

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成19年12月20日(2007.12.20)

【公表番号】特表2007-512318(P2007-512318A)  
 【公表日】平成19年5月17日(2007.5.17)  
 【年通号数】公開・登録公報2007-018  
 【出願番号】特願2006-540664(P2006-540664)  
 【国際特許分類】

**C 0 7 F 15/00 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/282 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**  
 C 0 7 D 233/64 (2006.01)

【F I】

C 0 7 F 15/00 F  
 A 6 1 K 31/282  
 A 6 1 P 35/00  
 C 0 7 D 233/64 1 0 4

【手続補正書】

【提出日】平成19年10月30日(2007.10.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の工程 i) 及び所望による工程 ii) を含む中性二座配位子を含有する白金(II)錯体の製造方法:

i) ビス-ジカルボキシラトプラチネート(II)種を中性二座配位子と反応させることによって、中性二座配位子を含有する中性ジカルボキシラト白金(II)錯体生成物を生成させ、次いで所望により、  
 ii) 該生成物を再結晶化処理に付すことによって、中性二座配位子を含有する純粋なジカルボキシラト白金(II)錯体を生成させる。

【請求項2】

ビス-オキサラトプラチネート(II)種及び配位子を40 ~ 100 で0.5 ~ 3時間反応させる請求項1記載の方法。

【請求項3】

ビス-オキサラトプラチネート(II)種及び配位子を約95 で反応させる請求項2記載の方法。

【請求項4】

ビス-オキサラトプラチネート(II)種及び配位子を約1時間反応させる請求項2又は3記載の方法。

【請求項5】

生成物を蒸留水に溶解させることによって該生成物を汚染させているジカルボキシラトプラチネート(II)を該生成物から除去し、次いでジカルボキシラトプラチネート(II)種を、濾過処理によって該溶解生成物から分離させることができる化学種に変換させるオキサレート添加する請求項1から4いずれかに記載の方法。

【請求項6】

オキサレートが  $C_5O_2C_2O_4$  である請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

中性二座配位子がアミンである請求項 1 から 6 いずれかに記載の方法。

【請求項 8】

アミンがジアミンである請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

化学的及び光学的に純粋なオキサリプラチンを調製するための請求項 8 記載の方法であって、配位子が光学的に純粋なトランス - 1 - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサンである該方法。

【請求項 10】

中性二座配位子が N 以外のドナー原子を含有するか、又は N と共に N 以外のドナー原子を含有する請求項 1 から 7 いずれかに記載の方法。

【請求項 11】

N 以外のドナー原子が S 又は Se から選択される請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

中性二座配位子が、ドナー原子として S を含む中性の複素環式アミン二座配位子である請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

中性の複素環式アミン二座配位子がチオエーテル性 S を含む請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

中性二座配位子が 1 - アルキル / アリール - 2 - アルキルチオアルキル / アリール複素環式アミンである請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

複素環式アミンがイミダゾール又はピリジンである請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

中性二座配位子が下記の配位子 (i) ~ (viii) のいずれかである請求項 15 記載の方法：

配位子 (i)	1 - メチル - 2 - メチルチオエチルイミダゾール
配位子 (ii)	1 - メチル - 2 - メチルチオプロピルイミダゾール
配位子 (iii)	1 - ブチル - 2 - メチルチオメチルイミダゾール
配位子 (iv)	1 - メチル - 2 - メチルチオメチルイミダゾール
配位子 (v)	1 - ブチル - 2 - メチルチオエチルイミダゾール
配位子 (vi)	2 - メチルチオメチルピリジン
配位子 (vii)	2 - メチルチオエチルピリジン
配位子 (viii)	2 - メチルチオプロピルピリジン

