



ESPAÑA

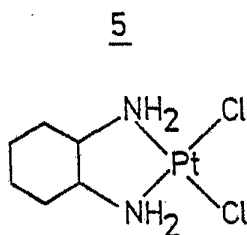
19 ES	11 NUMERO 482.240	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 5-7-79	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
78.07334			6 de julio de 1.978			HOLANDA		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F15/00//A61K31/295			52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN COMPLEJO DE PLATINO-AMINA.								
71 SOLICITANTE (S) NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE VOOR TOEGEPAST- NATUURWETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Juliana van Stolberglaan 148, THE HAGUE, Holanda								
72 INVENTOR (ES) Jan BERG., Eric Jan BULTEN., Francois VERBEEK								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO								

La invención se relaciona con un procedimiento de obtención de nuevos complejos de platino-diamina, de utilidad en el tratamiento de cáncer, tal como hinchazones malignos y tumores malignos.

5 Los citados complejos de platino-diamina son conocidos por el artículo de A.P. Zipp y S.G. Zipp. J. Chem. Ed., 54(12)(1977), página 739, los cuales describen la aplicación de dicloruro de cis-platino-diamina para el tratamiento de cáncer. Se establece que los compuestos de platino tienen un amplio espectro como agentes antitumorales, pero también que poseen importantes inconvenientes, en particular que los
10 mismos son tóxicos a los riñones. Como método para contrarrestar la toxicidad a los riñones, se sugiere una combinación del dicloruro de cis-platino-diamina con otra sustancia o con el empleo de grandes cantidades de líquido u otras técnicas para llevar a cabo un flujo adecuado a través de los riñones. Por otra parte, se mencionan varios complejos de platino-amina diferentes, entre los cuales se encuentra el compuesto de fórmula 5:



20 El Wadley Medical Bulletin, vol. 7, No 1, pp 114-134, menciona un gran número de complejos de platino-diamina, entre los cuales se encuentra cis-platino-dicloro-diamina, para el tratamiento de cáncer. Aquí, igualmente, la toxicidad a los riñones se establece como el inconveniente más importante de los compuestos.

Chem. y Eng. News, 6 Junio 1.977, pp. 29-30, describe también

el dicloruro de cis-platino-diamina y su aplicación para el tratamiento de cáncer. Igualmente, aquí se menciona la toxicidad a los riñones como el inconveniente más importante.

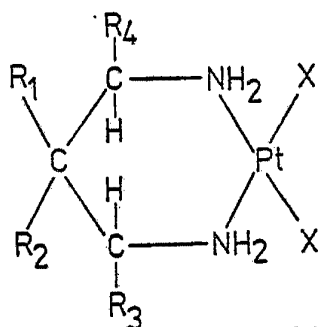
5 En el artículo Cancer Chemotheray Reports Part 1, Vol. 59, No 3, Mayo/Junio 1.975, pp. 629-641 aparece también la toxicidad a los riñones del complejo cis-dicloro-diamina-platino (II). Debido a su toxicidad a los riñones y a su bajo índice terapéutico, se investigaron otros complejos de platino para el tratamiento del cancer. Para este fin, se ensayaron combinaciones de cis-dicloro-diamina-platino (II) con otros
10 productos quemoterapéuticos; similarmente se ensayaron nuevos complejos de platino, pero resultaron ser demasiado tóxicos. Se encontró, por ejemplo, que cis-dicloro-bisciclopentilamina-platino (II) es poco nocivo para los riñones, pero resulta tóxico para el bazo. Por otra parte, los llamados "azules platino", una mezcla de cantidades diferentes de 5 o
15 más componentes inseparables se mencionan para el tratamiento del cáncer.

A partir de las solicitudes de Patente Holandesas Nos 73.04880, 73.04881, 73.04882 y 77.03752, se conoce un gran número de complejos de platino-diamina, entre los cuales se encuentra el compuesto de fórmula 5 anteriormente indicada. En todos los compuestos dotados de
20 un nucleo, los átomos de nitrógeno están enlazados directamente al núcleo, los compuestos de las tres solicitudes primeramente mencionadas, se comparan con el dicloruro de cis-platino-diamina, resultando tener mejores efectos. Ninguna de las solicitudes establece referencias con respecto a la toxicidad sobre los riñones.

25 Se han encontrado nuevos complejos de platino-diamina que resultan bien adecuados para el tratamiento del cáncer y que exhiben poca o ninguna toxicidad para los riñones.

