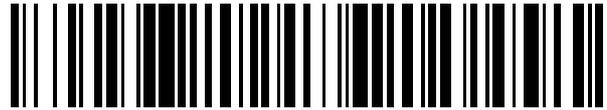


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 412**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/US2013/031885**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO2013176764**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13793812 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2855496**

54 Título: **Métodos de síntesis y de purificación para compuestos de fosfaplatino y usos de los mismos**

30 Prioridad:

24.05.2012 US 201261651200 P

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

26.06.2017

73 Titular/es:

**PHOSPLATIN THERAPEUTICS LLC (100.0%)
1350 Avenue of The Americas
New York, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

**LUKE, WAYNE, D. y
JOST, STEFFEN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 619 412 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

Métodos de síntesis y de purificación para compuestos de fosfaplatino y usos de los mismos

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud Provisional de EE.UU. núm. 61/651.200, presentada el 24 de mayo de 2012.

Campo de la invención

Esta solicitud se refiere a métodos sintéticos para la preparación de compuestos de fosfaplatino, en particular compuestos monoméricos de pirofosfato de platino, útiles como agentes farmacéuticos, y procedimientos para la recristalización y purificación de estos compuestos de pirofosfato de platino.

10 Fundamento de la invención

Los complejos de platino, en particular complejos de platino con base de diamina tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino son una clase importante de agentes anti-cancerígenos, que se han usado ampliamente para tratar cánceres tales como cánceres de ovario, testículo, células pequeñas del pulmón y colorrectal.

15 Con el aumento de la resistencia a cisplatino/carboplatino de los cánceres, por ejemplo, cáncer de ovario, ha habido esfuerzos en la industria para sustituir la cisplatino/carboplatino con compuestos quimioterapéuticos más efectivos, menos resistentes, por ejemplo complejos de oxalato de platino, fosfato de platino y/o pirofosfato. Sin embargo, no hasta recientes años los complejos de fosfato o pirofosfato de platino ganaron importancia en su potencial como
20 agentes de tratamiento de cáncer, en parte porque estos complejos son propensos a formar complejos dinucleares con puente de fosfato. Aunque se presentó que algunos complejos de fosfoplatino dinuclear poseían excelentes propiedades anti-cancerígenas, la exploración adicional de sus aplicaciones además de su síntesis se limitó por la pobre solubilidad de estos complejos en disoluciones acuosas. Aunque ciertos complejos monoméricos de piro- y trifosfato de platino se conocían en la técnica, no eran adecuados para las composiciones farmacéuticas porque experimentarían hidrólisis de fosfato en disoluciones moderadamente ácidas para convertirse en productos dinucleares insolubles (véase Bose et al, *Inorg. Chem.*, 1985, 24, 3989-3996; y Patente de EE.UU. núm. 7.342.122 y documento WO 2005/000858 a Odani et al.).

25 Las patentes de EE.UU. núms. 7.700.649 y 8.034.964 (ambas de Bose) (las "patentes de Bose"), describen rutas sintéticas y métodos de tratamiento que implican una nueva clase de complejos de platino, concretamente complejos monoméricos de pirofosfato de amina o diamina platino. Entre los complejos de pirofosfato-platino descritos en las patentes de Bose están los complejos de pirofosfato de amina o diamina platino mostrados en la FIG.1. Estos complejos se encontraron efectivos en el tratamiento de varios cánceres que incluyen cánceres resistentes a cisplatino y carboplatino. Sin embargo, hasta la presente invención, las síntesis de estos compuestos permanecieron ineficaces, y un procedimiento adecuado para la preparación a gran escala de estos complejos no se ha presentado. Varios factores, por ejemplo, la sensibilidad de los complejos monoméricos a condiciones sintéticas, y su tendencia a formar contrapartes dinucleares en ciertas condiciones, hacen de la preparación y purificación a gran escala de
35 estos complejos monoméricos un reto.

Compendio de la invención

La presente solicitud describe una invención para enfrentarse al reto anterior.

40 En un aspecto la presente invención proporciona un nuevo método para la preparación de compuestos de fosfaplatino adecuado para la preparación a gran escala. El nuevo método supera un número de retos tecnológicos y permite la síntesis y aislamiento de complejos monoméricos en escalas de multi-gramo, multi-kilogramo o mayores.

