



(51) МПК
C07C 211/65 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/282 (2019.05); *A61P 35/00* (2019.05); *C07C 211/65* (2019.05); *C07F 15/0086* (2019.05); *C07F 15/0093* (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2017140223, 16.06.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.06.2016

Дата регистрации:
23.07.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.06.2015 JP 2015-126116

(45) Опубликовано: 23.07.2019 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.01.2018

(86) Заявка РСТ:
JP 2016/067903 (16.06.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/208481 (29.12.2016)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-сервис 1125,
ООО "ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

**НАКАМУРА, Масахару (JP),
 ФУКУДА, Цуёси (JP),
 ЯМАКАВА, Кэн (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

**НИППОНКАЯКУ КАБУСИКИ КАИСЯ
 (JP)**

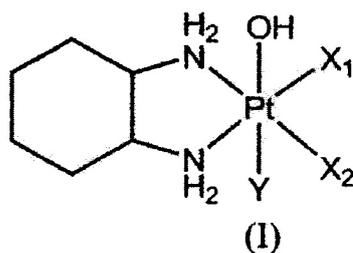
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 4845124 A1, 04.07.1989. US
6008395 A, 28.12.1999. US 5041578 A, 20.08.1991.
RAVERA M. et al. A New Entry to Asymmetric
Platinum(IV) Complexes via Oxidative
Chlorination, Inorg. Chem., 2014, v. 53, p. 9326-
9335. WILSON J.J. et al. Synthetic Methods for
the Preparation of Platinum Anticancer
Complexes, Chemical Reviews, 2014, v. 114, p.
(см. прод.)

(54) **НОВЫЙ КОМПЛЕКС ПЛАТИНЫ (IV)**

(57) Реферат:

Изобретение относится к комплексу платины (IV), представленному следующей общей формулой (I):

[Химическая формула I]



где X_1 и X_2 каждый представляют собой атом галогена или связаны вместе, образуя дикарбоксилат, выбранный из группы, состоящей из оксалата, малоната, сукцината и о-фталата; и Y представляет собой атом галогена. Также предложен противоопухолевый агент, содержащий комплекс формулы (I). Предложенный комплекс обладает достаточной растворимостью в воде, стабильностью, противоопухолевой активностью и может применяться в качестве противоопухолевого агента. 2 н. и 2 з.п. ф-лы, 1 ил., 5 табл., 13 пр.

(56) (продолжение):

4470-44951-4. US 5072011 A, 10.12.1991. WO 2004024062 A2, 25.03.2004. SU 1186617 A1, 23.10.1985.

R U 2 6 9 5 3 5 7 C 1

R U 2 6 9 5 3 5 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 211/65 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/282 (2019.05); *A61P 35/00* (2019.05); *C07C 211/65* (2019.05); *C07F 15/0086* (2019.05); *C07F 15/0093* (2019.05)

(21)(22) Application: 2017140223, 16.06.2016

(24) Effective date for property rights:
16.06.2016Registration date:
23.07.2019

Priority:

(30) Convention priority:
24.06.2015 JP 2015-126116

(45) Date of publication: 23.07.2019 Bull. № 21

(85) Commencement of national phase: 24.01.2018

(86) PCT application:
JP 2016/067903 (16.06.2016)(87) PCT publication:
WO 2016/208481 (29.12.2016)Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, VOKH-servis 1125, OOO
"PATENTIKA"

(72) Inventor(s):

**NAKAMURA, Masakharu (JP),
FUKUDA, Tsuesi (JP),
YAMAKAVA, Ken (JP)**

(73) Proprietor(s):

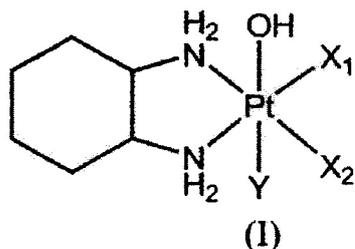
NIPPON KAYAKU KABUSIKI KAISYA (JP)

(54) **NOVEL PLATINUM (IV) COMPLEX**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a platinum (IV) complex represented by the following general formula (I): [Chemical formula 1]



where X_1 and X_2 each is a halogen atom or linked together to form a dicarboxylate selected from the group consisting of oxalate, malonate, succinate and o-phthalate; and Y is a halogen atom. What is also presented is an antitumour agent containing a complex of formula (I).

EFFECT: proposed complex has sufficient solubility in water, stability, anti-tumor activity and can be used as an antitumour agent.

4 cl, 1 dwg, 5 tbl, 13 ex

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к новому комплексу платины(IV) и лекарственному средству, содержащему указанный комплекс в качестве активного ингредиента.

5 Уровень техники

[0002]

Цисплатин представляет собой комплекс платины(II), обладающий широким спектром противоракового действия и высокой противоопухолевой активностью, а также цисплатин применяют для лечения различных видов рака в качестве ключевого
10 лекарственного средства при комбинированной химиотерапии в противораковой химиотерапии. Однако известно, что расстройства почек, тошнота и рвота возникают как побочные реакции на лекарственные средства, и во время применения необходимо принимать ответные меры. Кроме того, появление клеток, обладающих резистентностью к цисплатину, создает проблему при клиническом применении цисплатина.

