

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 346**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/282** (2006.01)

**C01G 55/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2009 E 09776795 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2442801**

54 Título: **Un proceso para preparar sal de tricloroaminoplatinato y los productos obtenidos en el mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.11.2014**

73 Titular/es:

**VUB PHARMA A.S. (100.0%)  
Vltavska 53  
252 63 Roztoky, CZ**

72 Inventor/es:

**KYSILKA, VLADIMIR;  
MENGLER, JAN;  
KACER, PETR;  
CERVENY, LIBOR;  
HAVLOVIC, KAREL y  
POTUCKA, LUCIE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 523 346 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Un proceso para preparar sal de tricloroaminoplatinato y los productos obtenidos en el mismo

La presente invención hace referencia a un proceso para preparar una sal de tricloroaminoplatinato, al producto obtenido en el mismo y a su uso.

5 La sal de tricloroaminoplatinato es un producto intermedio sintético para preparar complejos de platino que presentan una actividad anticancerígena.

10 La sal potásica de tricloroaminoplatinato (al que se hace referencia aquí como  $K[PtCl_3(NH_3)]$ ) es un producto intermedio sintético frecuentemente utilizado para preparar complejos de platino con diferentes aminoligandos que tienen una actividad anticancerígena interesante, por ejemplo, el picoplatino y sus análogos. Existe una fuerte demanda de  $K[PtCl_3(NH_3)]$  de calidad farmacéutica, en particular, preparados de forma fácil y a un precio reducido.

15 Un modo posible de preparar  $K[PtCl_3(NH_3)]$  es una simple reacción de amoníaco con tetracloroplatinato de potasio  $K_2PtCl_4$ , que es el compuesto de platino más frecuente y disponible en el mercado. Sin embargo, el rendimiento del  $K[PtCl_3(NH_3)]$  en esta reacción es únicamente del 20% y el cis-dicloro-diamina-platino (II) (al que se hace referencia aquí como cisplatino) es el producto principal debido a la reacción posterior más rápida del  $K[PtCl_3(NH_3)]$  con amoníaco (Zhur, Neorg. Khim, 1958, 3(6),1312). El intercambio de amoníaco por una cantidad moderada de acetato de amonio conduce a un mayor rendimiento del  $K[PtCl_3(NH_3)]$ , que resulta ser de aproximadamente un 50%. Sin embargo, el producto obtenido es de baja pureza debido a la gran cantidad de material de partida  $K_2PtCl_4$ . El uso de una cantidad elevada de acetato de amonio conduce por otro lado a una cantidad relativa reducida del material de partida  $K_2PtCl_4$ . Sin embargo, debido a la rápida reacción posterior se obtiene de nuevo cisplatina como producto principal (Ivz. Sektora Platiny i Drug. Blagorod. Metal., Inst. Obschei i Neorg. Khim., Abad. Nauk SSSR, 20, 95-8, 1947).

25 Por consiguiente, la preparación de  $K[PtCl_3(NH_3)]$  directamente a partir de  $K_2PtCl_4$  y de amoníaco o bien de un compuesto químico que genera amoníaco no es satisfactoria debido a los inconvenientes antes mencionados. Por lo tanto, el  $K_2PtCl_4$  se convertía en cisplatino en una primera etapa haciéndolo reaccionar con amoníaco o con un compuesto químico que genera amoníaco. El rendimiento del cisplatino era de aproximadamente un 75%. En una segunda etapa, se preparaba amonio o sal de amonio sustituida  $NR_4[PtCl_3(NH_3)]$  a partir de cisplatino mediante solvólisis a alta temperatura. En una tercera etapa se obtenía  $K[PtCl_3(NH_3)]$  a partir de  $NR_4[PtCl_3(NH_3)]$  mediante intercambio iónico o un posterior tratamiento con la sal de Reiset  $[Pt(NH_3)_4]Cl_2$  y  $K_2PtCl_4$ .

35 Un método típico se explica con detalle en J.Med.Chem.1992, 35(24), 4531. El cisplatino y una pequeña cantidad de polvo de platino se refluían en HCl 6N acuoso. La solución obtenida se enfriaba a 0°C y se extraía la fase salina sólida del cisplatino. El filtrado resultante se concentraba y redisolvió en HCl 1N acuoso. Además, la solución de  $NH_4[PtCl_3(NH_3)]$  se vertía en una resina de intercambio iónico y se eluía en HCl 1N acuoso para obtener  $H[PtCl_3(NH_3)]$  como solución. Esta solución se mezclaba con una cantidad equimolar de KCl. Al evaporar la solución se obtenía  $K[PtCl_3(NH_3)]$  en forma sólida con un rendimiento del 60% en base a cisplatino y con un rendimiento del 45% en base al material de partida  $K_2PtCl_4$ . Los inconvenientes de este procedimiento eran el uso de cisplatino tóxico, una alta temperatura, el reflujo con HCl concentrado y únicamente un rendimiento moderado del producto.