45 En una realización, el nuevo método usa un disolvente miscible en agua como agente humectante, que permite que la reacción marche a una concentración de 45-50 veces más de la usada en los procedimientos existentes. En otra realización, la realización se hace marchar a una mayor temperatura (preferiblemente 60°C frente a 40°C como se usa en las patentes de Bose). En otra realización, el tratamiento de la mezcla de reacción con un agente decolorante y floculante (preferiblemente carbón activo) para eliminar impurezas menores coloreadas y otros componentes sin disolver permite la eliminación del exceso insoluble de sales de pirofosfato antes del aislamiento del producto, y por tanto elimina la limitación en el extremo superior de la concentración de la reacción. Dicha limitación se encuentra en la bibliografía debido a la precipitación de ácido pirofosfórico y/o sus sales. En otra realización de la presente invención, el enfriamiento de la mezcla de reacción antes del ajuste de pH en la etapa de cristalización retarda la descomposición del producto. En otra realización de la presente invención, el uso de un ácido más concentrado (por
50 ejemplo, ácido nítrico 2N en vez de 1N) para la precipitación de producto permite la adición de ácido más rápida, reduciendo así el tiempo durante el que los compuestos están expuestos al medio ácido, y con ello, reduciendo las impurezas relacionadas con el ácido que resultan. Esta mayor concentración de ácido también reduce la dilución de la mezcla de reacción durante la etapa de precipitación del producto, y por tanto reduce la pérdida de producto en
55 las aguas madres de reacción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo método de recristalización y purificación de complejos monoméricos de pirofosfato de amina o diamina platino. El nuevo método proporciona los complejos de platino como sólidos cristalinos de alta calidad y buen rendimiento de recuperación, que hace posible estudiar las propiedades de los complejos, que incluyen aunque no están limitados a sus efectos terapéuticos, en una manera precisa y cuantitativa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir complejos monoméricos de pirofosfato de amina o diamina platino o análogos en un procedimiento en "una entrega" y/o "un recipiente" de alta calidad y buen rendimiento aislado sin etapas de purificación adicionales. El procedimiento se ha implementado con éxito para producir el producto (R,R)-DACH-2 en el 98,4% (p/p) de pureza sin necesitar una etapa de purificación adicional a una escala que es 1.000 veces o más mayor que la presentada anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un complejo monomérico de pirofosfato de platino preparado o purificado según cualquiera de las realizaciones descritas en esta memoria. Los nuevos métodos sintéticos y los procedimientos de cristalización/recristalización descritos en esta memoria superan muchos problemas asociados con los procedimientos presentados anteriormente y proporcionan muchas ventajas sobre los procedimientos existentes. De forma notable, los métodos descritos en esta memoria son especialmente adecuados para la fabricación reproducible, a escala comercial, de complejos de platino en alta calidad y buenos rendimientos. Estos y otros aspectos de la presente invención se apreciarán mejor por referencia a los siguientes dibujos, descripción detallada y reivindicaciones.

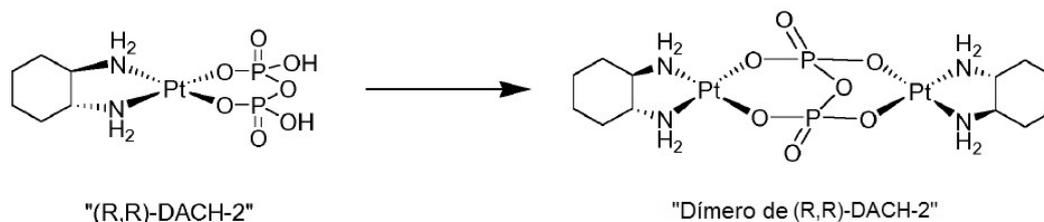
Breve descripción de los dibujos

La FIG.1 muestra las estructuras de varios complejos de pirofosfato de platino importantes útiles como agentes anticancerígenos descritos en las patentes de Bose. (A) *cis*-diamina-(dihidrogenopirofosfato)platino (II) ("am-2"); (B) *cis*-diamina-*trans*-dihidroxo(dihidrogenopirofosfato)platino (IV) ("am-4"); (C) 1,2-etanodiamina-(dihidrogenopirofosfato)platino (II) ("en-2"); (D) 1,2-etanodiamina-*trans*-dihidroxo(dihidrogenopirofosfato)platino (IV) ("en-4"); (E) 1,2-ciclohexanodiamina-(dihidrogenopirofosfato)platino (II) ("dach-2"); y (F) 1,2-ciclohexanodiamina-*trans*-dihidroxo(dihidrogenopirofosfato)platino (IV) ("dach-4").