15 [0003]

Что касается других комплексов платины(II), которые имеют клиническое применение, оксалиплатин применяют для лечения колоректального рака и тому подобно. Однако известно, что расстройство периферического нерва и подобные
20 возникают как побочные реакции на лекарственные средства, и это создает проблему при лечении. Между тем, принято считать, что оксалиплатин не проявляет перекрестной резистентности с цисплатином, а также принято считать, что наличие у оксалиплатина лиганда, имеющего структуру амина, которая отличается от цисплатина, то есть лиганда, имеющего структуру 1,2-циклогександиамина, является важным (далее может быть сокращено до dach) (см. непатентную литературу 1).

25 [0004]

Что касается комплексов платины, которые обладают противораковой активностью, в дополнение к комплексам платины(II) известны комплексы платины(IV). Особенностью комплексов платины(IV) является то, что изменения физических свойств, таких как растворимость в воде, возникающая в результате превращения лигандов в аксиальных
30 положениях в различные заместители, повышение активности в результате связывания целевых молекул с целями, и тому подобное, могут быть ожидаемыми (см. непатентную литературу 2).

[0005]

Что касается комплексов платины(IV), содержащих лиганд, имеющий структуру dach, как в случае оксалиплатина, например, известен комплекс, содержащий два атома галогена в аксиальных положениях (см. патентную литературу 1), комплекс, содержащий атом галогена и карбоксилат в аксиальных положениях (см. патентную литературу 2), комплекс, содержащий атом галогена и замещенную алкоксигруппу в аксиальных
40 положениях (см. патентную литературу 3), и комплекс, содержащий два карбоксилата в аксиальных положениях (см. патентную литературу 4).

[0006]

Более того, в непатентной литературе 3 и непатентной литературе 4 описаны комплексы платины(IV), содержащие атом галогена и гидроксильную группу в аксиальных положениях. Однако соединение, содержащее как лиганд, имеющий
45 структуру dach, так и уходящую группу оксалатной структуры или атом галогена, не описано в литературе.

[0007]

До настоящего момента были предприняты попытки проведения клинических

исследований сатраплатина, тетраплатина, ипроплатина и подобных (см. непатентную литературу 2), которые представляют собой комплексы платины(IV); однако эти разработки прекращены. Таким образом, существует потребность в новом комплексе платины(IV), обладающем высокой эффективностью.

5 Литература предшествующего уровня техники

Патентная литература

[0008]

Патентная литература 1: WO 90/05734 A1

Патентная литература 2: WO 96/26949 A1

10 Патентная литература 3: FR 2954321 A1

Патентная литература 4: WO 2014/100417 A1

Непатентная литература

[0009]

Непатентная литература 1: Critical Reviews in Oncology: Hematology, 2000, 35, 75-93

15 Непатентная литература 2: Chemical Reviews, 2014, 114, 4470-4495

Непатентная литература 3: Inorganic Chemistry, 2014, 53, 9326-9335

Непатентная литература 4: European Journal of Inorganic Chemistry, 2006, 1168-1173

Краткое описание изобретения

Решаемая проблема

20 [0010]

Не существует комплекса платины(IV), который в достаточной степени проявляет растворимость в воде, стабильность и противоопухолевые эффекты на уровнях, которые необходимы для лекарственных средств, и существует потребность в новом комплексе платины(IV), который можно применять клинически.

25 Средства решения проблемы

[0011]

Авторы настоящего изобретения провели тщательные исследования для решения описанных выше проблем, и в результате авторы обнаружили, что в случаях, когда атом галогена и гидроксильная группа выбраны в качестве аксиальных лигандов для

30 комплекса платины(IV), содержащего лиганд с структурой dach, комплекс обладает превосходной противоопухолевой активностью и является химически стабильным и обладает превосходной растворимостью. Таким образом, авторы настоящего изобретения реализовали настоящее изобретение.

[0012]

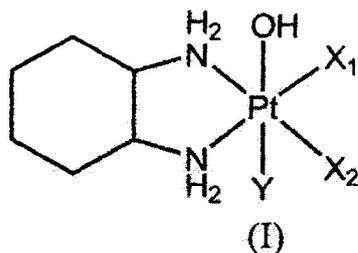
35 Иными словами, настоящее изобретение относится к следующим пунктам от (1) до (4).

[0013]

(1) Комплекс платины(IV), представленный следующей общей формулой (I):

[Химическая формула 1]

40



45

где оба X_1 и X_2 представляют собой атом галогена или связаны вместе, образуя дикарбоксилат, выбранный из группы, состоящей из оксалата, малоната, сукцината и

о-фталата; и Y представляет собой атом галогена.

[0014]

(2) Комплекс платины(IV) согласно п. (1), в котором оба X₁ и X₂ представляют собой атом хлора или атом брома, или связаны вместе, образуя оксалат; и Y представляет собой атом хлора или атом фтора.