40 Un método similar se muestra en J.Med.Chem.1992, 35(24), 4531. El cisplatino, cloruro de tetraetilamonio, cloruro de amonio y N,N-dimetilacetamida se calentaban de 8 a 10 horas a 100°C bajo nitrógeno. Luego se añadía una mezcla de hexano/acetato de etilo y la mezcla resultante se enfriaba a -20°C para obtener una fase sólida. Se separaba la fase sólida y luego se extraía con acetonitrilo. El resto de la fase sólida se extraía mediante filtración. Se añadía agua al filtrado de acetonitrilo obtenido y luego se destilaba el acetonitrilo. La fase acuosa obtenida de  $Et_4N[PtCl_3(NH_3)]$  se mezclaba con katex en un ciclo H para obtener la solución de  $H[PtCl_3(NH_3)]$ . Esta solución se concentraba mediante destilación al vacío. Se añadía luego una solución saturada de cloruro potásico y la solución resultante se enfriaba a 0°C. Se obtenía  $K[PtCl_3(NH_3)]$  sólido con un rendimiento del 58% en base a cisplatino o con un rendimiento del 43,5% en base al material de partida  $K_2PtCl_4$ . Los inconvenientes de este método eran el uso de cisplatino tóxico, las dificultades en llevarlo a cabo a escala industrial y solamente un rendimiento moderado del producto.

45 Otro método de preparación del  $K[PtCl_3(NH_3)]$  se muestra en RU 2303571. El cisplatino se refluía con ácido clorhídrico concentrado durante seis horas para obtener la solución de  $NH_4[PtCl_3(NH_3)]$ . Luego se añadía sal de Reiset  $NH_4[Pt(NH_3)_4]Cl_2$  a la solución para obtener la sal  $[Pt(NH_3)_4][PtCl_3(NH_3)]$  poco soluble. Además se añadía  $K_2PtCl_4$  a la suspensión acuosa de la sal  $[Pt(NH_3)_4][PtCl_3(NH_3)]$  poco soluble para obtener un precipitado muy poco soluble de la sal de Magnus  $[Pt(NH_3)_4]PtCl_4$  y una solución del producto  $K[PtCl_3(NH_3)]$ . Esta solución se evaporaba a sequedad para obtener el producto con unos rendimientos del 51-94% en base al material de partida cisplatino. Sin embargo, el rendimiento del producto es significativamente inferior en base a todos los compuestos de platino utilizados en este método. Los inconvenientes de este método eran el uso de cisplatino tóxico, el reflujo con HCl concentrado, el uso necesario de otros compuestos de platino, el rendimiento moderado del producto (en base a

todos los compuestos de platino utilizados en este método) y el elevado contenido de impureza de  $K_2PtCl_4$  en el producto.

5 Un proceso similar de preparación del  $K [PtCl_3(NH_3)]$  se muestra en RU 2323886. El cisplatino se preparaba "in situ" a partir de  $K_2PtCl_4$  y acetato de amonio. Las etapas de este método eran idénticas a las expuestas en RU 23203571. Este procedimiento resolvía el problema en relación con el cisplatino tóxico prohibiendo la manipulación directa del mismo pero el resto de inconvenientes no desaparecían.

10 A partir del método anterior ya comentado se deduce que la preparación del  $K [PtCl_3(NH_3)]$  se ve influida por un número de problemas técnicos y económicos. El cisplatino tóxico se utiliza habitualmente como producto intermedio sintético y el rendimiento del producto no excede el 60% en base al cisplatino o el 45% en base al material de partida  $K_2PtCl_4$ . Otro inconveniente es habitualmente la baja pureza del producto que no se puede utilizar para fines farmacéuticos sin posteriores etapas de purificación.

15 El problema técnico que subyace la presente invención es lograr un proceso para preparar  $K [PtCl_3(NH_3)]$  de un modo seguro, económico, simple y eficiente, en particular, en un alto grado de pureza y con un elevado rendimiento, que sea apropiado para preparar complejos de platino con actividades antitumorales, preferiblemente de calidad farmacéutica.

20 La presente invención resuelve el problema técnico anteriormente identificado planteando un proceso para preparar una sal de tricloroaminoplatinato de la fórmula estructural:



