

Brevet N° 839

du 3.3.1982

Titre délivré : - 8 JUIL. 1982

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

L- 2710



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

Nederlandse Centrale Organisatie voor Toegepast-Natuurweten-schappelijk Onderzoek, Juliana van Stolberglaan 148, La-Haye, Pays-Bas, représenté par Monsieur Jean Waxweiler, 21-25, Allée Scheffer, Luxembourg agissant en qualité de mandataire,

dépose(nt) ce trois mars mil neuf cent quatre-vingt-deux à 15,00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : 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 Krebs sowie das dabei erhaltene Arzneimittel.

2. la délégation de pouvoir, datée de LA HAYE le 15.2.1982

3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires;

4. ..... planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le trois mars mil neuf cent quatre-vingt-deux

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l(es) inventeur(s) est (sont) :

François Verbeek, Mauritshof 2, 3481 VK Harmelen, Pays-Bas  
Eric Jan Bulten, Venenweg 3, 1261 HX Blaricum, Pays-Bas  
Jan Berg, Gestellaan 46, 3431 GN Nieuwegein, Pays-Bas

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet d'invention déposée(s) en (7) Pays-Bas le 3 mars 1981 sous le No. 8101026

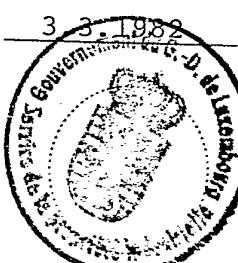
au nom de Nederlandse Centrale Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk onderzoek élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg Jean Waxweiler, 21-25, Allée Scheffer, Luxembourg

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à ..... / ..... mois. Le mandataire

*Waxweiler*

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :



à 15,00 heures

Pr. le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes,  
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ..» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

# PRIORITÄTS-BEANSPRUCHUNG

L- 2710

der Patent-Anmeldung

in NIEDERLANDE

vom 3. MÄRZ 1981

unter Nr. 8101026

## B E S C H R E I B U N G

### ZU EINER PATENTANMELDUNG

IM

GROSSHERZOGTUM LUXEMBURG

---

NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE VOOR  
TOEGEPAST-NATUURWETENSCHAPPELIJK  
ONDERZOEK

---

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 KREBS  
SOWIE DAS DABEI ERHALTENE ARZNEIMITTEL

---

Beschreibung

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

10

Aus der Literatur ist es bekannt, daß Platin-Diamin-Komplexe  
für die Behandlung von Krebs geeignet sind. In diesem Zusam-  
menhang ist beispielsweise auf den Artikel von B. Rosenberg  
und L. van Camp in "Cancer Research", 30 (1970) 1799 bis  
15 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 Antitumor-  
mittel besitzen, wobei jedoch auch erwähnt wird, daß sie er-  
hebliche Nachteile aufweisen, insbesondere eine Toxizität ge-  
genüber Nieren. Als Methode, der Nierentoxizität entgegenzu-  
wirken, wird eine Kombination des cis-Platin-Diamin-Chlorids  
20 mit einer anderen Substanz oder die Verwendung erheblicher  
Mengen einer Flüssigkeit oder die Anwendung anderer Methoden,  
um ein ausreichendes Durchspülen der Nieren zu bewirken, vor-  
geschlagen.

25

30

35

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, sowie 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

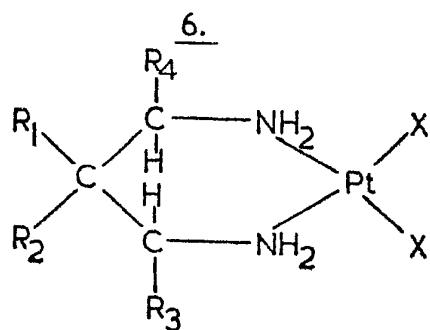
Toxizität gegenüber Nieren ausüben.

Weitere Literatur, die bezüglich der Platin-Diamin-Komplexe von Bedeutung ist, ist die Arbeit von M.L. Tobe und A.R. Kohkhar, 5 in "J. Clinical Hematol. Oncol.", 7 (1) (1977), die NL-A 78 10' 431, 79 03 050 und 79 03 048 sowie die Arbeit in "J. Clinical Hematol. Oncol.", 7, (1) (1977), Seiten 231 bis 241.

10 In der NL-A 79 04 740 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 zweizähnigen Ligandenkomplexe von zweiwertigem Platin der folgenden Formel 6

15

20



25

30

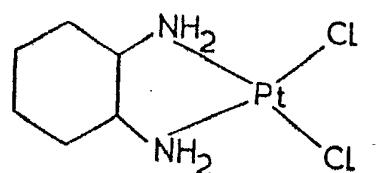
zurückgeführt, wobei der zweizähnige Ligand ein substituiertes oder nichtsubstituiertes Propandiamin ist. Diese Verbindungen zeigen nur eine geringe oder überhaupt keine Nierentoxizität infolge der Natur der Substituenten  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$ . Ferner beschreibt die nicht vorveröffentlichte NL-A 80 00 032 derartige Komplexe, die gut für die Behandlung von Krebs geeignet sind und keine Nierentoxizität besitzen.

