
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8004752**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Geneesmiddel tegen kanker op basis van een platinaverbinding, werkwijze voor de bereiding hiervan en de hierbij te gebruiken platinaverbinding.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07F15/00, A61K31/28.
- ⑦1 Aanvrager: Johnson, Matthey & Co. Ltd. te Londen.
- ⑦4 Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.
Algemeen Octrooibureau
Boschdijk 155
5612 HB Eindhoven.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8004752.
- ②2 Ingediend 22 augustus 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 23 augustus 1979.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7929442 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 25 februari 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Aanvrager: Johnson, Matthey & Co., Limited, Londen. Engeland.

Korte aanduiding: Geneesmiddel tegen kanker op basis van een platina-verbinding, werkwijze voor de bereiding hiervan en de hierbij te gebruiken actieve platina-verbinding.

5

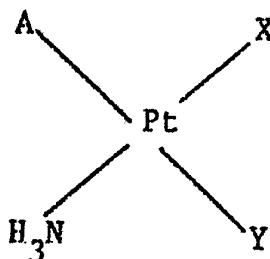
De uitvinding heeft betrekking op een geneesmiddel tegen kanker op basis van een platina-verbinding door de actieve stof in een voor geneeskundige doeleinden geschikte toedieningsvorm te brengen. Met name heeft de uitvinding betrekking op platina-coördinatieverbindingen die kunnen worden toegepast in farmaceutische samenstellingen en de toepassing van deze platina-verbindingen in geneesmiddelen ter behandeling van kwaadaardige tumor of kwaadaardig neoplasme.

De toepassing van bepaalde coördinatieverbindingen van platina voor de behandeling van kanker wordt algemeen geaccepteerd als een therapeutische techniek waarbij de meest algemeen bekende platina-verbinding voor dit doel cis-diaminedichloorplatina(II) is. Deze verbinding is actief tegen een groot aantal tumoren maar heeft een aantal ongewenste nevenwerkingen.

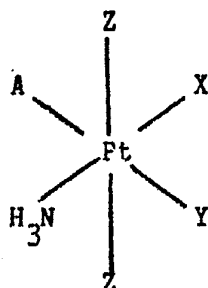
Bij het verder onderzoek naar een geschikt vervangingsmiddel voor de bovenvermelde verbinding is gezocht naar verbindingen met een hoge activiteit en/of lagere toxiciteit, waartoe een aantal analoge verbindingen zijn bereid en onderzocht. De meeste van deze verbindingen komen overeen met algemene formule $Pt(II)A_2X_2$ of overeen met algemene formule $Pt(IV)A_2X_2OH_2$ waarbij X een anion is zoals chloride en A is een amine, waarbij in een dergelijke verbinding de aminegroepen gelijk zijn, hoewel er verbindingen zijn waarbij de aminegroepen gekozen zijn uit meerdere aminesoorten, bijvoorbeeld vertakte amines, welke stoffen nader zijn onderzocht vanuit theoretisch standpunt.

Het is nu gebleken dat het mogelijk is om geneesmiddelen te bereiden met betere resultaten dan de bekende platina-verbindingen door het bereiden van een geneesmiddel volgens de uitvinding en dit wordt hierdoor gekenmerkt dat de platina-verbinding overeenkomt met formule

35



of een cis-trans-coördinatieverbinding van platina (IV) met structuur



waarbij

10 A een amine is met formule $R-NH_2$, waarbij R een al of niet gesubstitueerde rechte of vertakte keten of cyclische alkylgroep is, X en Y zijn een gelijk of verschillend halogeenatoom en de groepen Z zijn halogeen of hydroxy.

15 Uit de gedane onderzoeken is gebleken dat complexen van platina (II) en platina (IV) aminegroepen bevatten waarbij de aminegroepen verschillend zijn en kunnen worden bereid en dat deze complexen verrassend goede resultaten geven in vergelijking met cis-diaminedichloroplatina(II) wanneer deze stoffen gebruikt worden ter behandeling van een kwaadaardige tumor en/of kwaadaardig neoplasme.