La FIG. 2 ilustra un esquema sintético general de complejos monoméricos de pirofosfato de amina o diamina platino (II) y las estructuras de varias posibles impurezas formadas durante la reacción en la síntesis de (R,R)-DACH-2.

Descripción detallada de la invención

La síntesis y aislamiento de los complejos monoméricos de diamina (pirofosfato) platino (II) son desafiantes porque pueden experimentar fácilmente reacciones para formar los correspondientes complejos de platino dinucleares (véase la Patente de EE.UU. núm. 4.234.500 y el documento WO 2009/021082). Por ejemplo, en presencia de DACH-Pt-Cl₂ o DACH-Pt-(OH₂)₂, (R,R)-DACH-2 podría experimentar reacciones para formar el correspondiente complejo de platino dinuclear indeseado, o el "dímero" $[\text{Pt}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)_2\text{P}_2\text{O}_7]$ representado a continuación:



La velocidad de hidratación de (R,R)-DACH-2 aumenta con la disminución del pH. Así a un bajo pH, algo de (R,R)-DACH-2 hidroliza para formar el compuesto hidratado DACH-Pt-(OH₂)₂, que entonces reacciona con (R,R)-DACH-2 en disolución para formar el dímero. La presente invención supera este reto.

En los siguientes pasos, los inventores de la presente invención describirán como este reto se ha superado, mientras se trata como los demás problemas relacionados con los procedimientos existentes se han resuelto. En esta descripción, se usa ciclohexanodiamina(pirofosfato)platino (II) ("dach-2") como un ejemplo ilustrativo, que tiene tres estereoisómeros, es decir, el isómero *cis* "cis-dach-2" y dos enantiómeros de productos *trans* "(R,R)-dach-2" y "(S,S)-dach-2", en donde "trans-", "cis-", "(R,R)-" y "(S,S)-" se refieren a las configuraciones de los dos grupos amino en el ligando 1,2-ciclohexanodiamina (es decir, 1,2-diaminociclohexano, o "DACH"), como se sabe por un experto en la técnica. En particular, en esta descripción, el complejo llamado "(R,R)-DACH-2" por el solicitante se refiere al enantiómero "(R,R)-dach-2". Estos complejos pueden denominarse también por otros nombres similares que se entenderán por un experto en la técnica. Aunque solo se usa (R,R)-DACH-2 como un ejemplo ilustrativo, la invención sería igualmente aplicable a otros complejos de pirofosfato de platino de estructuras similares, que incluyen, aunque no están limitados a, los descritos en las patentes de Bose, como se entenderá por un experto en la técnica.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un complejo monomérico de pirofosfato de platino, comprendiendo el método las etapas de: mezclar un compuesto de dihaluro de platino con una sal de pirofosfato en un sistema disolvente que comprende agua y un agente humectante, en donde el compuesto de dihaluro de platino y la sal de pirofosfato puede experimentar una reacción para formar el complejo monomérico de pirofosfato de platino deseado; precipitar (cristalizar) el complejo monomérico de pirofosfato de platino desde la mezcla de reacción; y aislar el complejo monomérico de platino de la mezcla de reacción. Aunque es preferible, no es necesario añadir un agente humectante para efectuar la reacción bajo las condiciones de reacción más concentradas en esta invención. El producto puede aislarse por filtración o centrifugado, o cualquier otro método como se sabe por los expertos en la técnica. El producto aislado se lava con agua y/o un disolvente orgánico, tal como alcohol de alquilo inferior, en particular, metanol, etanol o isopropanol.

En una realización, el método incluye además ajustar el pH de la mezcla de reacción a por debajo de aproximadamente 2 y enfriar la mezcla de reacción a por debajo de temperatura ambiente antes de aislar el complejo monomérico de pirofosfato de platino (II).

En otra realización, aunque generalmente no necesariamente en esta invención, el método puede incluir además concentrar la mezcla de reacción destilando una parte del(de los) disolvente(s) antes de dicha precipitación (cristalizado).