【請求項 17】

中性二座配位子がアミノアルキルチオアルキル / アリール化合物である請求項 10 記載の方法。

【請求項 18】

中性二座配位子が下記の配位子 (ix) 又は (x) である請求項 17 記載の方法：

配位子 (ix)	1 - アミノ - 2 - チオメチルエタン
配位子 (x)	1 - アミノ - 2 - チオエチルエタン

【請求項 19】

中性二座配位子がジチオエーテルである請求項 10 記載の方法。

【請求項 20】

中性二座配位子が下記の配位子 (xi) である請求項 19 記載の方法：

配位子 (xi)	2 , 5 - ジチアヘキサン
----------	-----------------

【請求項 21】

中性二座配位子がジセレノエーテルである請求項 10 記載の方法。

【請求項 22】

中性二座配位子が下記の配位子 (xii) である請求項 19 記載の方法：

配位子 (xii) 2, 5 - ジセレノヘキサン

【請求項 23】

チオエーテル性 S ドナー原子を含む複素環式アミンを有する中性二座配位子を含有するオキサト白金 (II) 錯体。

【請求項 24】

オキサト (1 - メチル - 2 - メチルチオエチルイミダゾール) 白金 (II)。

【請求項 25】

オキサト (1 - メチル - 2 - メチルチオプロピルイミダゾール) 白金 (II)。

【請求項 26】

オキサト (1 - ブチル - 2 - メチルチオメチルイミダゾール) 白金 (II)。

【請求項 27】

オキサト (1 - メチル - 2 - メチルチオメチルイミダゾール) 白金 (II)。

【請求項 28】

オキサト (1 - ブチル - 2 - メチルチオエチルイミダゾール) 白金 (II)。

【請求項 29】

オキサト (2 - メチルチオメチルピリジン) 白金 (II)。

【請求項 30】

オキサト (1 - アミノ - 2 - チオエチルエタン) 白金 (II)。

【請求項 31】

オキサト (1 - アミノ - 2 - チオプロピルエタン) 白金 (II)。

【請求項 32】

オキサト (1 - アミノ - 2 - チオメチルエタン) 白金 (II)。

【請求項 33】

オキサト (1 - アミノ - 2 - チオエチルエタン) 白金 (II)。

【請求項 34】

オキサト (2, 5 - ジチアヘキサン) 白金 (II)。

【請求項 35】

オキサト (2, 5 - ジセレノヘキサン) 白金 (II)。

【請求項 36】

患者の癌を処置する方法であって、請求項 23 から 35 いずれかに記載のオキサト白金 (II) 錯体を患者へ投与することを含む該方法。

【請求項 37】

患者の癌を処置する方法において使用するための請求項 23 から 35 いずれかに記載のオキサト白金 (II) 錯体。

【請求項 38】

請求項 23 から 35 いずれかに記載のオキサト白金 (II) 錯体の使用であって、患者の癌を処置する方法において使用するための薬剤の製造法における該使用。

【請求項 39】

痕跡量の銀を含有しないオキサト白金 (II) 錯体生成物。

【請求項 40】

ビス - オキサトプラチネート (II) 種の製造方法であって、白金 (II) 化合物又は白金 (IV) 化合物を オキサレート と、1 : 4 よりも高い高モル比で反応させる工程を含む該方法。

【請求項 41】

白金 (II) 化合物又は白金 (IV) 化合物を オキサレート と、1 : 8 以上の高モル比で反応させる請求項 40 記載の方法。

【請求項 42】

白金 (II) 化合物又は白金 (IV) 化合物を オキサレート と、1 : 16 以上の高モル比で反応させる請求項 41 記載の方法。

## 【請求項 4 3】

白金(II)化合物又は白金(IV)化合物をオキサレートと、1:24以上の高モル比で反応させる請求項42記載の方法。

## 【請求項 4 4】

白金(II)化合物が式 $K_2PtX_4$ (式中、Xはハロゲン化物を示す)で表される化合物である請求項40から43いずれかに記載の方法。

## 【請求項 4 5】

白金(IV)化合物が式 $K_2PtX_6$ (式中、Xはハロゲン化物を示す)で表される化合物である請求項40から43いずれかに記載の方法。

## 【請求項 4 6】

XがClを示す請求項44又は45記載の方法。

## 【請求項 4 7】

オキサレートによって白金(IV)化合物が白金(II)化合物へ還元される請求項45記載の方法。

## 【請求項 4 8】

白金(IV)化合物が $SO_2$ 又はスルフィットによって還元される請求項45記載の方法。

## 【請求項 4 9】

オキサレートが $K_2C_2O_4$ である請求項40記載の方法。

## 【請求項 5 0】

ビス-オキサラト白金(II)種が $K_2Pt(C_2O_4)_2 \cdot 2H_2O$ である請求項40記載の方法。

## 【請求項 5 1】

白金(II)化合物若しくは白金(IV)化合物及びオキサレートを40~100未満の温度において0.5~4時間反応させる請求項40から50いずれかに記載の方法。

## 【請求項 5 2】

白金(II)化合物若しくは白金(IV)化合物及びオキサレートを約95で反応させる請求項51記載の方法。

## 【請求項 5 3】

白金(II)化合物若しくは白金(IV)化合物を約1時間反応させる請求項51又は52記載の方法。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

本発明の第二の観点は、本発明の第一の観点に係る方法において使用してもよいビス-オキサラトプラチネート(II)塩の製造方法に関する。本発明の第二の観点による製法には、白金(II)化合物(例えば、 $K_2PtX_4$ )若しくは白金(IV)化合物(例えば、 $K_2PtX_6$ )(式中、Xはハロゲン原子、例えば、Cl, Br又はIを示し、好ましくはClを示す)をオキサレートと反応させる工程が含まれる。白金(II)化合物若しくは白金(IV)化合物とオキサレートは1:4よりも高いモル比で反応させる。該モル比は、好ましくは1:8以上、より好ましくは1:16以上、最も好ましくは1:24以上である。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 0 2 3 】

白金 (II) ビス - オキサラト種は一般的には  $K_2 Pt (C_2 O_4)_2 \cdot 2 H_2 O$  である。

## 【 手 続 補 正 4 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 3 9

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 3 9 】

より高濃度の錯化アニオン (オキサレート) は、ビス - オキサラトプラチネート (II) 種の安定剤として作用するだけでなく、配位子交換と反応速度を改善し、これによってビス - オキサラトプラチネート (II) 種の高収率がもたらされる。使用するオキサレートの過剰度が大きくなるほど、 $K_2 Pt (C_2 O_4)_2 \cdot 2 H_2 O$  の収率 (%) は高くなる。図 1 に示すように、 $K_2 Pt Cl_6$  に対して  $K_2 C_2 O_4$  を 1 : 16 のモル比で使用すると、 $K_2 Pt (C_2 O_4)_2 \cdot 2 H_2 O$  の収率は僅かに 67% であるが、該収率は、オキサレートの過剰度が高くなるに伴って増加し、該モル比が 34 : 1 になると、該収率は 86% になる。