25 Donde n va de 0 a 1 y M es un catión, que comprende las siguientes etapas:

- 30 a) Hacer reaccionar una primera solución acuosa que comprende de un 1 a un 10% en peso de sal de tetracloroplatinato en presencia de una cantidad estequiométrica 1 a 5 veces el cloruro de amonio y una cantidad estequiométrica 1 a 10 veces el cloruro de álcali con una cantidad estequiométrica 1 a 5 veces una o más sales de carbonato seleccionadas del grupo compuesto por carbonato de potasio, sodio y amonio mientras se mantiene el valor del pH por debajo de 7 durante la reacción de manera que se obtiene una segunda solución,
- 35 b) Enfriar la segunda solución a una temperatura de 0 a 10°C para obtener una suspensión,
- c) Retirar una fase sólida de la suspensión obtenida en la etapa b) para de ese modo obtener una tercera solución,
- 40 d) Aplicar la tercera solución obtenida a una fase estacionaria de intercambio iónico, preferiblemente a una fase estacionaria de intercambio aniónico, más preferiblemente a una fase estacionaria de intercambio de un anión fuerte, lavando de forma opcional la fase estacionaria, por ejemplo con un ácido clorhídrico.
- e) Eluir una cuarta solución que comprende ácido de tricloroaminoplatinato a partir de la resina en la etapa d) con ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico diluido, y
- f) Añadir una sal de cloruro MCl, preferiblemente una cantidad estequiométrica de la sal de cloruro MCl, a la cuarta solución de manera que se obtenga la sal de tricloroaminoplatinato, preferiblemente en forma de una solución o suspensión acuosa.

45 Es preferible incluir de forma opcional en la etapa d) una etapa de lavado de la fase estacionaria de intercambio iónico, en particular de la fase estacionaria de la resina de intercambio aniónico, por ejemplo, usando un ácido clorhídrico diluido en agua, en particular un 1 hasta un 5% en peso de la solución acuosa de HCl, preferiblemente un 3% de la solución de HCl, para eliminar el cloruro de álcali residual, el cloruro de amonio y el cisplatino de la fase estacionaria.

50 En el contexto de la presente invención, la letra "M" en la fórmula estructural y en MCl equivale a un catión con carga 1+. Este catión M puede ser orgánico o inorgánico. El catión M se elige preferiblemente del grupo formado por  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ,  $NH_4^+$  y  $NR_4^+$ , donde R es un residuo alcalino, preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo o butilo.

55 En el contexto de la presente invención la cantidad estequiométrica del cloruro de amonio, del cloruro de álcali y de la sal de carbonato se basa en la estequiometría de la reacción de la sal de tetracloroplatinato, en particular de la reacción de la sal de tetracloroplatinato con agua, cloruro de amonio, cloruro de álcali y sal de carbonato para obtener un complejo de monoaquaplatinum como un producto intermedio en la etapa a). Por ejemplo, si la estequiometría de dos sustancias A y B en una reacción es de 2:1 (cociente molar de sustancia A frente a B), la cantidad estequiométrica del componente B es la mitad de la cantidad de sustancia A, es decir, si se utiliza un mol de sustancia A, la cantidad estequiométrica de sustancia B es de 0,5 moles. Por consiguiente, en este tipo de reacción una cantidad de sustancia B de 0,61 moles es una cantidad estequiométrica 1,22 veces.

65 En la fórmula estructural identificada antes, n oscila entre 0 y 1, preferiblemente 0,5 y 1.

La presente invención resuelve el problema técnico anteriormente mencionado en una configuración especialmente preferida, aportando un proceso para la preparación de la sal de tricloroaminoplatinato M  $[\text{PtCl}_3(\text{NH}_3)]_n \text{H}_2\text{O}$ , donde se añade una sal de carbonato en forma de una solución, suspensión o bien como un sólido, mientras se agita mecánicamente, a una solución que comprende una sal de tetracloroplatinato, cloruro de amonio y un cloruro de álcali. La concentración de la sal de tetracloroplatinato en la primera solución acuosa no es superior al 10% en peso para evitar la formación de cisplatino no deseado. Preferiblemente, la cantidad de cloruro de amonio y de cloruro de álcali es al menos una cantidad estequiométrica una vez. Preferiblemente, la sal de carbonato en forma de una solución, suspensión o bien como un sólido se añadirá de forma gradual, lentamente y /o gota a gota, para mantener el valor del pH de la segunda solución resultante por debajo de 7, preferiblemente por debajo de 7.0. De esta forma, se modera la formación del cisplatino no deseado.

Preferiblemente, la cantidad de la sal de carbonato es al menos una cantidad estequiométrica una vez.

Posteriormente a la adición de la sal de carbonato en forma de una solución, suspensión o como un sólido, la segunda solución resultante de la etapa b) se enfría a 0°C hasta 10°C. A esta temperatura se formará una suspensión y el precipitado se retirará, preferiblemente mediante filtración, centrifugación o sedimentación o algún proceso similar. La tercera solución obtenida después de haber extraído el precipitado se aplicará a una fase estacionaria de intercambio iónico. A continuación, añadiendo ácido clorhídrico, en particular ácido clorhídrico diluido acuoso, el catión será sustituido por un protón y el ácido tricloroaminoplatinico será eluido. Finalmente, se añadirá una cantidad estequiométrica de una sal de cloruro, en particular MCl, para obtener el tricloroaminoplatinato deseado, preferiblemente en forma de una solución o suspensión acuosa.