En otra realización, el pH se ajusta añadiendo a la mezcla de reacción una cantidad necesaria de un ácido mineral. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede añadirse de forma ventajosa en un ácido para disminuir más rápidamente el pH. El ácido mineral es preferiblemente ácido nítrico a una concentración de aproximadamente 1N a aproximadamente 2N, preferiblemente aproximadamente 2N. Sin estar atado a ninguna teoría particular, las ventajas del procedimiento usando un ácido nítrico más concentrado incluyen permitir la adición más rápida de ácido, reduciendo así el tiempo durante el que los compuestos están expuestos al medio ácido, y con ello, reducir las impurezas relacionadas con el ácido que resultan. La mayor concentración de ácido también reduce la dilución de la mezcla de reacción durante la etapa de precipitación del producto, y por tanto reduce la pérdida de producto en las aguas madres de reacción. En base a la presente descripción, un experto en la técnica sería capaz de hacer el ajuste a la elección de ácido y/o su concentración para obtener el resultado óptimo. Por ejemplo, un ácido nítrico concentrado puede usarse para ajustar el pH durante la cristalización, especialmente en la etapa temprana, aunque una concentración más diluida, tal como 2N y/o 1N, puede ser preferible por otras razones, tales como seguridad, viscosidad o control del calor debido al calor de asuntos de mezcla, y para ajustar el pH final.

En otra realización, el agente humectante usado para la reacción es un disolvente orgánico miscible con agua.

En otra realización, el agente humectante usado para la reacción es un alcohol de alquilo inferior, preferiblemente alcohol de alquilo C₁-C₄, más preferiblemente metanol.

En otra realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada. Por propósitos ilustrativos, aunque no estando tan limitada, la reacción para la preparación de (R,R)-DACH-2 puede realizarse a una temperatura en el intervalo entre 30-70°C, o preferiblemente entre 45-65°C. En agua pura la reacción puede realizarse a incluso mayores temperaturas, que daría por resultado un tiempo de reacción más corto. Con la adición de un agente humectante alcohólico, en algunas realizaciones, puede ser preferible realizar la reacción a reflujo, que permitirá las cinéticas de reacción más rápidas y la facilidad de control operacional en operaciones a gran escala, en particular, escala comercial. Como un experto en la técnica entendería, la temperatura preferida depende de la estabilidad del sustrato y el producto a preparar. Cualquier variación razonable en este aspecto estaría dentro del alcance de la presente invención.

En otra realización, a veces preferiblemente, el compuesto de dihaluro de platino está a una concentración de manera que al menos aproximadamente el 65% de platino precipita como el complejo monomérico de pirofosfato de platino directamente de la mezcla de reacción al ajustar el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente o por debajo de 2 a una temperatura de aproximadamente o por debajo de 20°C.

En otra realización, a veces más preferiblemente, el compuesto de dihaluro de platino está a una concentración de manera que aproximadamente el 75-85% de platino precipita como el complejo monomérico de pirofosfato de platino directamente de la mezcla de reacción al ajustar el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente o por debajo de 2 a una temperatura de aproximadamente o por debajo de 20°C.

En base a la presente descripción, los expertos en la técnica serían capaces de optimizar las condiciones de reacción y cristalización para obtener un complejo monomérico de pirofosfato de platino, en particular los descritos específicamente en esta memoria, en un rendimiento deseado y calidad aceptable, dependiendo de las necesidades específicas, equilibrando los parámetros, tales como la concentración de reactivos, y pH de cristalización, temperatura y tiempo, etc.

En otra realización, la reacción se realiza a una concentración del compuesto de dihaluro de platino de manera que no se necesita más concentración del disolvente, o se necesita mínimamente, para el aislamiento del producto. Las concentraciones preferidas de una reacción dependerían de la solubilidad de los reactivos y el producto a preparar, que dependería también de la relación entre el agua y los agentes humectantes orgánicos, como un experto en la

técnica entendería. Por lo tanto, cualquier variación razonable y concentraciones usadas para la preparación de un producto similar específico a (R,R)-DACH-2, estaría en el alcance de la presente invención.

5 En otra realización, el método incluye además añadir un agente decolorante y filtrar el agente decolorante junto otros componentes no disueltos antes de la etapa de precipitación o cristalizado. Cualquier agente decolorante conocido en la técnica sería adecuado para esta invención mientras sean inertes y estables bajo las condiciones de reacción. Un ejemplo preferido de dicho agente decolorante es carbono activo.

En otra realización, el complejo monomérico de pirofosfato de platino contiene dos ligandos amina seleccionados independientemente de NH₃, aminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas.