20 Alifatische amines met een rechte keten met algemene formule $n-C_xR'_{2x+1}NH_2$ waarbij x integer is met de waarde 1-9 en de R'-groep gelijk of verschillend zijn en gekozen uit waterstof, gesubstitueerde of niet-gesubstitueerde aryl- cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryloxy, halogeen pseudohalogeen, hydroxy, carbonyl, formyl, nitro, amino, acylamino, 25 sulfonzuur en zouten hiervan en carbonzuur en zouten hiervan en esters. Vertakte alifatische amines met algemene formule $iso-C_yR''_{2y+1}NH_2$, waarbij y is een integer met de waarde 3-9 en de R''-groepen zijn gelijk of verschillend en wel gekozen uit waterstof, gesubstitueerde of niet gesubstitueerde alkyl, aryl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy en 30 aryloxy, halogeen, pseudohalogeen, hydroxy, carbonyl, formyl, nitro, amino, acylamino, sulfonzuur en zouten hiervan, en carbonzuur en zouten hiervan en esters hiervan.

35 Cyclische alkylamines met algemene formule $cyclo-C_zR'''_{2z-1}NH_2$, waarbij z een integer is met de waarde 3-7 en R''' zijn groepen die gelijk of verschillend zijn en gekozen uit waterstof, gesubstitueerde of niet gesubstitueerde alkyl, aryl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy en aryloxy, halogeen, pseudohalogeen, hydroxy, carbonyl, formyl, nitro, amino, acylamino, sulfonzuur en zouten hiervan en carbonzuur en zouten en

esters hiervan.

Bij voorkeur zijn de groepen R', R'' en R''' alle waterstof, maar wanneer een of meer van deze groepen afwijkend is van waterstof is dit bij voorkeur een lagere alkylgroep zoals methyl of ethyl of een oplosbaar makende groep zoals een zuur of een zout hiervan. Wanneer een oplosbaar makende groep wordt toegepast in de vorm van een zout, kan het zout bijvoorbeeld het natrium, kalium of lithiumzout zijn wanneer de omstandigheden geschikt zijn en de klinische omstandigheden een hoge oplosbaarheid gewenst maken. Verder kan het de voorkeur verdienen dat R', R'' en R'''-groepen bevatten die zuurstof en zwavel bevatten zodat een dubbelgebonden zuurstofatoom of zwavelatoom wordt weergegeven door twee R-groepen.

Voorbeelden van bepaalde verbindingen volgens de uitvinding zijn:

cis-dichlooramine--isopropylamine-platina(II),
cis-dichlooramine--ethylamine-platina(II),
cis-dichlooramine--cyclopentylamine-platina(II), en
de hiermee overeenkomende platina(IV)-stoffen met trans-halo of trans-OH-groepen.

De aanduiding "pseudohalogen" in deze beschrijving heeft de betekenis zoals aangegeven door Cotton en Wilkinson op bladzijde 560 van "Advanced Inorganic Chemistry" Interscience Publishers, (1966) als zijnde een molecuul bestaande uit meer dan twee electro-negatieve atomen, die in de vrije toestand gelijken op halogenen. Dergelijke pseudohalogenen doen anionen ontstaan die overeenkomen met het gedrag van halide-ionen, Voorbeelden van geschikte pseudohalogenen zijn cyanaat, thiocyanaat en azide.

De aanduiding "cis" zoals gebruikt bij de verbindingen volgens de uitvinding betekent dat A niet aanwezig kan zijn in de positie trans ten opzichte van B en X niet aanwezig kan zijn in de positie trans ten opzichte van Y. De aanduiding "trans" wanneer gebruikt in samenhang met platina (IV) verbindingen volgens de uitvinding geeft aan dat twee Z-groepen respectievelijk boven en beneden het A-B-X-Y-vlak van het molecuul aanwezig zijn.

Het is gebleken dat verbindingen volgens de uitvinding actief zijn ten opzichte van kanker of kwaadaardige tumor of kwaadaardig neoplasme. Meestal worden deze verbindingen gebruikt in samenhang met farmaceutisch acceptabele dragers hiervoor. Zodoende is een tweede aspect

8004752

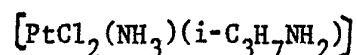
volgens de uitvinding het verkrijgen van farmaceutische samenstellingen die een verbinding bevatten volgens het eerste aspect volgens de uitvinding en een farmaceutisch-acceptabele drager voor deze verbinding. Dergelijke verbindingen kunnen worden samengesteld zodat ze geschikt zijn voor parenterale of orale toediening aan mensen en dieren met een kwaadaardige tumor of neoplasme.