Por consiguiente, el proceso para la preparación de una sal de tricloroaminoplatinato conforme a la presente invención prevé el uso de una concentración en particular de una sal de tetracloroplatinato para garantizar una formación rápida del complejo de monoaquaplatinum como producto intermedio de la reacción de partida, que en una primera etapa de la reacción reacciona rápidamente con el amoníaco presente. La concentración óptima de tetracloroplatinato conforme a la presente invención da lugar a una concentración baja de amoníaco en la mezcla de reacción, lo que conduce a una formación limitada de cisplatino no deseado y a una formación lenta del complejo de monoaquaplatinum.

Además, el proceso de la presente invención prevé una cantidad excesiva de un cloruro de álcali en la etapa a) que hace disminuir el equilibrio de concentración del complejo de monoaquaplatinum. Esto conduce a una formación contenida del complejo de diaaquaplatinum y consecuentemente a una formación moderada del cisplatino no deseado.

Además, en una configuración preferida se ha previsto una adición controlada y preferiblemente gradual de una sal de carbonato en la etapa a) de la presente invención, que mantenga el valor del pH de la solución de reacción por debajo de 7. La baja concentración resultante de amoníaco conduce a una formación moderada de cisplatino no deseable. Las bases preferidas en el presente proceso son los carbonatos de potasio, sodio y amonio. Estas sales liberan amoníaco del cloruro de amonio y dióxido de carbono del carbonato, lo que crea una atmósfera inerte durante la reacción.

El proceso de la presente reacción prevé en la etapa a) un valor de pH ácido, en particular menor a un pH de 7,0, preferiblemente entre 1,0 y 6,9, para moderar la formación del cisplatino no deseado.

En una configuración especialmente preferida, el proceso anteriormente indicado de la presente invención prevé las etapas del proceso a) a f) en el orden indicado. En otra configuración asimismo preferida la presente invención hace referencia a un proceso para preparar una sal de tricloraminoplatinato de la fórmula estructural indicada que consiste en las etapas del proceso a), b), c), d), e) y f). En una adicional configuración preferida la presente invención hace referencia a un proceso para preparar una sal de tricloraminoplatinato de la fórmula estructural indicada que consiste en las etapas del proceso a), b), c), d), e) y f), y donde posteriormente a la etapa f) la solución obtenida se evapora para obtener una sal sólida de tricloroaminoplatinato, preferiblemente al vacío.

Por lo tanto, el proceso de la presente invención utiliza en una configuración preferida las etapas del proceso a) a f) y de una manera opcional la etapa de obtención del tricloroaminoplatinato sólido.

Sin embargo, en otra configuración preferida, se han previsto las etapas de purificación y lavado, que se podrán llevar a cabo entre las etapas mencionadas del proceso a) a f) y/o posteriormente a las mismas.

Por consiguiente, tal como se ha indicado antes, es preferible, por ejemplo en la etapa d), realizar una etapa de lavado de la fase estacionaria de intercambio iónico, en particular de la fase estacionaria de la resina de intercambio aniónico, por ejemplo, usando un ácido clorhídrico acuoso, en particular un 1 a un 5% de una solución acuosa de HCl, preferiblemente un 3% de solución acuosa de HCl, para eliminar el cloruro de álcali, el cloruro de amonio y el cisplatino residuales de la fase estacionaria.

En una configuración preferida de la presente invención, el catión de la sal de tetracloroplatinato utilizada como material de partida en la etapa a) se ha seleccionado del grupo formado por sodio, potasio, cesio, rubidio y amonio.

5 En una configuración preferida de la presente invención la sal de tetracloroplatinato es un tetracloroplatinato de potasio.

10 En una configuración preferida de la presente invención la concentración de la sal de tetracloroplatinato oscila entre un 1 y un 10% en peso en la primera solución acuosa, preferiblemente entre un 2 y un 9% en peso, más preferiblemente entre un 3 y un 6% en peso y en particular entre un 4 y un 5% en peso en la primera solución acuosa (cada una de ellas en base al peso de la primera solución total).

15 En una configuración preferida de la presente invención la concentración de la sal de tetracloroplatinato se elige de manera que se garantiza la formación rápida del complejo de monoaquaplatinum como un producto intermedio de la reacción de partida.

20 En una configuración preferida de la presente invención la cantidad de cloruro de amonio es una cantidad estequiométrica 1 a 5 veces, preferiblemente 2 a 4 veces y en particular 2 a 3 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato).

25 En una configuración preferida de la presente invención el cloruro de álcali en la etapa a) se elige del grupo compuesto por cloruro sódico y cloruro potásico.

30 En una configuración preferida de la presente invención la cantidad de cloruro de álcali en la etapa a) es una cantidad estequiométrica 1 a 10 veces, preferiblemente 3 a 9 veces y en particular 2 a 8 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato).

35 En una configuración preferida de la presente invención la cantidad en exceso de cloruro de álcali en la etapa a) se elige de manera que se obtiene una concentración de equilibrio baja de complejo de monoaquaplatinum.