[0015]

(3) Комплекс платины(IV) согласно пп. (1) или (2), в котором 1,2-циклогександиаминовый лиганд представляет собой (1R,2R)-циклогександиаминовый лиганд.

[0016]

(4) Лекарственное средство, содержащее комплекс платины(IV) согласно любому из пп. от (1) до (3), в качестве активного ингредиента.

Действие настоящего изобретения

[0017]

Согласно настоящему изобретению могут быть предложены комплекс платины(IV), обладающий превосходной противоопухолевой активностью и обладающий растворимостью в воде при химической стабильности, и лекарственное средство, содержащее указанный комплекс в качестве активного ингредиента.

Краткое описание чертежей

[0018]

Фиг. 1 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты примера испытания 3, при этом в испытании оценивали стабильность соединения по примеру 1 и соединения по сравнительному примеру 5 в водном растворе при 37°C.

Подробное описание изобретения

[0019]

Далее будут описаны подробности настоящего изобретения.

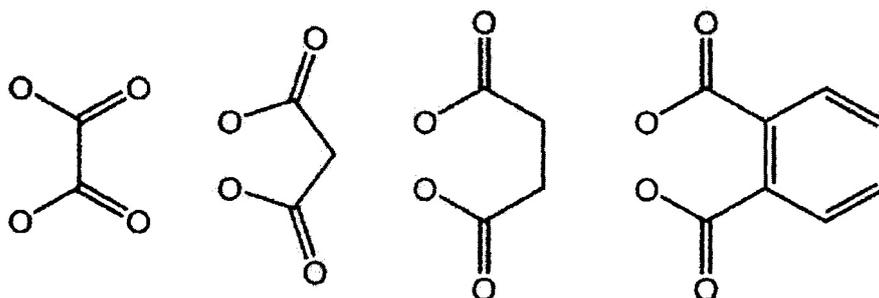
[0020]

Атом галогена в соответствии с настоящим изобретением представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода. Предпочтительно, X₁ и X₂ представляют собой одинаковый атом галогена, и, прежде всего, особенно предпочтительно, X₁ и X₂ представляют собой атом хлора или атом брома. Y представляет собой предпочтительно атом хлора или атом брома.

[0021]

Дикарбоксилат, который представляет собой уходящую группу, согласно настоящему изобретению, особенным образом не ограничивается, и примеры включают (C1-C6) алкильную группу, содержащую две карбоксильные группы, и (C6-C10) арильную группу, содержащую две карбоксильные группы. Среди них предпочтительными являются оксалат, малонат, сукцинат и о-фталат, представленные ниже.

[Химическая формула 2]

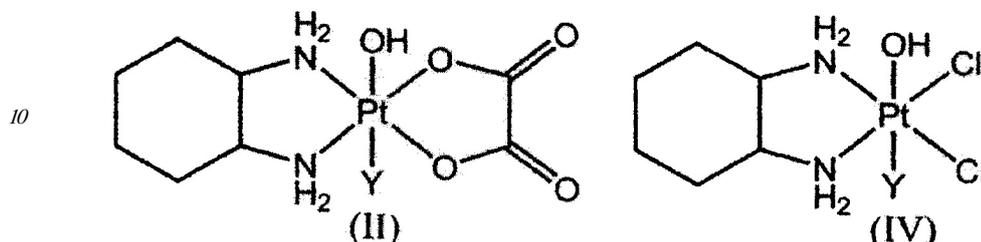


[0022]

Комплекс платины(IV) согласно настоящему изобретению особенно предпочтительно представляет собой соединение, представленное следующей общей формулой(II) или общей формулой (IV).

5 [0023]

[Химическая формула 3]



где Y представляет собой атом галогена.

15 [0024]

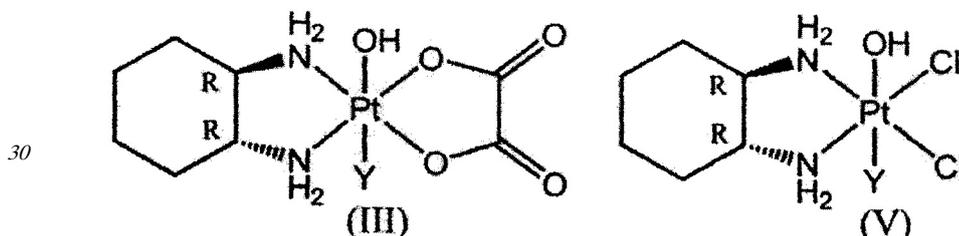
Что касается пространственной структуры 1,2-циклогександиаминового лиганда комплекса платины(IV) согласно настоящему изобретению, (1R,2R)-транс-положение с точки зрения физиологической активности или тому подобного является предпочтительным.

20 [0025]

Иными словами, комплекс платины (IV) согласно настоящему изобретению особенно предпочтительно представляет собой соединение, представленное следующей общей формулой (III) или общей формулой (V).