De bereiding van verbindingen volgens de uitvinding heeft een lage totaal opbrengst tot gevolg door het groot aantal trappen dat hierbij moet worden uitgevoerd. Hierbij wordt uitgegaan van het complex $K[PtCl_3(NH_3)]$, dat zelf wordt bereid door uit te gaan van $cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$ en de uiteindelijke opbrengst varieert van 20 tot 40%. Gewoonlijk wordt bij deze bereiding een zwart neerslag gevormd in het reactiemengsel binnen 16 uren vanaf het mengen van de reagentia en dit duidt op de ontleding tot platinametaal. Ondanks het colloïdale platina wordt de afgescheiden vaste verbindingen echter volledig opgelost in DMF en kan door een filter worden gevoerd als een zwarte oplossing, hetgeen leidt tot een witte vaste stof en een rode vloeistof na behandeling met HCl.

De bereiding van twee complexen volgens de uitvinding zal nader worden beschreven aan de hand van onderstaande voorbeelden.

Voorbeeld I

De bereiding van amminedichloorisopropylamineplatina(II)



Isopropylamine werd in een hoeveelheid van 1,38 g (0,024 mol) overeenkomend met 2,0 ml gemengd met ongeveer 5 ml water en toegevoegd aan een geroerde oplossing van 8,5 g (0,024 mol) $K[PtCl_3(NH_3)]$ in 30 ml water. De rode oplossing werd in een koelkast geplaatst gedurende 1 nacht waarna een zwart neerslag werd verkregen. Het mengsel werd gedurende in totaal 3 dagen gehouden op een temperatuur van 0°C en vervolgens werd de vaste stof afgefiltreerd over een filter met porositeit 3, gewassen met water en ethanol en aan de lucht gedroogd ter verkrijging van een zwart en groen mengsel van vaste stof. Het water bevattende waswater was zwart gekleurd. De opbrengt aan ruw product bedroeg 2,8 g (34%).

Het ruwe product werd fijngemaakt in een vijzel ter verkrijging van een licht grijs poeder. Dit werd geroerd met 7 ml DMF en actieve kool en de oplossing werd afgefiltreerd over een filter met porositeit 4. Aan het zwarte filtraat werd 7 ml 50% HCl toegevoegd ter verkrijging van een rode oplossing en een geel neerslag. Het mengsel werd gedurende 30 mi-

8004752

nuten gehouden op een temperatuur van 5 °C afgefiltreerd en gewassen met 50% HCl en ethanol en aan de lucht gedroogd ter verkrijging van een geel product. De opbrengst bedroeg 1,2 g.

Het product werd in een hoeveelheid van 1,1 g herkristalliseerd uit DMF/HCl (50%) zonder dat actieve kool werd toegepast. Zodoende werd 0,6 g product verkregen hetgeen overeenkomt met een overall-opbrengst van 7,3%.

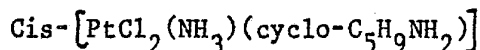
De gegevens met betrekking tot de elementaire analyse waren:

		Pt(%)	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
10	berekend	57,0	10,5	3,5	8,2	20,7
	gevonden	-	11,0	3,7	8,8	-

De gegevens met betrekking tot het infraroodspectrum zijn dat een stikstof-waterstofstretching werd gevonden bij 3300, 3270, 3200 en 3120 cm⁻¹.

15 Voorbeeld II

De bereiding van cis-amminecyclopentylaminedichloorplatina(II)



Met behulp van een pipet werd 4,3 ml (0,044 mol) cyclopentylamine direct toegevoegd aan een oplossing van 0,046 mol K₂[PtCl₃(NH₃)] in 65 ml water aanwezig in een bekersglas van 100 ml. De rode oplossing werd gedurende 4 dagen bij een temperatuur van 5 °C in het donker bewaard en de vaste stof afgefiltreerd, gewassen met water en ethanol en aan de lucht gedroogd. De opbrengst bedroeg 1 g. De herkristallisatie werd herhaald met 5 ml DMF en 1:1 HCl in een hoeveelheid van 6 ml ter verkrijging van een lichtgele vaste stof. De opbrengst bedroeg 0,8 g (overall-opbrengst = 4,8%)

De gegevens met betrekking tot de elementaire analyse waren:

		Pt(%)	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
	berekend	53,0	16,3	3,8	7,6	19,3
30	gevonden	-	16,4	3,8	7,3	-

De gegevens met betrekking tot het infraroodspectrum waren dat de stikstof-waterstofstretching werd gevonden bij 3290, 3250, 3220 en 3140 cm⁻¹.