40 En una configuración preferida de la presente invención la cantidad en exceso de cloruro de álcali en la etapa a) se elige de tal manera que la formación del complejo de diaaquaplatinum se modera y por lo tanto se reduce la formación de cisplatino no deseado.

45 En una configuración preferida de la presente invención la sal de carbonato utilizada en la etapa a) se elige del grupo compuesto por carbonato de potasio, de sodio y de amonio.

50 En una configuración preferida de la presente invención la cantidad de sal de carbonato es una cantidad estequiométrica 1 a 1,5 veces, preferiblemente 1,1 a 1,4 veces y en particular 1,2 a 1,3 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato).

55 En una configuración preferida de la presente invención la sal de carbonato añadida en la etapa a) se puede añadir en forma de una solución, suspensión o como un sólido.

60 En una configuración preferida de la presente invención se utiliza un carbonato específico en el proceso en la etapa a) que libera tanto amoníaco del cloruro de amonio y dióxido de carbono del carbonato, creando con ello una atmósfera inerte durante la reacción.

65 En una configuración preferida de la presente invención la concentración de la sal de tetracloroplatinato oscila entre un 1 y un 10% en peso, preferiblemente entre un 1 y un 9%, más preferiblemente entre un 3 y un 6% en peso y en particular entre un 4 y un 5% en peso en la solución acuosa y la cantidad de cloruro de álcali es la cantidad estequiométrica 1 a 10 veces, preferiblemente 3 a 9 veces y en particular 6 a 8 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato).

70 En una configuración preferida de la presente invención la concentración de la sal de tetracloroplatinato oscila entre un 1 y un 10% en peso, preferiblemente entre un 1 y un 9%, más preferiblemente entre un 3 y un 6% en peso y en particular entre un 4 y un 5% en peso en la solución acuosa y la cantidad de cloruro de amonio es la cantidad estequiométrica 1 a 5 veces, preferiblemente 2 a 4 veces y en particular 2 a 3 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato).

75 En una configuración preferida de la presente invención la concentración de la sal de tetracloroplatinato oscila entre un 1 y un 10% en peso, preferiblemente entre un 2 y un 9%, más preferiblemente entre un 3 y un 6% en peso y en particular entre un 4 y un 5% en peso en la solución acuosa y la cantidad de carbonato de potasio, de sodio y de amonio es la cantidad estequiométrica 1 a 1,5 veces, preferiblemente 1,1 a 1,4 veces y en particular 1,2 a 1,3 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato).