Los complejos de platino-diamina según la invención se caracterizan por la siguiente fórmula 1:

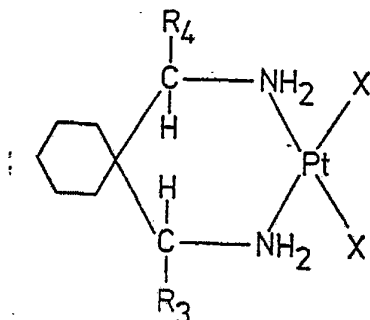
1



5 en la que R_1 y R_2 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, sustituido o insustituido, mientras que R_1 y R_2 pueden formar conjuntamente un grupo cicloalquilo sustituido o insustituido, R_3 y R_4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o aralquilo, sustituido o insustituido, y X representa un grupo aniónico.

Se prefieren los compuestos de fórmula 2:

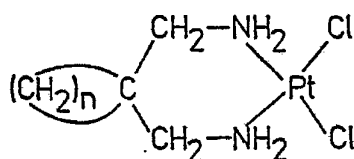
2



en la que R_3 , R_4 y X se definen como anteriormente.

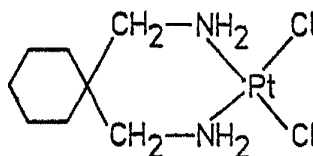
10 Preferiblemente se utilizan cis-dicloro-1,1-di(aminometil)cicloalquil-platino(II), de fórmula 3.

3



en donde n es 2-7, preferiblemente 3-5, y más preferiblemente cis-dicloro-1,1-di(aminometil)ciclohexil-platino (II) de fórmula 4:

4



5 En las fórmulas 1 y 2 antes mencionadas, el grupo aniónico X es preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, un resto sulfato o un resto carboxilato sustituido o insustituido, tal como un grupo oxalato, malonato o malonato sustituido.

10 Las investigaciones realizadas por National Cancer Institute, Bethesda, U.S.A., y European Organization for Research on the Treatment of Cancer, Bruselas, Bélgica, han demostrado que los compuestos según la invención exhiben una actividad altamente terapéutica contra el cáncer.

15 En contraste con los complejos de platino conocidos hasta el presente y utilizados en la práctica para combatir el cáncer, tal como dicloruro de cis-platino-diamina (PDD), se encontró igualmente que los compuestos según la invención exhiben poca toxicidad para los riñones e incluso ninguna en absoluto.

20 Como se demuestra por los valores de actividad terapéutica, establecidos en la Tabla A, los nuevos compuestos exhiben una interesante actividad anti-tumoral contra un gran número de distintos tipos de tumores, tal como leucemia lenfocítica P 388, leucemia linfoidea L 1210, endimoblastoma y melanocarcinoma B 16. La actividad terapéutica de los nuevos compuestos relacionados es superior a la del dicloruro de cis-pla

tino-diamina (PDD) que se utiliza como un producto quemoterapéutico clínico experimental.

Un inconveniente muy serio del PDD aplicado en la práctica, así como de todos los otros complejos de platino anticancerígenos que han sido conocidos hasta el presente, es, como ya se ha indicado, la elevada toxicidad de estos compuestos, siendo la toxicidad a los riñones la más peligrosa, lo cual está limitando en realidad la dosis que puede aplicarse en la práctica.

A pesar de las considerables investigaciones en este campo, no se ha tenido éxito hasta el presente para desarrollar compuestos con una actividad anti-cancerosa comparable a la del PDD, pero con una toxicidad (a los riñones) significativamente inferior.

Sorprendentemente, los compuestos según la invención no exhiben efectos secundarios nocivos sobre los riñones. Esto fue determinado por medio de un examen histológico de ratas después de tratamiento con dosis tóxicas de compuestos de fórmulas 4 y 7 más abajo descritas, y compuestos relacionados de este tipo, mientras se establecieron, en un examen similar con PDD, serios daños en los riñones.

Ninguno de los nuevos complejos tiene un efecto perjudicial sobre el funcionamiento de los riñones. Un método significativo de conocimiento general para la determinación de la toxicidad en los riñones, implica la evaluación del porcentaje de nitrógeno de urea en la sangre (nitrógeno de urea en sangre, BUN, indicado también como nitrógeno no proteínico NPN).

Como se desprende de la Tabla B, los compuestos según la invención no tienen efecto alguno sobre el contenido en nitrógeno de urea en la sangre. Tanto a dosis correspondientes con la cantidad LD₁₀ como aquellas correspondientes con la cantidad LD₅₀, los contenidos en nitrógeno de urea en la sangre son idénticos a los valores de control. El compuesto PDD, por el contrario, a una dosis LD₁₀ después de los tiempos

indicados, proporciona ya una subida a un aumento cuádruple en el contenido en nitrógeno de urea, mientras que este se aumenta en un factor no inferior a 11 a una dosis LD₅₀.