[0026]

25 [Химическая формула 4]



где Y представляет собой атом галогена.

[0027]

35 Комплекс платины(IV) согласно настоящему изобретению может быть получен путем применения способов, описанных в литературе, такой как непатентная литература 2. Иначе говоря, можно применять способ обработки комплекса платины(II) окисляющим агентом, таким как перекись водорода, или обработки комплекса платины (II) посредством окислительного галогенирования и, таким образом, получения
40 предполагаемого комплекса платины(IV); или способ обработки комплекса платины (IV) посредством реакции замещения и, таким образом, получения предполагаемого комплекса платины(IV). Примеры указанных способов получения описаны в следующих примерах.

[0028]

45 Лекарственное средство, содержащее комплекс платины(IV) согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, также включено в настоящее изобретение. Фармацевтическое применение, при котором комплекс платины(IV) согласно настоящему изобретению проявляет эффективность, особенным образом не

ограничивается; однако применение в качестве противоопухолевого агента является предпочтительным. Что касается применения в качестве противоопухолевого агента, комплекс платины(IV) можно применять отдельно или можно смешивать с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как носитель, вспомогательное вещество, разрыхлитель, связующее вещество, смазывающий агент, флюидизирующий агент, агент для нанесения покрытия, суспендирующий агент, эмульгатор, стабилизатор, консервант, вкусовой агент, ароматизатор, разбавители и агент, способствующий растворению. Противораковый агент можно вводить перорально или парентерально (системное введение, местное введение или тому подобное) в форме препаратов, таких как порошковый препарат, гранулированный препарат, таблетка, каплет, капсула, инъекционный препарат, суппозиторий и мазь. Комплекс платины(IV) согласно настоящему изобретению в препарате может сильно варьироваться в зависимости от препарата; однако эта доля обычно составляет от 0,1 до 100 масс. %. Доза может варьироваться в зависимости от пути введения, возраста пациента, фактических симптомов, подлежащих предотвращению или лечению, и тому подобного; однако, например, в случае введения препарата взрослым, комплекс платины(IV) можно вводить в качестве активного ингредиента в дозе от 0,01 мг до 2000 мг, и предпочтительно от 0,1 мг до 1000 мг в день, и его можно вводить один раз в день или в виде нескольких отдельных частей в день.

20 ПРИМЕРЫ

[0029]

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно с помощью примеров. Однако настоящее изобретение не ограничивается указанными примерами.

В примерах настоящего изобретения будут использованы следующие сокращения.

25 ox: оксалат

cbdc: 1,1-циклобутандикарбоксилат

1-ОНР: оксалиплатин

[0030]

30 Определение чистоты соединений в настоящем примере проводили с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии и с применением L-column2 ODS (4,6 мм I.D. × 250 мм; приобретенной в Научно-исследовательском институте химии, Япония) в качестве колонки; буферного раствора, полученного путем растворения 2,72 г дигидрофосфата калия, 1,89 г 1-пентансульфоната натрия и 0,5 мл триэтиламина в 2000 мл дистиллированной воды и доведения раствора до pH 4,3 фосфорной кислотой, в качестве подвижной фазы (A); и метанола в качестве подвижной фазы (B), при следующих условиях анализа 1 или 2.

[0031]

Условия анализа 1 (изократический анализ):

Концентрация подвижной фазы (B): от 15% (0 мин) до 15% (20 мин)

40 Скорость потока подвижной фазы: 1 мл/мин, детектирование: 210 нм

[0032]

Условия анализа 2 (градиентный анализ):

Концентрация подвижной фазы (B): от 15% (0 мин) до 90% (10 мин)

Скорость потока подвижной фазы: 1 мл/мин, детектирование 210 нм.

45 [0033]

Пример 1 Синтез транс,цис,цис-[PtCl(OH)(R,R-dach)(ox)]:Y=Cl в общей формуле (III)
N-хлорсукцинимид (66,8 мг) растворяли в 14 мл дистиллированной воды, и к нему добавляли жидкость, полученную суспендированием 1-ОНР (200 мг) в 6 мл

дистиллированной воды. Полученную таким образом смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в темноте. После окончания реакции нерастворимые материалы в реакционной жидкости отделяли фильтрацией, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и таким образом получали твердое вещество. Полученное

5 таким образом твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этанол/вода, и таким образом получали указанное в заголовке соединение (114 мг). ^1H -ЯМР(D_2O): δ 2,89-2,72 (2H, m), 2,15 (2H, d, $J=12,2$ Гц), 1,53-1,41 (4H, m), 0,97-0,90 (2H, m), MS (ESI; Электрораспылительная ионизация): 450 (M+1), 451 (M+2), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 2): 99,4%.