Verbindingen volgens de uitvinding werden onderzocht met betrekking tot de activiteit ten opzichte van ADJ/PC6A vaste tumor en ten opzichte van L1210 leukemie bij muizen. Het hierbij verkregen resultaat was dat de LD₅₀-waarde, hetgeen een maat is voor de toxiciteit en de lethale dosis aangeeft in mg/kg lichaamsgewicht bij 50% van de gedode

8004752

dieren en ID_{90} -waarde hetgeen een aanduiding is voor de activiteit ten opzichte van tumor en de dosering betreft die een remming bewerkstelligde van 90% van het tumorgewicht. De therapeutische index (TI) is de verhouding van de LD_{50} -waarde ten opzichte van de ID_{90} -waarde en geeft de selectiviteit aan van de verbinding. Voor vaste tumoren werd de mate van remming gemeten door een vergelijking van de behandelde en niet behandelde (vergelijkende) tumor. Dit werd uitgedrukt als een percentage en aangegeven als T/C. Voor leukemie werd de gemiddelde overlevingstijd vergeleken met een van de vergelijkende proefnemingen en een verhoging van de levensduur is een maat voor de anti-tumoractiviteit en wordt aangegeven als T/C %.

Voor ADJ/PC6A tumor werd de tumor subcutaan ingebracht bij vrouwelijke Balb/C-muizen en de behandeling werd begonnen 24 dagen later onder toepassing van een suspensie van de complexen in arachis olie. Voor L1210 leukemie werden 10^5 - 10^6 cellen intraperitoneaal geïmplanteerd in vrouwelijke RDF_1 -muizen en de verbinding werd ook intraperitoneaal in een zoutoplossing toegediend.

De hierbij verkregen resultaten zijn samengevat in de tabellen A en B. Voor het onderzoek tegen ADJ/PC6A tumor werden de resultaten vergeleken met cis-dichloordiammineplatina(II). Voor L1210-leukemie werd een dagelijkse dosering toegediend gedurende 9 dagen.

TABEL A

ADJ/PC6A tumor.

25	verbinding	ID_{90}	LD_{50}	TI
	cis- $[PtCl_2(NH_3)(C_2H_5NH_2)]$	0,9	11,3	12
	cis- $[PtCl_2(NH_3)(cyclo-C_5H_9NH_2)]$	0,5	11,3	25
	cis- $[PtCl_2(NH_3)_2]$ (bekende verbinding)	1,6	13,0	8

30

TABEL B

L1210 leukemie

35	verbinding	dosering (mg/g)	T/C (%)
	cis- $[PtCl_2(NH_3)(C_2H_5NH_2)]$	één keer 6	143
		dagelijks 3	171
	cis- $[PtCl_2(NH_3)(i-C_3H_7NH_2)]$	één keer 3	150
		dagelijks 1,5	171
	cis- $[PtCl_2(NH_3)(cyclo-C_5H_9NH_2)]$	één keer 3	150
		dagelijks 1,5	193

8004752

Het is gebleken dat de complexen volgens de uitvinding een hoge activiteit hebben ten opzichte van tumoren die onderzocht zijn en minder toxisch zijn dan cis-dichloordiammineplatina(II). Verder werd gevonden dat de telling van witte bloedcellen en het ureum-stikstofgehalte in
5 bloed, hoewel deze in het begin nadelig worden beïnvloed, een neiging hebben om te herstellen na een periode van zeven dagen.