10 En otra realización, el complejo monomérico de pirofosfato de platino contiene un ligando diamina.

En otra realización, el ligando diamina se selecciona de 1,2-diaminas alifáticas sustituidas o no sustituidas y 1,2-diaminas aromáticas sustituidas o no sustituidas.

En una realización preferida, el ligando diamina es una 1,2-diamina alifática seleccionada de 1,2-etileno-diamina y ciclohexano-1,2-diamina.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de purificación de un complejo monomérico de pirofosfato de platino, que comprende disolver el complejo monomérico de pirofosfato de platino en un tampón y precipitar (cristalizar) el complejo desde el tampón.

En una realización, el tampón es un tampón de bicarbonato que tiene un pH en el intervalo de 6-9.

20 En otra realización, el método de purificación incluye además las etapas de calentamiento del complejo monomérico de pirofosfato de platino hasta que se disuelve, tratamiento de la disolución con un agente decolorante, filtrado de la disolución para eliminar el agente decolorante y otros componentes sin disolver, y enfriamiento del filtrado para cristalizar el complejo.

En otra realización, el agente decolorante es carbono activo.

En otra realización, la disolución tampón contiene además una sal de pirofosfato.

25 En otra realización, el complejo monomérico de pirofosfato de platino contiene dos ligandos amina seleccionados independientemente de NH₃, aminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas.

En otra realización, el complejo monomérico de pirofosfato de platino contiene un ligando diamina.

30 En otra realización, el ligando diamina se selecciona de 1,2-diaminas alifáticas sustituidas o no sustituidas y 1,2-diaminas aromáticas sustituidas o no sustituidas.

En una realización preferida, el ligando diamina es una 1,2-diamina alifática seleccionada de 1,2-etileno-diamina y ciclohexano-1,2-diamina.

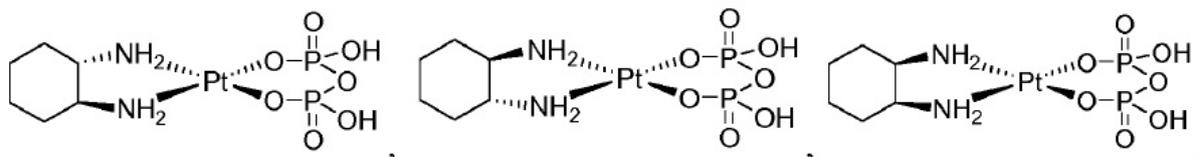
En otra realización preferida según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el complejo de pirofosfato-platino (II) tiene una fórmula de (I) o (II):



35 o una sal del mismo, en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de NH₃, aminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas; y en donde R³ se selecciona de 1,2-diaminas alifáticas o aromáticas sustituidas o no sustituidas.

40 En otra realización preferida, R¹ y R² en la fórmula (I) se seleccionan cada uno independientemente de NH₃, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, ciclohexanoamina, anilina, piridina, y piridina sustituida; y R³ en la fórmula (II) se selecciona de etilendiamina y ciclohexanodiamina.

En una realización más preferida, en donde el complejo de platino (II) se selecciona de:



Y sales y mezclas de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de producción de complejos monoméricos de pirofosfato de amina o diamina platino de alta calidad y buen rendimiento aislado en un procedimiento de “una entrega”. En una realización, el método comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un complejo de haluro de amina o diamina platino con una sal inorgánica de pirofosfato en una disolución acuosa; (b) tratar la mezcla de reacción con carbón activo; (c) eliminar el carbón activo y otras impurezas sólidas formadas durante la reacción por filtración; y (c) acidular la disolución de filtrado para precipitar los complejos de platino. Dependiendo de las condiciones de reacción y el control y el propósito de un producto deseado, el procedimiento de “una entrega” puede producir el producto deseado en calidad suficiente sin necesidad de una purificación adicional, tal como la etapa de recristalización.

En otra realización, a veces preferiblemente, el carbón activo no se añade directamente en la mezcla de reacción, sino que se usa de una manera diferente o se sustituye completamente por una técnica equivalente. Por ejemplo, podría sustituirse por un cartucho de filtro en línea que contiene un medio de filtrado, tal como un tapón de filtrado que contiene carbón activo, que simplificaría las operaciones, en particular el procedimiento de limpieza para el reactor, además de proporcionar otras ventajas.