10 [0034]

Пример 2 Синтез транс,цис,цис-[PtBr(OH)(R,R-dach)(ox)]:Y=Br в общей формуле (III) N-бромсукцинимид (89,6 мг) растворяли в 14 мл дистиллированной воды, и к нему добавляли жидкость, полученную суспендированием 1-ОНР (200 мг) в 6 мл

15 дистиллированной воды. Полученную таким образом смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в темноте. После окончания реакции нерастворимые материалы в реакционной жидкости отделяли фильтрацией, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и таким образом получали твердое вещество. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в воде и снова собирали посредством

20 фильтрации, и таким образом получали указанное в заголовке соединение (216 мг). ^1H -ЯМР(DMCO-d_6): δ 7,91-7,65 (2H, m), 7,14-7,03 (2H, m), 2,65-2,55 (2H, m), 2,07-1,94 (2H, m), 1,50-1,46 (4H, m), 1,15-1,02 (2H, m), MS (ESI): 495 (M+1), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 2): 98,9%.

[0035]

25 Пример 3 Синтез транс,цис,цис-[PtCl(OH)(R,R-dach)(Cl) $_2$]:X $_1$, X $_2$, Y=Cl в общей формуле (I)

N-хлорсукцинимид (105,4 мг) растворяли в 7 мл дистиллированной воды, раствор добавляли к жидкости, полученной суспендированием Pt(R,R-dach)Cl $_2$ (300 мг) в 60 мл

30 тетрагидрофурана. Полученную таким образом смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в темноте. После окончания реакции нерастворимые материалы в реакционной жидкости отделяли фильтрацией, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и таким образом получали твердое вещество. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в этаноле и снова собирали

35 посредством фильтрации, и таким образом получали указанное в заголовке соединение (322 мг). ^1H -ЯМР(DMCO-d_6): δ 7,53-7,29 (2H, m), 6,89-6,78 (2H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,10-2,00 (2H, m), 1,47 (2H, d, $J=8,0$ Гц), 1,10-0,93 (2H, m), MS (ESI): 433 (M+1), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 2): 98,1%.

[0036]

40 Сравнительный пример 1 Синтез транс,цис,цис-[Pt(OH)(OAc)(R,R-dach)(ox)] 0,135 мл 30% водного раствора перекиси водорода добавляли к жидкости, полученной суспендированием 1-ОНР (200 мг) в 9 мл уксусной кислоты. Полученную таким образом смесь перемешивали в течение 19 часов при комнатной температуре в темноте. После

45 окончания реакции смесь концентрировали при пониженном давлении несколько раз, в то время как к ней добавляли воду, и таким образом получали твердое вещество. Полученное таким образом твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этанол/метанол, и таким образом получали указанное в заголовке соединение (55 мг). ^1H -ЯМР(D_2O): δ 2,78-2,73 (2H, m), 2,17 (2H, d, $J=9,2$ Гц), 1,94 (3H, s), 1,54-1,44 (4H, m), 1,20-

1,05 (2H, m), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 1): 94,0%.

[0037]

Сравнительный пример 2 Синтез транс,цис,цис-[PtCl(OCH₂CH₂OH)(R,R-dach)(ox)]

5 N-хлорсукцинимид (66,8 мг) добавляли к жидкости, полученной суспендированием 1-ОНР (200 мг) в 2 мл этиленгликоля. Полученную таким образом смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в темноте. После окончания реакции к реакционной жидкости добавляли 10 мл ацетона и 30 мл диэтилового эфира, и осажденное в них твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное таким образом твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этанол/вода, и таким образом
10 получали указанное в заголовке соединение (154 мг). ¹H-ЯМР(D₂O): δ3,58-3,45 (2H, m), 3,22-3,08 (2H, m), 2,85-2,83 (2H, m), 2,14 (2H, d, J=11,2 Гц), 1,53-1,44 (4H, m), 1,15-1,07 (2H, m), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 1): 98,0%.

[0038]

15 Сравнительный пример 3 Синтез транс,цис,цис-[Pt(OH)₂(R,R-dach)(ox)]

2,58 мл 30% водного раствора перекиси водорода добавляли к жидкости, полученной суспендированием 1-ОНР (900 мг) в 12 мл дистиллированной воды. Полученную таким образом смесь перемешивали в течение 20,5 часов при комнатной температуре в темноте. После окончания реакции смесь концентрировали при пониженном давлении несколько
20 раз, в то время как к ней добавляли воду, и получали твердое вещество. Полученное таким образом твердое вещество перекристаллизовывали из дистиллированной воды, и таким образом получали указанное в заголовке соединение (422 мг). ¹H-ЯМР(D₂O): δ2,74-2,72 (2H, m), 2,17 (2H, d, J=12,8 Гц), 1,54-1,45 (4H, m), 1,18-1,12 (2H, m), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 1): >98,0%.

