第4版）により要求された規格を満たす。

10

【0025】

本発明により製造されたこの化合物は、198～292 の範囲内の（US 5,338,874に記載されたような）融点を示さず、198.3～199.7 の範囲内の（US 5,420,319による）融点を示さず、272～303 の分解温度範囲、より狭く286～299 の分解温度範囲を示す。

【0026】

本発明は、特に、次の反応工程（反応式1及び反応式2）で示された式（1）に相当するオキサリプラチン〔オキサラト-（トランス-I-1,2-シクロヘキサジアミン）白金（II）；CA Reg. No. 61825-94-3〕の製造方法を記載する：

20

中間体：異性体/エナンチオマー純粋なジアミノシクロヘキサン、適当な酒石酸塩を用いた結晶化及び/又は蒸留により精製。

【0027】

第1の合成工程：1,2-ジアミノシクロヘキサン-ジヨード-白金（II）の製造
テトラクロロ白金酸カリウム（ $K_2[PtCl_4]$ ）と、ヨウ化カリウム（KI）及び1,2-ジアミノシクロヘキサンとの反応、その際、まず式（2）のジヨード-化合物（ $X=I$ ）が得られる。

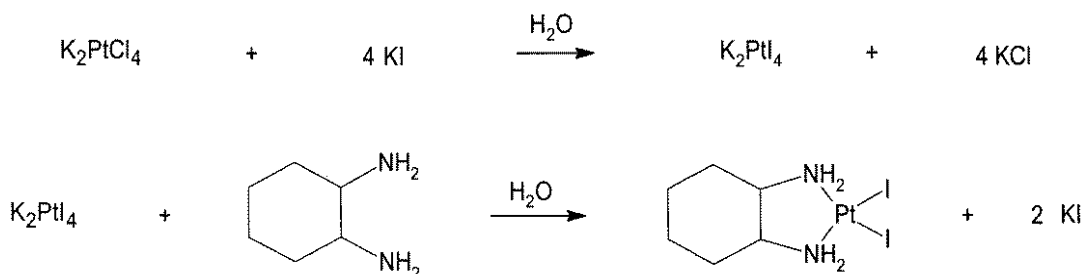
【0028】

反応式1：

【0029】

30

【化6】



【0030】

40

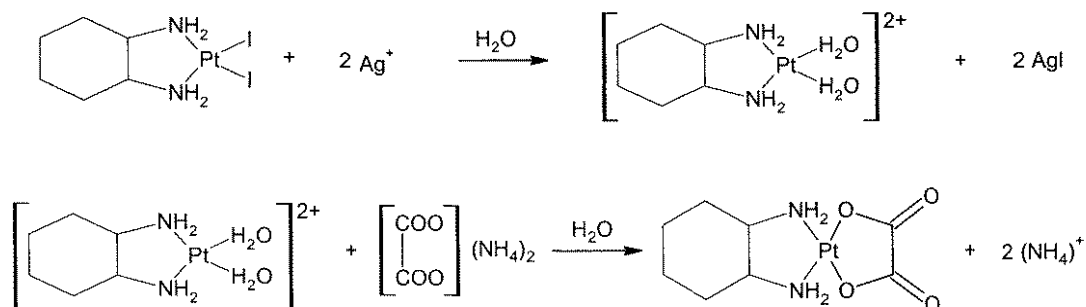
この得られた中間体を、濾過し、かつ水で洗浄した後に、乾燥するか又は直接、次の反応工程（反応式2）に導入することができる。

【0031】

反応式2：第2の反応工程：オキサリプラチンの製造

【0032】

【化 7】



10

【0033】

可溶性の銀塩（例えば硝酸銀、硫酸銀など）との反応は、1, 2 - ジアミノシクロヘキサン - ジヨード - 白金（II）（濾過ケーキ又は乾燥材料）の再懸濁及び、テトラクロロ白金酸カリウム中で使用された白金量に対して、化学量論を下回る量の（2モル当量より少ない量の）可溶性の銀塩の添加により行われる。化学量論を下回る量の可溶性の銀塩は、この場合に1.4 ~ 1.98のモル当量の範囲内にある。可溶性の銀塩の有利な量は、1.70 ~ 1.90のモル当量の範囲内にあり、特に銀塩量は1.78 ~ 1.82のモル当量の範囲内にあるのが有利である。銀塩との反応は、有利に20 ~ 70 の温度で、2 ~ 24時間内で実施される。引き続き、4 ~ 30時間、4 ~ 10 の温度で冷却し、生じたヨウ化銀を濾過により除去する。