En otra realización, a veces preferiblemente, la mezcla de reacción se pasa a través de un cartucho de filtrado en línea que contiene un medio de filtrado, tal como un tapón de filtrado que contiene carbón activo, a un segundo recipiente limpio de manera que el sólido y las impurezas indeseadas formadas durante la reacción se capturan en el cartucho de filtrado, y la mezcla de reacción filtrada puede acidularse en el segundo tanque limpio para dar el producto deseado. Este procedimiento de filtración puede implementarse a través de la presurización del reactor o usando una bomba, o por cualquier otra técnica conocida por un experto en la técnica.

En otra realización, a veces preferiblemente, la mezcla de reacción se fuerza a pasar a través de un cartucho de filtrado en línea que contiene un medio de filtrado, tal como un tapón de filtro que contiene carbón activo a través de una bomba, y la disolución de filtrado se circula de vuelta al recipiente de reacción. Al circular durante un volumen de líquido predeterminado, cuando los sólidos e impurezas indeseadas formadas durante la reacción se eliminan esencialmente por el cartucho de filtrado, la mezcla de reacción filtrada se acidula en el recipiente de reacción para dar el producto deseado. Este modo de operación tiene la ventaja de usar el mismo recipiente de reacción para producir el producto deseado en un procedimiento en “un recipiente”, simplificando así las operaciones y ahorrando costes asociados con el uso de un segundo recipiente.

Como un experto en la técnica entendería, como en cualquier otro método y procedimiento sintético, la calidad del producto producido a partir de una carga de reacción o procedimiento particular podría estar afectada por un número de condiciones, por ejemplo, calidad de reactivos y condiciones de reacción y control. Cuando cualquiera de los procedimientos de “una entrega” y/o “un recipiente” descritos en esta memoria produce un producto deseado que no cumple las especificaciones de calidad para un propósito particular, dicho producto obtenido puede purificarse adicionalmente mediante los procedimientos de recristalización como se describe en esta memoria.

Por lo tanto, en otra realización, a veces preferiblemente, los procedimientos según cualquier realización como se describe en esta memoria comprenden además una etapa de recristalización para purificar el producto en bruto obtenido. Dicha etapa de recristalización no solo serviría para purificar el producto obtenido, sino que puede servir también para obtener el producto final en una forma cristalina particular, que incluye aunque no está limitado a polimorfo(s) deseado(s), y/o de un intervalo o distribución de tamaño de partícula deseado particular. Dichos procedimientos y cualquier otro relacionado estarán bien en el conocimiento de un experto en la técnica, y así cualquier variante de los mismos se abarca completamente por la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona complejos monoméricos de pirofosfato de platino preparados o purificados según cualquiera de las descripciones descritas anteriormente. Por nuestro conocimiento, la presente invención por primera vez proporciona métodos reproducibles para obtener este tipo de compuestos monoméricos de fosfaplatino, con (R,R)-DACH-2 como un ejemplo ilustrativo, en forma cristalina de alta calidad y buen rendimiento, a una escala que permite el uso de los compuestos en investigación pre-clínica y clínica. Estos compuestos de fosfaplatino son útiles candidatos de fármaco para tratar una variedad de cánceres, que incluyen cánceres colorrectal y de pulmón, y en particular cáncer de ovario resistente a la cisplatino.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un complejo monomérico de pirofosfato de platino (IV), o una sal del mismo, que comprende: (1) preparar un complejo monomérico de pirofosfato de platino (II) según cualquiera de las reivindicaciones descritas en esta memoria; (2) oxidar el complejo monomérico de

pirofosfato de platino (II) preparado en (1) con un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno; y (3) aislar el complejo monomérico de pirofosfato de platino (IV).

En una realización, el complejo monomérico de pirofosfato de platino (IV) tiene la fórmula (III) o (IV):



- 5 O una sal del mismo, en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de NH₃, aminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas; y en donde R³ se selecciona de diaminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y diaminas aromáticas sustituidas o no sustituidas.

En una realización preferida, el complejo monomérico de pirofosfato de platino (IV) tiene una fórmula (IV), en donde R³ es 1,2-etileno-diamina ("en-4") o ciclohexano-1,2-diamina ("dach-4").

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona el complejo monomérico de pirofosfato de platino (II) o (IV) preparado o purificado por un método según cualquiera de las realizaciones descritas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una pureza de al menos 96,0% (p/p) o al menos 98,0% (p/p).