25 [0039]

Сравнительный пример 4 Синтез транс,цис,цис-[Pt(OCOCH₂CH₂C₆H₅)₂(R,R-dach)(ox)]

3-Фенилпропановую кислоту (77 мг) и N,N-диметиламинопиридин (5,7 мг) растворяли в 2 мл N,N-диметилформамида, к ним добавляли 0,086 мл диизопропилкарбодиимида,
30 и затем смесь перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. К реакционной жидкости добавляли жидкость, полученную суспендированием транс,цис,цис-[Pt(OH)₂(R,R-dach)(ox)] (200 мг), полученного в сравнительном примере 3, в 2 мл N,N-диметилформамида. Полученную таким образом смесь перемешивали в течение 23 часов при комнатной температуре в темноте. Реакционную жидкость
35 фильтровали, чтобы отделить любое количество комплекса платины, не вступившего во взаимодействие, и твердое вещество осаждали посредством добавления воды к фильтрату, полученному таким образом. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали холодным этанолом, и таким образом получали указанное в заголовке соединение (38 мг). ¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ8,30 (4H, brs), 7,27-7,14 (10H, m),
40 2,80-2,76 (4H, m), 2,60-2,56 (4H, m), 2,40-2,30 (2H, m), 2,05 (2H, d, J=12,4 Гц), 1,47 (2H, d, J=8,0 Гц), 1,40-1,22 (2H, m), 1,15-1,14 (2H, m), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 2): 98,0%.

[0040]

Сравнительный пример 5 Синтез транс,цис,цис-[PtCl(OH)(R,R-dach)(cbdc)]

45 Указанное в заголовке соединение синтезировали по способу, описанному в непатентной литературе 3. ¹H-ЯМР(ДМСО-d₆): δ7,71-7,43 (2H, m), 7,00-6,90 (2H, m), 2,60-2,29 (6H, m), 2,03-1,93 (2H, m), 1,84-1,49 (2H, m), 1,50-1,30 (4H, m), 1,05-0,95 (2H, m), MS(ESI): 504 (M+1), 486 (M-OH), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 2): 95,6%.

[0041]

Сравнительный пример 6 Синтез транс,цис,цис-[Pt(OH)₂(R,R-dach)(cbdc)]

Цис,цис-[Pt(R,R-dach)(cbdc)] (100 мг), синтезированный по способу, описанному в непатентной литературе 3, растворяли в 14 мл 50% раствора ацетона, к нему добавляли 14 мл 50% водного раствора перекиси водорода. Полученную таким образом смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в темноте. После окончания реакции смесь концентрировали при пониженном давлении несколько раз, в то время как к ней добавляли воду, и получали твердое вещество. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали и очищали в ацетоне, и таким образом получали указанное в заголовке соединение (41 мг). ¹H-ЯМР(D₂O): 2,97 (2H, d, J=10,0 Гц), 2,77-2,72 (4H, m), 2,36-2,32 (2H, m), 2,14-2,10 (2H, m), 1,74-1,64 (4H, m), 1,37-1,34 (2H, m), MS (ESI): 486 (M+1), 486 (M-OH), чистота (ВЭЖХ, условия анализа 2): 96,8%.

[0042]

Пример испытания 1 Анализ противоопухолевой активности in vitro для соединений примеров и соединений сравнительных примеров

Линии клеток рака желудка и рака поджелудочной железы соответственно инокулировали на 96-луночный планшет. Клетки рака желудка КАТО III инокулировали в количестве 1×10⁴ клеток/в лунку, клетки рака желудка MKN-1 инокулировали в количестве 5×10⁵ клеток/в лунку, клетки рака желудка MKN-45 инокулировали в количестве 1×10⁴ клеток/в лунку, клетки рака желудка MKN-74 инокулировали в количестве 1×10⁴ клеток/в лунку, клетки рака поджелудочной железы AsPC-1 инокулировали в количестве 5×10⁵ клеток/в лунку, клетки рака поджелудочной железы VxPC-3 инокулировали в количестве 5×10⁵ клеток/в лунку, клетки рака поджелудочной железы DAN-G инокулировали в количестве 5×10⁵ клеток/в лунку и клетки рака поджелудочной железы SUII-2 инокулировали в количестве 5×10⁵ клеток/в лунку. После культивирования клеток в течение 24 часов каждое из соединений примеров или каждое из соединений сравнительных примеров добавляли к клеткам для получения конечной концентрации от 0,0244 мкмоль/л до 100 мкмоль/л при общем соотношении, составляющем 4. Применяли три технических репликации. Лунки, в которые не добавляли лекарственное средство, готовили в качестве контроля, и лунки, в которые не добавляли клетки и лекарственные средства, готовили в виде холостого опыта. После культивирования клеток в течение 72 часов культуральную жидкость удаляли, клетки фиксировали метанолом, а затем клетки окрашивали с применением раствора красителя метиленового синего. После вымывания избытка раствора красителя метиленового синего в каждую лунку добавляли 200 мкл 0,1% хлористоводородной кислоты, и краситель экстрагировали. Поглощение света при 660 нм определяли с применением считывателя микропланшетов, и активность ингибирования пролиферации клеток (GI%) рассчитывали по полученному таким образом поглощению света по следующей формуле. $GI_{XY}\% = (1 - (A_{XY} - B) / (C - B)) \times 100$

В настоящем документе GI_{XY}% представляет активность ингибирования пролиферации клеток, когда концентрация соединения X равна Y мкМ; A_{XY} представляет собой среднее поглощение света лунки, к которой добавлено соединение X при Y мкМ; B представляет поглощение света холостой лунки; и C представляет собой поглощение света контрольной лунки.