20

【0034】

こうして得られた、式（3）のジアqua化合物の溶液〔図示された場合では対イオンはニトレート；しかしながらスルファート等でも可能である〕に、使用した銀塩に対して過剰量のシュウ酸アンモニウムの溶液を添加する。シュウ酸アンモニウムの量は有利に0.51 ~ 0.70モル当量の範囲内にあり、有利に0.525 ~ 0.60モル当量、特に好ましくは0.54 ~ 0.56モル当量である。シュウ酸アンモニウムとの反応は、有利に20 ~ 70 の温度で、2 ~ 24時間内で実施される。

【0035】

こうして得られた溶液に、有利にテトラクロロ白金酸カリウムに対して5 ~ 10質量%の活性炭を添加し、12 ~ 72時間攪拌する。この活性炭をそれぞれ濾過により除去する。前記の活性炭を用いる精製を繰り返すのが極めて好ましい。

30

【0036】

得られた溶液を、もう1回滅菌フィルターで濾過し、適当な体積に、例えば生成物1gあたり10mlより少ない体積に濃縮する。

【0037】

この固体成分を分離し、例えば濾過し、洗浄し、乾燥する。この場合、水（EP 4もしくはUSP 27による「純水」又はEP 4による「超純粋」、エンドトキシンの少ない）を用いてそれぞれ1 ~ 3回、及びメタノール（又は薬理学的に許容性の他の低沸点溶剤）を用いてそれぞれ1 ~ 3回洗浄し、滅菌された空气中で少なくとも24時間（20 ~ 50 の温度でかつ1bar ~ 10⁻³ bar（絶対）の圧力で）乾燥するのが好ましい。

40

【実施例】

【0038】

次の実施例は本発明を詳説するために用いるが、本発明はこの実施例に限定されるものではない：

実施例 1

K₂ [PtCl₄] (59.60g) を水 (439ml) に溶かした。ヨウ化カリウム (168.0g) を水 (147ml) に溶かした。両方の溶液を合わせ、30分攪拌した。

。

50

【 0 0 3 9 】

トランス - I - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン (1 8 . 3 9) を水 (7 2 m l) に溶かした。この溶液を白金含有溶液に攪拌しながら添加し、7 2 時間この攪拌を続けた。得られた懸濁液を濾過した。濾過された沈殿物を水 (2 0 0 m l) で 6 回洗浄し、引き続き乾燥した。1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン - ジョード - 白金 (I I) の収量 : 7 7 . 9 g (9 6 %)。

【 0 0 4 0 】

得られたトランス - I - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン - ジョード - 白金 (I I) を、水 (1 3 8 9 m l) 中に懸濁させ、かつこの懸濁液を 4 5 に加熱した。硝酸銀 (4 3 . 9 1 g) を水 (1 3 9 m l) に溶かし、この溶液を白金含有溶液と合わせた。得られた混合物を 4 5 で 8 時間攪拌した。この懸濁液を、引き続き 6 時間の間に 6 に冷却し、濾過した。

10

【 0 0 4 1 】

ジ - アンモニウムオキサラート モノヒドレート (2 0 . 1 9 g) を水 (2 7 8 m l) に溶かした。水 (3 3 3 3 m l) 、シュウ酸アンモニウム - 溶液及び白金溶液を合わせ、4 5 で 8 時間攪拌した。引き続き、活性炭 (3 . 0 5 g) を添加し、1 6 時間更に攪拌した。濾過しかつ活性炭処理を繰り返した。この得られた溶液を、滅菌フィルターを介して回転蒸発器中に供給し、真空中で 5 5 ~ 6 5 で約 1 1 0 m l にまで濃縮した。得られた懸濁液を濾過し、沈殿物を水 (2 8 m l) と一緒に 3 回 1 0 分間攪拌した。引き続きメタノール (1 3 9 m l) で 3 回洗浄した。濾別された沈殿物を、滅菌空気流中で少なくとも 2 4 時間乾燥した。オキサラト (トランス - I - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン) 白金 (I I) の収量は 3 3 . 8 8 g (8 0 %) であった。

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100099483
弁理士 久野 琢也
- (74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
- (74)代理人 230100044
弁護士 ラインハルト・アインゼル
- (72)発明者 アンドレアス ペーベルス
ドイツ連邦共和国 ハーナウ ブルッフケーペラー ラントシュトラッセ 3
- (72)発明者 ホルガー ラウター
ドイツ連邦共和国 フリーデン アム ヒルツライン 11
- (72)発明者 ラルフ・ディーター シュネベック
ドイツ連邦共和国 ディーツ アウフデア ヴァハト 7
- (72)発明者 フリードリッヒ ヴィスマン
ドイツ連邦共和国 アルツェナウ ヤーンシュトラッセ 21

審査官 関 美祝

- (56)参考文献 特開昭61-171496(JP,A)
特開昭54-046752(JP,A)
特開昭53-031648(JP,A)
特開平05-194332(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07F 15/00