TABLA A. Actividad anti-cancerosa en ratones^a

Compuesto	Tipo de ratones ^a	Tumor ^a	Dosis/ inyección (mg/kg)	T/C ^d (%)
de fórmula 4	06	PS	6,25	201
			3,12	181
			1,56	153
idem	06	LE	12,5	234
			6,25	180
			3,12	145
idem	03	EM	6,00	126
idem	02	B1	6,00	208
PDD	02	B1	3,00	208
			1,50	190
			2,0	197
de fórmula 7	06	PS	25,0	226
			12,5	177
			6,25	162
idem	06	LE	80,0	138
idem	03	EM	12,5	163
de fórmula 8	06	LE	6,25	130
			12,5	289
			12,5	323
de fórmula 9	06	LE	12,5	274
de fórmula 11	06	LE	12,5	148
de fórmula 10	06	LE	12,5	

Notas:

a: Para una información más detallada relativa al procedimiento de ensayo y su interpretación, vease instrucción 14, estudio de la interpretación del resumen de datos y resumen de dicho estudio, Drug Evaluation Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, 20014, 1977.

b: 0,2 = Código de ratón B₆D₂(BDF); 0,3 = Código de ratón C 57 BL/6; 0,6 = Código de ratón CD₂F₁(CDF₁).

c: PS = leucemia linfocítica P 388; LE = leucemia linfoidea L 1210; EM = ependimoblastoma; B₁ = melanocarcinoma B₁₆.

5

10

15

d: Periodo de supervivencia de los ratones tratados (T) en relación con los ratones sin tratar (C); la actividad terapéutica es significativa a $T/C \gg 125$.

TABLA B. Porcentaje de nitrógeno de urea en la sangre después de administrar los complejos de platino (en la rata).

5

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Número de días después de la inyección	Porcentaje de nitrógeno de urea en sangre
de fórmula 4	8(LD ₁₀)	0	10
		2	10
		4	15
idem	15(LD ₅₀)	0	10
		2	15
		4	17

TESTIGOS	-	0	10
		2	9
		4	11

PDD	3(LD ₁₀)	0	10
		2	13
		4	52
	7,6(LD ₅₀)	0	10
		2	78
		4	148

La preparación de los compuestos anteriormente indicados (es decir, en las Tablas A y B) se ilustran los siguientes ejemplos.

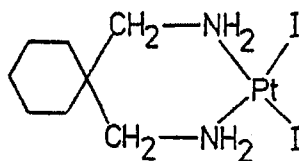
Los compuestos fueron preparados de acuerdo con el método de S.C. Dhara: Indian J, Chem. 8, 193 (1970).

10

EJEMPLO I

Cis-diyodo-1,1-di (aminometil)ciclohexano-platino(II), de fórmula 6:

6



A una solución de 16 gr de K_2PtCl_4 en 160 ml de agua, se añade una solución de 26,4 gr de KI en 20 ml de agua y la mezcla se calienta durante 5 minutos en un baño de agua.

5 Se añaden entonces 6,4 gr de 1,1-di(aminometil)ciclohexano y una vez agitada la mezcla durante 5 minutos, se succiona el precipitado y se lava tres veces con agua caliente, dos veces con alcohol etílico frío y dos veces con éter. Rendimiento 22,1 gr.

EJEMPLO II

10 Cis-dicloro-1,1-di(aminometil)ciclohexano-platino(II) de fórmula 4 anteriormente indicada.

Se añaden 11,8 gr del derivado diyodo preparado según el ejemplo 1, a una solución de 6,6 gr de $AgNO_3$ en 48 ml de agua.

15 Una vez agitada la mezcla durante 10 minutos a 95-100°C, el AgI se filtra y se lava con agua. Al filtrado claro se añaden 3,28 gr de KCl y la mezcla se agita durante 12 minutos a 95-100°C. Una vez enfriada la mezcla, el precipitado se succiona y se lava con agua. Rendimiento 6,0 gr.