GI_{xy} % определяли для различных концентраций соединений, и кривую ингибирования пролиферации строили на основе концентрации и активности ингибирования пролиферации клеток. Таким образом, концентрацию, при которой активность ингибирования пролиферации клеток составляла 50%, обозначали как значение IC_{50} соединения X. Результаты представлены в таблицах 1, 2 и 3.

[0043]

[Таблица 1]

	Аксиальный лиганд		IC_{50} для линии клеток (мкМ)			
	Y	X ₁ ,X ₂	КАТО III	МКН-1	МКН-45	МКН-74
Соединение примера 1	ОН, Cl	ох	13,8	1,9	0,3	16
Соединение сравнительного примера 1	ОН, ОАс	ох	55,7	45,3	6,2	>100
Соединение сравнительного примера 2	OC ₂ H ₄ ОН, Cl	ох	42,6	10,8	1,9	58,1
Соединение сравнительного примера 3	ОН, ОН	ох	н.о.	>100	н.о.	>100
Соединение сравнительного примера 4	OCOR, OCOR	ох	н.о.	9,2	н.о.	27,3
1-ОНР	-	ох	9,2	0,5	0,1	8,6
Pt (dach) Cl ₂	-	Cl, Cl	13,8	3,7	0,5	22,3

R представляет собой CH₂CH₂C₆H₅.

н.о. обозначает "не определяли".

[0044]

[Таблица 2]

	Аксиальный лиганд		IC_{50} для линии клеток (мкМ)			
	Y	X ₁ ,X ₂	VxPC-3	SUIT-2	DAN-G	AsPC-1
Соединение примера 1	ОН, Cl	ох	1,2	0,9	1	3,1
Соединение сравнительного примера 1	ОН, ОАс	ох	44,3	26,1	30,7	62,9
Соединение сравнительного примера 2	OC ₂ H ₄ ОН, Cl	ох	5,7	6,1	5,6	9,7
Соединение сравнительного примера 3	ОН, ОН	ох	н.о.	39,2	>100	н.о.
Соединение сравнительного примера 4	OCOR, OCOR	ох	н.о.	1	6,8	н.о.
1-ОНР	-	ох	0,8	0,4	1,1	1,6
Pt (dach) Cl ₂	-	Cl, Cl	3,4	2,1	8,5	14,7

R представляет собой CH₂CH₂C₆H₆.

[0045]

В примере 1 соединение проявляло высокие противоопухолевые эффекты против всех клеточных линий по сравнению с соединениями сравнительных примеров с 1 по 4, в которых комбинации аксиальных лигандов были разными. Из этого стало ясно, что в отношении комбинации аксиальных лигандов в комплексе платины(IV), имеющем структуру dach, комбинация гидроксильной группы и атома галогена соединения примера 1 была наилучшей. Между тем, соединение примера 1 демонстрировало активность, эквивалентную активности 1-ОНР, которое применяют в качестве противоопухолевого агента, и демонстрировало более высокую активность по сравнению с Pt(dach)Cl₂.

[0046]

[Таблица 3]

	Лиганд		IC ₅₀ для линии клеток (мкМ)			
	Аксиальный	X ₁ , X ₂	MKN-1	MKN-74	SUIT-2	DAN-G
Соединение примера 1	OH, Cl	ox	1,9	16	0,9	1
Соединение примера 2	OH, Br	ox	2,7	н.о.	1,5	н.о.
Соединение примера 3	OH, Cl	Cl, Cl	2,6	17,1	0,9	8,6
Соединение сравнительного примера 1	OH, OH	Ox	>100	>100	39,2	>100
Соединение сравнительного примера 2	OH, Cl	cbdc	4,5	29	3,3	3,4
Соединение сравнительного примера 3	OH, OH	cbdc	>100	>100	79,4	>100
1-ОНР	-	ox	0,5	8,6	0,4	1,1

[0047]

Хотя соединения сравнительных примеров 5 и 6 имели низкую активность по сравнению с соединениями согласно настоящему изобретению, из результатов соединения сравнительного примера 5 и соединения сравнительного примера 6 стало ясно, что даже в случае, когда X₁ и X₂ были преобразованы в cbdc, относительно комбинации аксиальных лигандов комплекса платины(IV), имеющего структуру dach, комбинация гидроксильной группы и атома хлора или атома брома является наилучшей. Более того, из результатов соединения примера 3 стало ясно, что комбинация, в которой Y представляет собой атом хлора, а X₁ и X₂ оба представляют собой атом хлора, также проявляет высокую противоопухолевую активность.