80

- 5 En una configuración preferida de la presente invención la concentración de la sal de tetracloroplatinato oscila entre un 1 y un 10% en peso, preferiblemente entre un 2 y un 9%, más preferiblemente entre un 3 y un 6% en peso y en particular entre un 4 y un 5% en peso en la solución acuosa y la cantidad de cloruro de amonio en la etapa a) es la cantidad estequiométrica 1 a 10 veces, preferiblemente 3 a 9 veces y en particular 6 a 8 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato) y la cantidad de cloruro de amonio es la cantidad estequiométrica 1 a 5 veces, preferiblemente 2 a 4 veces y en particular 2 a 3 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato) y la cantidad de carbonato de potasio, sodio y amonio es una cantidad estequiométrica 1 a 5 veces, preferiblemente 1,1 a 1,4 veces y en particular 1,2 a 1,3 veces (en base a la sal de tetracloroplatinato).
- 10 En una configuración preferida de la presente invención el valor del pH en la etapa a) oscila entre 1 y 7,0, preferiblemente 1 a 6,9, preferiblemente 2,3,4,5 ó 6 hasta 6,5, en particular de 3 a 5, en particular de 5 a 6,9 y más particularmente de 5,5 a 6,5.
- 15 En una configuración preferida de la presente invención el valor del pH se elige de tal forma que se modera la formación del cisplatino no deseado.
- En una configuración preferida de la presente invención la temperatura en la etapa a) oscila entre 20 y 60°C y preferiblemente entre 40 y 45°C.
- 20 En una configuración preferida de la presente invención la temperatura se elige de tal manera que la velocidad de reacción es de tipo moderado.
- En una configuración preferida de la presente invención el enfriamiento de la solución en la etapa b) se puede conseguir colocando, preferiblemente vertiendo hielo en la solución, mediante un baño de hielo o un criostato.
- 25 En una configuración preferida de la presente invención la fase sólida obtenida en la etapa c) se puede extraer por filtración, sedimentación o centrifugación.
- En una configuración preferida de la presente invención se puede conseguir la separación de las sustancias presentes en la tercera solución obtenida en la etapa c) aplicando la tercera solución a una fase estacionaria de intercambio iónico, que puede ser preferiblemente una fase estacionaria de intercambio aniónico, preferiblemente una resina de intercambio de un anión fuerte, una zeolita o una membrana de intercambio de anión alcalino.
- 30 En una configuración preferida de la presente invención la fase estacionaria de la resina de intercambio del anión fuerte es Dowex 1x8 en un ciclo de Cl.
- 35 En una configuración preferida la fase estacionaria de intercambio iónico se lava previamente a la elución.
- En una configuración preferida de la presente invención la fase estacionaria del intercambiador iónico, preferiblemente la resina de intercambio aniónico se eluye con ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico diluido, en particular HCl 2 a 6N, preferiblemente HCl 3 a 5N, preferiblemente HCl 2N, HCl 3N, HCl 4N, HCl 5N o bien HCl 6N.
- 40 En una configuración preferida de la presente invención el contenido de ácido tricloroaminoplatinato en la cuarta solución, es decir, en la fase separada de tricloroaminoplatinato obtenida en la fase e) se determina por gravimetría, si se desea.
- 45 Conforme a la presente invención es preferible utilizar un cloruro MCl en la etapa f) para introducir un catión en la cuarta solución en una cantidad que sea adecuada para evitar la presencia de impurezas no deseadas como MCl residual o una impureza de dímero de platino en el producto final. Preferiblemente, la cantidad de MCl utilizada en la etapa f) es una cantidad estequiométrica, basada en el ácido tricloroaminoplatínico presente en la cuarta solución. Para determinar la cantidad estequiométrica preferida de MCl, en particular de cloruro de potasio que se va a utilizar en la etapa f), se tiene que determinar preferiblemente de una manera precisa la cantidad de ácido tricloroaminoplatínico obtenida en la etapa e). Por lo tanto en una configuración preferida la presente invención prevé posteriormente a la etapa e) y previamente a la etapa f) una etapa del proceso, en la cual se determina la cantidad de ácido tricloroaminoplatínico contenida en la cuarta solución obtenida en la etapa e). En una configuración preferida, dicha etapa del proceso es una etapa de determinación gravimétrica, preferiblemente una etapa de determinación gravimétrica según la cual se coge una parte predeterminada de la solución cuarta obtenida en la etapa e), se evapora y se determina la masa de dímero de platino  $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)]_2$  creada por la evaporación del ácido tricloroaminoplatínico en la cuarta solución y por lo tanto ello permite determinar la cantidad precisa de MCl que se debe añadir a la etapa f) del proceso.
- 50 En una configuración preferida de la presente invención, un cloruro MCl, preferiblemente en una cantidad estequiométrica, se añade en la etapa f) a la solución acuosa de ácido tricloroaminoplatínico para sustituir parcialmente el protón  $\text{M}^+$  o, preferiblemente, sustituirlo del todo (en base al ácido tricloroaminoplatínico).
- 55 En una configuración preferida de la presente invención, un cloruro MCl, preferiblemente en una cantidad estequiométrica, se añade en la etapa f) a la solución acuosa de ácido tricloroaminoplatínico para sustituir parcialmente el protón  $\text{M}^+$  o, preferiblemente, sustituirlo del todo (en base al ácido tricloroaminoplatínico).
- 60 En una configuración preferida de la presente invención, un cloruro MCl, preferiblemente en una cantidad estequiométrica, se añade en la etapa f) a la solución acuosa de ácido tricloroaminoplatínico para sustituir parcialmente el protón  $\text{M}^+$  o, preferiblemente, sustituirlo del todo (en base al ácido tricloroaminoplatínico).
- 65 En una configuración preferida de la presente invención, un cloruro MCl, preferiblemente en una cantidad estequiométrica, se añade en la etapa f) a la solución acuosa de ácido tricloroaminoplatínico para sustituir parcialmente el protón  $\text{M}^+$  o, preferiblemente, sustituirlo del todo (en base al ácido tricloroaminoplatínico).

En una configuración preferida de la presente invención, la cantidad de MCl, preferiblemente cloruro de potasio, utilizada en la etapa f) se elige de tal manera que se evita la presencia de MCl, en particular cloruro de potasio, o bien de impurezas de dimero de platino en el producto final.

5 El proceso conforme a la invención puede ser utilizado preferiblemente para preparar tricloroaminoplatinato de potasio utilizando cloruro de potasio en la etapa f) del proceso.

10 En una configuración preferida, la presente invención prevé que posteriormente a la etapa f) del proceso se evapore la solución obtenida en la etapa f), preferiblemente al vacío, para obtener sal sólida de tricloroaminoplatinato, preferiblemente seca.

15 En una configuración preferida de la presente invención, la sal de tricloroaminoplatinato se prepara en forma de monohidrato, semihidrato o bien en una forma anhidra, dependiendo de las condiciones de separación y secado del producto.

En una configuración preferida de la presente invención, la sal de tricloroaminoplatinato preparada en forma de monohidrato, semihidrato o en forma anhidra es cristalina.