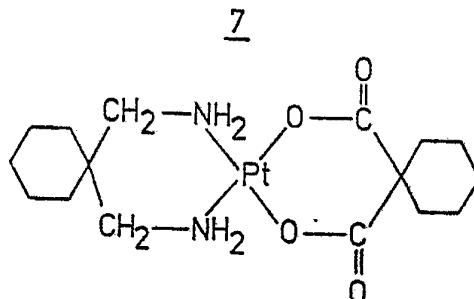
Análisis (% en peso):

Calculado: C:23,53; H:4,45; N:6,87; Pt:47,30;

20 Encontrado: 23,32; 4,46; 6,86; 47,63.

EJEMPLO III

Cis-ciclopentametileno-malonato-1,1-di(aminometil)ciclohexano-platino(II) de fórmula 7:



A una solución de 11,55 gr de AgNO_3 en 85 ml de agua, se añaden 20,65 gr del derivado diyodo, preparado según el ejemplo I.

Una vez agitada la solución durante 10 minutos a $95-100^\circ\text{C}$, el AgI se filtra y se lava con agua. Cuando el filtrado está todavía caliente, se añade una solución de 5,0323 gr de ácido ciclopentametilenoalónico en 114,34 ml de hidróxido sódico 0,51125 N y la mezcla se calienta durante 12 minutos a $95-100^\circ\text{C}$. Una vez enfriada la mezcla, el precipitado se succiona y se lava con agua. Después de secar bajo presión reducida, el producto obtenido se extrae con 4 litros de metanol, se trata la solución metanólica con carbón activado, se filtra hasta que resulta clara y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se suspende en 500 ml de alcohol, se succiona y se lava con metanol.

Rendimiento: 4,75 gramos.

Análisis (% en peso):

Calculado: C:37,86; H:5,56; N:5,52; Pt:38,46.

Encontrado: 37,50; 5,50; 5,60; 38,19.

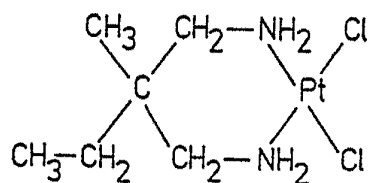
De forma análoga a los ejemplos I y II, se preparan los siguientes compuestos, los cuales son sustancias cristalinas de color amarillo muy pálido.

EJEMPLO IV

Cis-dicloro-(2-metil-2-etil)-1,3-propanodiamina-platino (II) de fórmula

8:

8



Rendimiento: 55% en peso.

Análisis (% en peso):

5

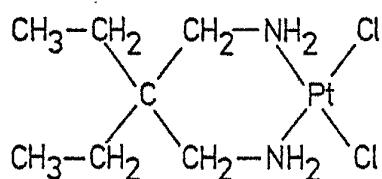
Calculado: C: 18,86; H: 4,22; N: 7,33; Pt: 51,04; Cl: 18,55.

Encontrado: 18,73; 4,14; 7,26; 51,33; 18,69.

EJEMPLO V

Cis-dicloro-2,2-di-*etil*-1,3-propanodiamina-platino(II) de fórmula

9



Rendimiento: 70% en peso.

Análisis (% en peso):

10

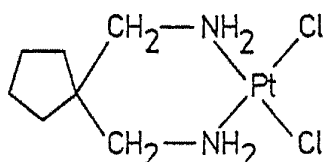
Calculado: C: 21,22; H: 4,58; N: 7,07; Pt: 49,24; Cl: 17,89.

Encontrado: 21,04; 4,50; 7,02; 49,43; 17,83.

EJEMPLO VI

Cis-dicloro-1,1-di(aminometil)ciclo-pentano-platino(II) de fórmula

10



Rendimiento: 70% en peso

Análisis (% en peso):

Calculado: C: 21,53; H: 4,09; N: 7,11; Pt: 49,49; Cl: 17,98.

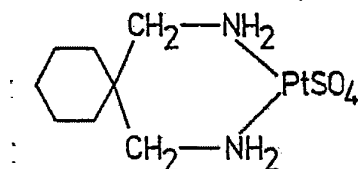
Encontrado: 21,36; 4,10; 7,14; 49,27; 17,91.

5

EJEMPLO VII

Cis-1,1-di(aminometil)ciclohexano-platino(II); sulfato de fórmula 11.

11



En 150 ml de agua se suspenden 2 gr del derivado diyodo, preparado como en el ejemplo 1. Después de agitar durante 20 horas con un gramo de Ag₂SO₄, el AgI se filtra y se lava con agua. El filtrado se evapora.

10

Rendimiento: 1,1 g ~ 80% en peso.

Análisis (% en peso):

Calculado: C: 22,17; H: 4,19; N: 6,46

Encontrado: 22,02; 4,62; 6,31

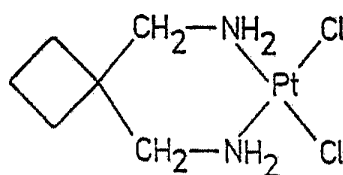
15

De acuerdo con el método de G.L. Johnson: Inorg. Synth. VIII pp 242-244, se prepararon los siguientes compuestos:

EJEMPLO VIII

Cis-dicloro-1,1-di(aminometil)ciclobutano-platino (II) de fórmula 12.