[0048]

Пример испытания 2 Испытание на растворимость в воде соединения примера 1 и соединения сравнительного примера 5

Соединение из примера 1 и соединения сравнительного примера 5 взвешивали, к каждому из соединений медленно добавляли дистиллированную воду, и таким образом определяли концентрацию, при которой кристаллы полностью растворялись. Результаты представлены в таблице 4. Растворимость 1-ОНР является эталонным значением, рассчитанным из значения, взятого из литературы.

[0049]

[Таблица 4]

	Растворимость (мг/мл)
Соединение примера 1	7
Соединение сравнительного примера 5	3
1-ОНР	2-2,5

[0050]

В результате стало ясно, что растворимость в воде соединения примера 1, которое представляет собой комплекс платины(IV), содержащий гидроксильную группу и атом галогена, введенные в качестве аксиальных лигандов согласно настоящему изобретению, примерно в 3 раза больше растворимости 1-ОНР, который является соответствующим комплексом платины(II). Более того, растворимость была выше в два раза или больше, чем растворимость соединения сравнительного примера 5, которое представляет собой существующий комплекс платины(IV).

[0051]

Пример испытания 3 Испытание на стабильность раствора в дистиллированной воде соединения примера 1 и соединения сравнительного примера 5

Соединение примера 1 и соединение сравнительного примера 5 взвешивали в сосуде, и соединения растворяли до концентрации 1 мг/мл с применением дистиллированной

воды. Каждый из водных растворов фильтровали с применением шприцевого фильтра, имеющего размер пор 0,45 мкм, и фильтрат встряхивали на водяной бане при 37°C в темноте. Отбор проб проводили с течением времени, и стабильность проверяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты представлены на фиг. 1.

[0052]

В результате испытания остаточное содержание соединения примера 1 через 74 часа составляло 99,1%, а остаточное содержание соединения сравнительного примера 5, которое представляет собой существующий комплекс платины(IV), составляло 63,7%. Очевидно, что соединение примера 1 согласно настоящему изобретению было стабильным в течение длительного периода времени в водном растворе, и было стабильным даже по сравнению с соединением сравнительного примера 5.

[0053]

Пример испытания 4 Испытание на стабильность раствора соединения примера 1 в физиологическом растворе

Соединение примера 1 взвешивали в сосуде, и соединение растворяли до концентрации 1 мг/мл с применением физиологического раствора. Раствор оставляли стоять при 5°C в темноте или встряхивали на водяной бане при 37°C без ограничения света, а остаточное количество количественно определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Остаточное содержание представлено в таблице 5.

[0054]

[Таблица 5]

	Условия	Остаточное содержание	
		3 часа	24 часа
Соединение примера 1	5°C, в темноте, оставляли стоять	100 %	98,77 %
Соединение примера 1	37°C, без ограничения света, встряхивали	100 %	94,43 %

[0055]

В целом, комплекс платины, содержащий уходящую группу, отличную от атома хлора, например, 1-ОНР, подвергается обмену ионов хлора в физиологическом растворе, и поэтому комплекс платины нестабилен в физиологическом растворе. Однако, как показывают результаты настоящего испытания, соединение примера 1 согласно настоящему изобретению, которое представляет собой комплекс платины(IV), содержащий дикарбоксилат в качестве уходящей группы, почти не подвергается разложению через 24 часа при 5°C в темноте даже в физиологическом растворе. Несмотря на то, что соединение примера 1 встряхивали при 37°C без ограничения света, что составляло более тяжелые условия, остаточное содержание составляло 94,4%, а соединение было стабильным даже в физиологическом растворе.

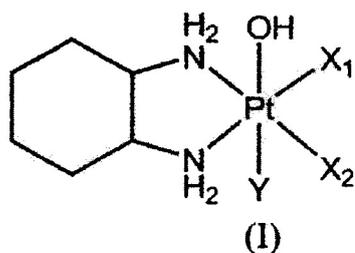
[0056]

Из различных результатов испытаний, описанных выше, стало ясно, что комплекс платины(IV) согласно настоящему изобретению обладает превосходной противоопухолевой активностью и превосходной растворимостью и обладает превосходными характеристиками, что даже в случае получения раствора комплекса платины, комплекс платины является химически устойчивым.

(57) Формула изобретения

1. (1) Комплекс платины (IV), представленный следующей общей формулой (I):
[Химическая формула 1]

5



10

где X_1 и X_2 каждый представляют собой атом галогена или связаны вместе, образуя дикарбоксилат, выбранный из группы, состоящей из оксалата, малоната, сукцината и о-фталата; и Y представляет собой атом галогена.

2. Комплекс платины(IV) по п. 1, в котором X_1 и X_2 каждый представляют собой атом хлора или атом брома или связаны вместе, образуя оксалат.

15

3. Комплекс платины(IV) по п. 1 или 2, в котором 1,2-циклогександиаминовый лиганд представляет собой (1R,2R)-циклогександиаминовый лиганд.

4. Противоопухолевый агент, содержащий комплекс платины(IV) согласно любому из пп. 1-3, в качестве активного ингредиента.

20

25

30

35

40

45

Фигура 1