20 En una configuración especialmente preferida de la presente invención se obtiene una forma anhidra de la sal de tricloroaminoplatinato. La forma anhidra se consigue preferiblemente al vacío secando el producto, preferiblemente a 40°C hasta 100°C, y más preferiblemente a 50-55°C- El producto es estable hasta 100°C.

25 En una configuración preferida de la presente invención se consigue la sal de tricloroaminoplatinato con un rendimiento elevado en un alto grado de pureza.

En una configuración preferida de la presente invención, el rendimiento del proceso global para obtener la sal de tricloroaminoplatinato en base a la sal de tricloroaminoplatinato de partida es al menos de un 65%, preferiblemente de al menos un 69%, más preferiblemente de al menos un 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 80%, 85% ó 90%.

30 Además, la presente invención aporta un proceso que consigue un grado elevado de pureza en la sal de tricloroaminoplatinato obtenida. En particular una pureza  $\geq 90\%$ , 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% y preferiblemente  $\geq 99,5\%$  (peso seco %).

35 Por consiguiente, el problema técnico se resuelve además por medio de un preparado de sal de tricloroaminoplatinato con un perfil de impureza específico.

40 En una configuración preferida de la presente invención, las impurezas, en particular cisplatino y  $M_2PtCl_4$  (en base al peso seco del preparado de sal de tricloroaminoplatinato) son inferiores al 0,5%, preferiblemente inferiores al 0,3% y en particular inferiores al 0,1%.

Conforme a la presente invención, el contenido del material de partida  $M_2PtCl_4$  en la sal de tricloroaminoplatinato es inferior al 0,1% y en particular inferior al 0,04% (en base al peso seco del preparado de sal de tricloroaminoplatinato).

45 Conforme a la presente invención, el contenido del dímero  $M_2PtCl_6$  en la sal de tricloroaminoplatinato pura es inferior al 0,05% y en particular inferior al 0,01% (en base al peso seco del preparado de sal de tricloroaminoplatinato).

50 En una configuración preferida de la presente invención el nivel de impurezas de la sal de tricloroaminoplatinato es demasiado bajo para su uso con fines farmacéuticos.

Por consiguiente, la presente invención aporta un proceso seguro, simple y eficiente para preparar una sal de tricloroaminoplatinato pura directamente a partir de  $M_2PtCl_4$  en agua en unas condiciones de reacción moderadas con unos rendimientos superiores al 70%, en base a  $M_2PtCl_4$ .

55 El problema que subyace la presente invención se resuelve además con ayuda de un proceso en el cual el tricloroaminoplatinato potásico obtenido preferiblemente en la etapa f) se transforma en picoplatino (cis-aminodichloro(2-metilpiridina)platino) o sus análogos.

60 En una configuración preferida de la presente invención la sal de tricloroaminoplatinato potásico preferiblemente obtenida en la etapa f) se hace reaccionar con, por ejemplo, 3-(2-aminoetoxi)estrone, 3-(2-aminoetoxi)estradiol, misonidazol, metronidazol, 4(5)-nitroimidazol y 2-amino-5-nitrotiazol para obtener análogos de picoplatino.

65 La presente invención también aporta procesos para preparar picoplatino o sus análogos, en los cuales en una primera etapa del proceso se prepara la sal de tricloroaminoplatinato conforme a cualquiera de los métodos antes mencionados y luego en una segunda etapa del proceso, la sal de tricloroaminoplatinato obtenida se convierte en picoplatino o en sus análogos.

Otras configuraciones preferidas son el tema principal de las subreivindicaciones.

5 La presente invención se explicará con mayor detalle con ayuda de los ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan el alcance de la invención definido por las reivindicaciones o el contenido de la presente descripción.

#### Ejemplo 1

10 Todos los ejemplos se realizaban sin luz solar. Todos los compuestos químicos utilizados tenían calidad p.a.

333,0 g de agua, 16,1 g de  $K_2PtCl_4$ , 5,19 g de  $NH_4Cl$  y 23,1 g de  $KCl$  se mezclaban y agitaban a  $45^\circ C$  para obtener una primera solución acuosa. Se añadía una solución de 3,27 g de  $K_2CO_3$  en 47,7 g de agua gota a gota a la primera solución agitada a  $45^\circ C$ , manteniendo el valor del pH < 6,5 con el fin de obtener una segunda solución.