12



Se disuelven 2,8 gr de 1,1-di(aminometil)ciclobutano, 2 gr

HCl y 6,2 gr de K_2PtCl_4 en 50 ml de agua, se calienta a 95-100°C y se añaden gota a gota 1,2 gr de hidróxido sódico en 25 ml de agua, tan rápidamente que el pH se mantenga en ± 6 .

5 El precipitado formado se succiona, se lava con agua y se seca. El producto se recibe en 250 - 300 ml de amoníaco líquido y se filtra. Después de evaporar el amoníaco, el producto se lava con HCl 2N, con agua y se seca.

Rendimiento: 3,7 g ~ 65% en peso.

Análisis (% en peso):

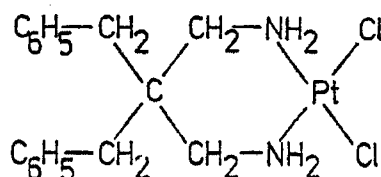
Calculado: C: 18,96; H: 3,71; N: 7,37; Pt: 51,31; Cl: 18,65.

10 Encontrado: 18,95; 3,67; 7,37; 51,02; 18,47.

EJEMPLO IX

Cis-dicloro-2,2-dibencil-1,3-propanodiamina-platino(II) de fórmula 13:

13



Rendimiento: 45% en peso.

Análisis: (% en peso):

Calculado: C: 39,24; H: 4,26; N: 5,38

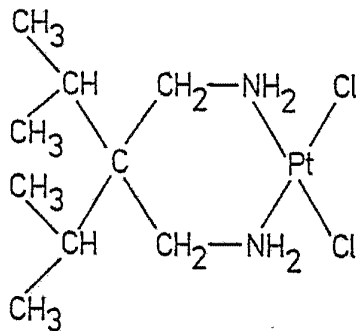
15 Encontrado: 39,81 4,38 5,73

EJEMPLO X

Cis-dicloro-2,2-diisopropil-1,3-propanodiamina-platino(II) de fórmula

14:

14



Proceso como en el ejemplo IX.

Análisis (% en peso):

Calculado: C: 25,48; H: 5,23; N: 6,60.

Encontrado: 26,31; 5,39; 6,90.

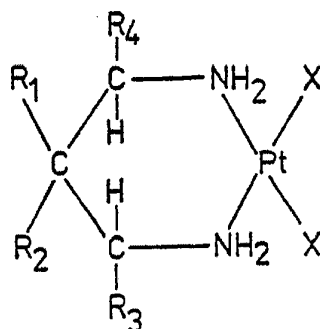
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente descritas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

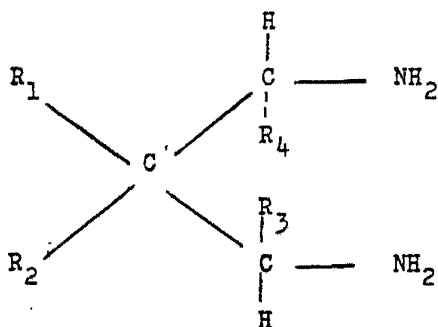
1.- Procedimiento de obtención de un complejo de platino-amina, en particular de obtención de un complejo de 1,3-alcanodiamina-platino (II) 2,2-sustituido, de fórmula (I)

5



10

en la que R₁ y R₂ independientemente pueden ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, sustituido o insustituido, mientras R₁ y R₂ pueden formar conjuntamente un grupo cicloalquilo sustituido o insustituido, R₃ y R₄ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o aralquilo, sustituido o insustituido, y X representa un grupo aniónico; caracterizado porque comprende añadir una solución de K₂PtCl₄ al hidrocloreuro de



15

hervir la mezcla; y añadir una solución de NaOH en agua hasta que el pH de la solución permanece en 6; y, si se desea, convertir X en otro anión mediante reacción de un compuesto de fórmula (I) en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente y X es yodo, con nitrato de plata, en un medio acuoso; separar el yoduro de plata formado; y reaccionar entonces con una solución acuosa de KX, en donde X es el anión deseado.

20

2.- Procedimiento de obtención de un complejo

de platino-amina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 ABR. 1900

NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE VOOR TOEGEPAST-
NATUURWETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

J. M. GOMEZ ACEBO Y RUMBU
D. D. Firmado: J. Sáenz Díaz