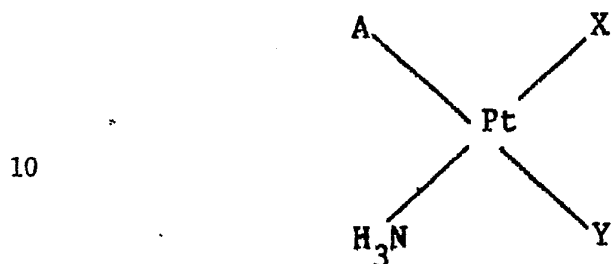
10

-conclusies-

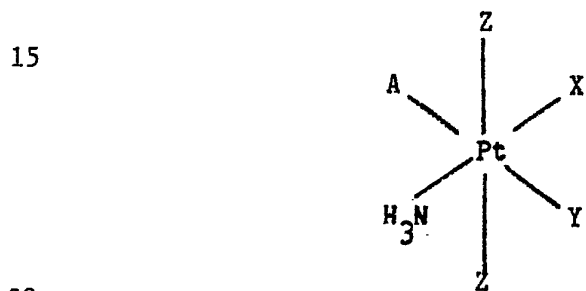
8004752

CONCLUSIES:

1. Geneesmiddel tegen kanker op basis van een platinaverbinding door de actieve stof in een voor geneeskundige doeleinden geschikte
5 toedieningsvorm te brengen, met het kenmerk, dat de platinaverbinding overeenkomt met formule



of een cis-trans-coördinatieverbinding van platina(IV) met structuur



waarbij A is een amine met formule $R-NH_2$ waarbij R een al
of niet gesubstitueerde rechte of vertakte keten of cyclisch alkylgroep is
X en Y zijn een gelijk of verschillend halogeenatoom en
de groepen Z zijn halogeen of hydroxy.

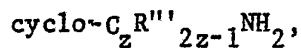
25 2. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R een rechte alkylketen is en het amine algemene formule $n-C_x R'_{2x+1} NH_2$ heeft waarbij x een integer is met de waarde 1-9 en R'-groepen gelijk of
verschillend zijn en gekozen uit waterstof, gesubstitueerde of niet gesubstitueerde aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy en aryloxy, halogeen
30 pseudohalogeen, hydroxy, carbonyl, formyl, nitro, amino, acylamino, sulfonzuur en zouten hiervan en carbonzuur en zouten en esters hiervan.

3. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R is een vertakte alkylketen en het amine algemene formule $iso-C_y R''_{2y+1} NH_2$
35 heeft waarbij y een integer is met de waarde 3-9 en R''-groepen gelijk of verschillend zijn gekozen uit waterstof, gesubstitueerde of niet gesubstitueerde alkyl, aryl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy en aryloxy, halogeen, pseudohalogeen, hydroxy, carbonyl, formyl, nitro, amino, acylamino, sulfonzuur en zouten hiervan en carbonzuur en zouten en esters

8004752

hiervan.

4. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R een cyclisch alkyl is en het amine overeenkomt met formule



5 waarbij z een integer is met de waarde 3-7 en R'''-groepen gelijk of verschillend zijn en gekozen uit waterstof, gesubstitueerde of niet gesubstitueerde alkyl, aryl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy en aryloxy, halogeen, pseudohalogeen, hydroxy, carbonyl, formyl, nitro, amino, acylamino, sulfonzuur en zouten hiervan, en carbonzuur en
10 zouten en esters hiervan.

5. Geneesmiddel volgens conclusie 2-4, met het kenmerk, dat de groepen R', R'' en R''' waterstof zijn.

6. Geneesmiddel volgens conclusie 2-4, met het kenmerk, dat een of meer van de groepen R', R'' en R''' groepen zijn zoals een lagere
15 alkylgroep of oplosbaar makende groepen of twee van de R-groepen zuurstof of zwavel voorstellen.

7. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat dit omvat:

20 cis-dichlooramineisopropylamine-platina(II),
cis-dichlooramine-ethylamineplatina(II), of
cis-dichlooramine-cyclopentylamineplatina(II).

8. Geneesmiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het platina (IV)-analoge verbindingen bevat volgens conclusie 7, met trans-halo- of trans-hydroxygroepen.

25 9. Platinaverbindingen toepasbaar als actieve stof in een geneesmiddel, met het kenmerk, dat dit platinaverbindingen zijn zoals beschreven in conclusie 1-8.

30 10. Werkwijze ter bereiding van een geneesmiddel tegen kanker op basis van een platinaverbinding, met het kenmerk, dat men platina-verbindingen zoals beschreven in conclusie 9 samenstelt tot een voor geneeskundige doeleinden toepasbare toedieningsvorm.

11. Werkwijze voor het bereiden van platinaverbindingen, met het kenmerk, dat men platinaverbindingen zoals beschreven in conclusie 9 bereidt op een voor analoge verbindingen bekende wijze.

35

Eindhoven, augustus, 1980

8004752