15 La segunda solución amarillo-naranja resultante se enfriaba a  $10^\circ C$  para formar una suspensión y la fase sólida se extraía por filtración. Se preparaba un lecho de columna con 52,5 g de Dowex 1x8 en ciclo de Cl como fase estacionaria y el filtrado obtenido, es decir la tercera solución, se vertía gota a gota en la parte superior de la fase estacionaria. La fase estacionaria se lavaba luego con HCl al 3% acuoso para eliminar todo el KCl, el  $NH_4Cl$  y el cisplatino de esta fase. La fase estacionaria lavada se eluía lentamente con HCl 4N acuoso y se separaba la fracción de ácido tricloroaminoplatínico (detectada visualmente como fase color naranja) y se pesaba. Se pesaba una pequeña parte de la fracción de ácido tricloroaminoplatínico y luego se evaporaba y se pesaba de nuevo. Al contenido total de ácido tricloroaminoplatínico se añadía una cantidad equivalente, estequiométrica de KCl (2,08 g). La solución resultante se evaporaba hasta lograr una suspensión densa con un evaporador rotativo al vacío,  $T_{max} = 25$   $55^\circ C$ . La suspensión densa se enfriaba a temperatura ambiente y 58,9 g de isopropanol se añadían a la suspensión. Luego se enfriaba la suspensión resultante a unos  $10^\circ C$  y se separaba una fase sólida del producto puro y se secaba al vacío hasta un peso constante,  $T_{max} = 55^\circ C$ . El rendimiento del producto anhidro era de 10,0 g, un 72% en base al  $K_2PtCl_4$  de partida. La pureza del producto obtenido se medía mediante HPLC.

30 El contenido de  $K[PtCl_3(NH_3)]$  era > 99,5%, el contenido en cisplatino era del 0,01%, el contenido en  $K_2PtCl_4$  era del 0,04% y el contenido en  $K_2PtCl_6$  era inferior al 0,01%.

#### Ejemplo 2

35 El método conforme al ejemplo 1 se llevaba a cabo del mismo modo, a excepción que se añadían 1,60 g de NaCl en lugar de KCl a la fracción de ácido tricloroaminoplatínico previamente a la evaporación. El rendimiento del  $Na[PtCl_3(NH_3)]$  era de 9,35 g, es decir, un 70,5% en base al  $K_2PtCl_4$  de partida. El contenido de impurezas afines se medía mediante HPLC.

40 El contenido de cisplatino era del 0,01%, el contenido de  $Na_2PtCl_4$  era del 0,06% y el contenido en  $Na_2PtCl_4$  era inferior al 0,01%.

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar una sal de tricloroaminoplatinato de la fórmula estructural



donde  $n = 0$  hasta 1 y M es un catión,  
que comprende las fases siguientes:

- 10 a) Hacer reaccionar una primera solución acuosa que comprende un 1 a un 10% en peso de una sal de tetracloroplatinato, en presencia de una cantidad estequiométrica 1 a 5 veces el cloruro de amonio y una cantidad estequiométrica 1 a 10 veces un cloruro de álcali con una cantidad estequiométrica 1 a 5 veces una o más sales de carbonato, seleccionadas del grupo compuesto por carbonato de potasio, sodio y amonio, mientras se mantiene el valor del pH por debajo de 7 durante la reacción de manera que se obtiene una segunda solución,
- 15 b) Enfriar la segunda solución a una temperatura de 0 a 10°C para obtener una suspensión,  
c) Retirar una fase sólida de la suspensión obtenida en la etapa b) para de ese modo obtener una tercera solución,  
20 d) Aplicar la tercera solución obtenida a una fase estacionaria de intercambio iónico, preferiblemente a una fase estacionaria de intercambio aniónico, más preferiblemente a una fase estacionaria de intercambio de un anión fuerte, lavando de forma opcional la fase estacionaria, por ejemplo con un ácido clorhídrico.  
e) Eluir una cuarta solución que comprende ácido de tricloroaminoplatinato a partir de la resina en la etapa d) con ácido clorhídrico y  
25 f) Añadir una sal de cloruro MCl a la cuarta solución para obtener la sal de tricloroaminoplatinato.

2. Proceso conforme a la reivindicación 1, en el que posteriormente a la etapa f) la solución obtenida se evapora para obtener sal sólida de tricloroaminoplatinato.

3. Proceso conforme a las reivindicaciones 1 o 2, en el que en la etapa a) el margen de concentración de la sal de tetracloroplatinato es de un 4 a un 5% en peso en la solución acuosa.

4. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de cloruro de amonio es una cantidad estequiométrica 2 a 3 veces (basada en la sal de tetracloroplatinato).

35 5. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de cloruro de amonio es una cantidad estequiométrica 6 a 8 veces (basada en la sal de tetracloroplatinato).

6. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de carbonato de potasio, sodio o amonio es una cantidad estequiométrica 1,2 a 1,3 veces (basada en la sal de tetracloroplatinato).

40 7. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 60°C.

45 8. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de 40 a 45°C.

9. Proceso para preparar picoplatino o sus análogos, en el que en una primera etapa del proceso la sal de tricloroaminoplatinato se prepara conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y en una segunda etapa del proceso se convierte en picoplatino o sus análogos.

50 10. Un preparado de sal de tricloroaminoplatinato con un contenido en cisplatino inferior al 0,5%, un contenido de  $\text{M}_2\text{PtCl}_4$  inferior al 0,1% y un contenido de  $\text{M}_2\text{PtCl}_6$  inferior al 0,05% (cada uno en base al peso seco del preparado de sal de tricloroaminoplatinato) preparado conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.