35

Aus den NL-A 73 04 880, 73 04 881, 73 04 882 und 77 03 752 ist eine große Anzahl von Platin-Diamin-Komplexen bekannt, unter anderem die Verbindung der folgenden Formel 7

7.

5

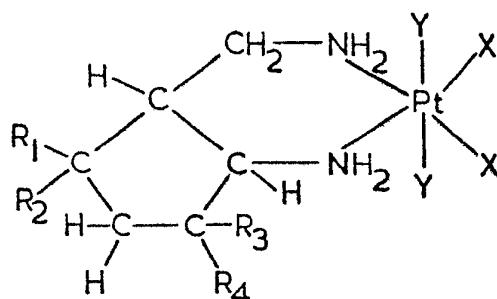


In allen Verbindungen mit einem Ring sind die Stickstoffatome direkt mit dem Ring verknüpft. Die aus den zuerst genannten drei NL-A bekannten Verbindungen wurden mit cis-  
10 Platin-Diamindichlorid verglichen und scheinen aktiver zu sein. Über die Nierentoxizität ist in keiner dieser NL-A ein Hinweis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

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

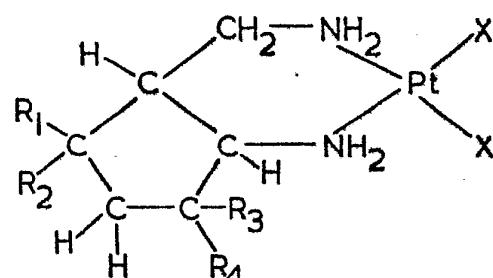
1.

20



2.

25



30

worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, wobei  $R_1$  und  $R_2$  zusammen eine substituierte oder nichtsubstituierte Cycloalkylgruppe sein können,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, während  $X$  ein

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

5      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.

10     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  $B_{16}$ -Schwarzkarzinomen ( $T/C=155$  bei einer Dosis von 4 mg/kg, ip) sowie gegenüber Lewis-Lungenkarzinomen beobachtet.

15     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.

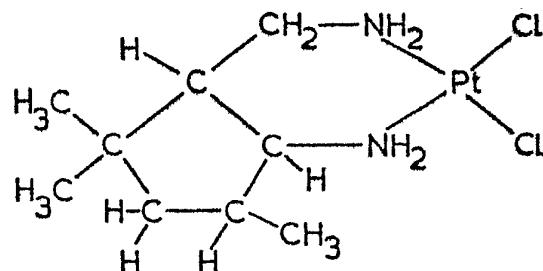
20     30     Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen geht aus den folgenden Beispielen hervor. Die Verbindungen werden nach den Methoden von G.L. Johnson "Inorg. Synth.", VIII, 242 bis 244 und Basolo et al. "J.Am.Chem.Soc.", 72 (1950), 2433, hergestellt.

Beispiel 1

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

5

5.



10

15

20

25

30

35

2,2 g 1-Amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimehtylcyclopentan·2HCl und 4,15 g K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> werden in 40 ml Wasser aufgelöst. Die Mi- schung 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 Nieder- schlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird in 250 bis 300 ml flüssigem NH<sub>3</sub> aufgenommen und filtriert. Nach dem Abdampfen des NH<sub>3</sub> 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: 25,60 4,80 6,70 16,80

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in DMSO-d<sub>6</sub> (Variante T-60) bezüglich TMS:

CH<sub>3</sub> 0,93 ppm

CH<sub>2</sub> 1,2 bis 2,4 ppm

NH<sub>2</sub> 4,90 ppm (breit) (3,97 - 6,13)

triert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

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

Analyse: (Gew.-%)

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

gefunden: 22,50 4,00 5,70

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in DMSO-d<sub>6</sub> (Variante T-60) bezüglich TMS:

CH<sub>3</sub> 1,0 ppm

CH<sub>2</sub> 1,23 bis 2,33 ppm

10 NH<sub>2</sub> 5,82 bis 8,05 ppm (max. 6,98 ppm)

IR-Spektrum (CsJ-Pille): Pt-Cl 340 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 3

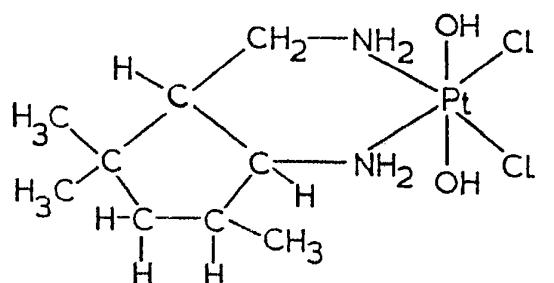
15

cis-Dichlor-trans-dihydroxy-1-amino-2-aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopentanplatin(IV) der Formel 4

20

4.

25



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 verminderterem Druck getrocknet.

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

Analyse: (Gew.-%)

5 berechnet: C 23,69 H 4,86 N 6,14  
gefunden: 23,80 4,70 5,90  
IR-Spektrum (CsJ-Pillen) Pt-Cl  $320 \text{ cm}^{-1}$   
Pt-O  $560 \text{ cm}^{-1}$

10

15

20

25

30

35

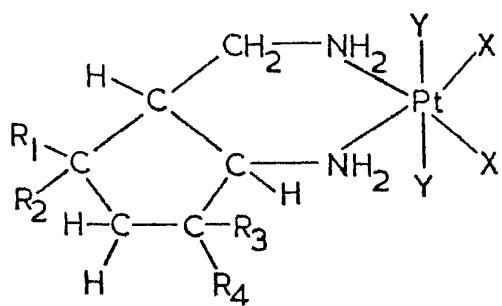
### Patentansprüche

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

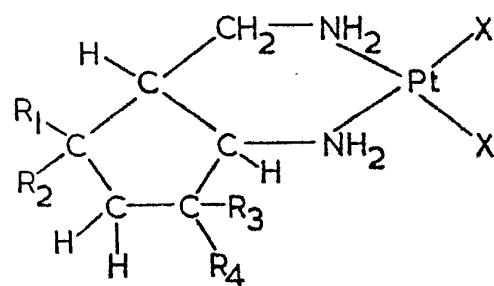
5

1.

10



2.



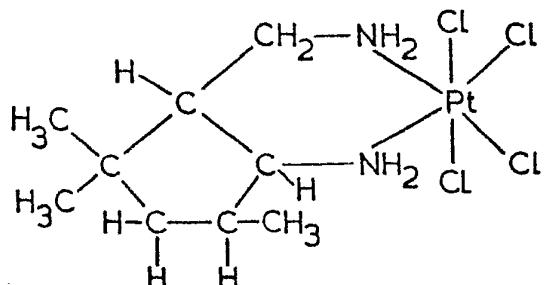
worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen,  
5 wobei  $R_1$  und  $R_2$  zusammen eine substituierte oder nichtsubstituierte Cycloalkylgruppe sein können,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe sind, während X für ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, einen Sulfatrest, einen substituierten oder nichtsubstituierten Carboxylrest, wie einen Acetatrest oder substituierten Acetatrest, eine Oxalat-,  
10 Malonat-, Hydroxymalonat- oder anderweitig substituierte Malonatgruppe oder eine Carboxyphthalatgruppe steht, während Y unabhängig von X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Hydroxylgruppe, eine Nitratgruppe oder eine  
15 Carboxylatgruppe ist.

2. Platin-Diamin-Komplex, dadurch gekennzeichnet, daß er der Formel 3

20

3.

25



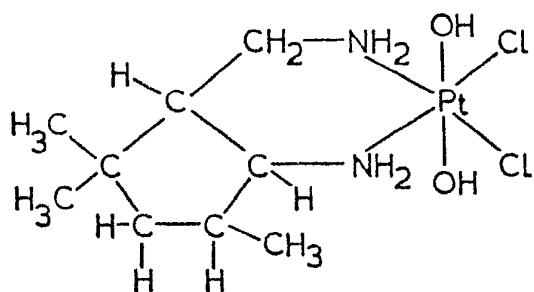
30

entspricht.

3. Platin-Diamin-Komplex, dadurch gekennzeichnet, daß er der Formel 4

35

4.



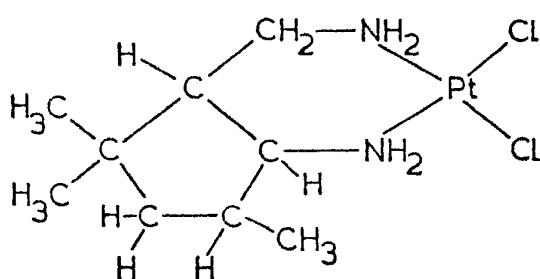
5 entspricht.

4. Platin-Diamin-Komplex, dadurch gekennzeichnet, daß er  
der Formel 5

5.

10

15



entspricht.

20 5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Be-  
handlung 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 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X und Y die im Anspruch 1  
angegebenen Bedeutungen besitzen, in eine für eine Ver-  
abreichung geeignete Form überführt wird.

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

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 5 gemäß Anspruch 4 verwendet wird.
9. Geformtes Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Anwendung des Verfahrens gemäß den Ansprüchen 5 bis 8 hergestellt worden ist.
10. Verfahren zur Herstellung von Platin-Diamin-Komplexen, die zur Durchführung des Verfahrens gemäß den Ansprüchen 5 bis 8 eingesetzt werden, dadurch gekennzeichnet, daß Platin-Diamin-Komplexe der Formel 1 oder 2, worin  $R_1$ ,  $R_2$ , X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, in an sich bekannter Weise hergestellt werden.
11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein Platin-Diamin-Komplex der Formel 2 hergestellt wird.
12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein Platin-Diamin-Komplex der Formel 4 hergestellt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein Platin-Diamin-Komplex der Formel 5 hergestellt wird.