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el complejo monomérico de pirofosfato de platino (II) o (IV) preparado o purificado por un método según cualquiera de las realizaciones descritas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un cáncer que es resistente a uno o más agentes anti-cancerígenos seleccionados de cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un complejo monomérico de pirofosfato de platino (II) o (IV) preparado o purificado por un método según cualquiera de las realizaciones descritas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de un cáncer que es resistente a uno o más agentes anti-cancerígenos seleccionados de cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

- 25 En una realización preferida, el cáncer resistente al fármaco se selecciona de cánceres de ovario, testículo, célula pequeña del pulmón, y cabeza y cuello. El nuevo método sintético y procedimientos de recristalización descritos en esta memoria superan muchos problemas asociados con los procedimientos presentados anteriormente y proporcionan muchas ventajas sobre los procedimientos existentes. Por ejemplo, primero, aumenta la concentración de reacción por un factor de 45-50 veces y aumenta la temperatura de reacción de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, que mejora la eficiencia de la reacción. Segundo, la adición de un disolvente orgánico miscible con agua a la mezcla de reacción mejora la humectabilidad del material de partida, es decir, complejo de dihaluro de platino, y disminuye el punto de congelación del disolvente, que permite una menor temperatura final para el aislamiento del producto y rendimiento mejorado. Tercero, el tratamiento de la mezcla de reacción con un adsorbente tal como agente decolorante y floculante (preferiblemente carbón activo), para eliminar las impurezas coloreadas minoritarias y otros componentes sin disolver antes de la cristalización del producto permite la eliminación del pirofosfato sódico en exceso insoluble antes del aislamiento del producto y por tanto elimina el límite de concentración superior en la reacción debido a la precipitación de pirofosfato sódico sin reaccionar; en contraste, en el método de la bibliografía la concentración de reacción estaba limitada por la precipitación potencial del reactivo de pirofosfato sódico sin reaccionar. Cuarto, enfriar la mezcla de reacción antes del ajuste de pH para la cristalización evita la descomposición del producto. Además, el uso de un ácido más concentrado (ácido nítrico 2N frente a 1N) para ajustar el pH para la precipitación del producto permite la adición de ácido más rápida y reduce la dilución de la mezcla de reacción durante la etapa de precipitación del producto, y por tanto reduce la pérdida de producto a las aguas madres de filtración. Finalmente, la presente invención ha demostrado que los compuestos monoméricos de pirofosfato de amina o diamina platino pueden prepararse en un procedimiento de "un recipiente" o "una entrega" en alta calidad y buen rendimiento sin etapas de purificación adicionales.

- 45 El término "disolvente orgánico miscible con agua", como se usa en esta memoria, se refiere a un disolvente orgánico que es completamente miscible con agua a temperatura ambiente. Ejemplos de disolventes orgánicos miscibles en agua son bien conocidos por un experto en la técnica. Incluyen, aunque no están limitados a alcoholes de alquilo inferior, dioles de alquilo inferior (por ejemplo, etilenglicol, 1,3-propanodiol, etc.), cetonas (acetona, 2-butanona, etc.), acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético o similares.

- 50 El término "alcohol de alquilo inferior", como se usa en esta memoria, se refiere a un alcohol alifático que tiene uno a ocho, preferiblemente uno a seis, y más preferiblemente uno a cuatro, átomos de carbono, que incluye aunque no están limitado a metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol (isopropanol), n-butanol, iso-butanol, terc-butanol o similares.

El término “precipitación”, “cristalización”, o similares, como se usan en esta memoria, se refiere a etapas en que un sólido, preferiblemente un producto deseado, precipita de una disolución al cambiar una condición o condiciones, tales como concentraciones, pH y/o temperatura. Como se entendería por un experto en la técnica, cuando un producto precipita como un sólido cristalino, el término “precipitación” tiene esencialmente el mismo significado que el término “cristalización”. Por lo tanto, los dos términos son a veces intercambiables.

El término “alta pureza”, “alta calidad”, o similares, como se usa en esta memoria, significa que un producto tiene una pureza de al menos 96,0% (p/p), preferiblemente al menos 98,0% (p/p), más preferiblemente al menos 99,0% (p/p), y lo más preferiblemente 99,5% (p/p) como se ensaya por HPLC en comparación con un patrón de referencia de pureza conocida. La pureza de dicho patrón de referencia es preferiblemente al menos 99,0% (p/p), más preferiblemente al menos 99,5% (p/p) y lo más preferiblemente al menos 99,9% (p/p). Está en el conocimiento y la técnica de un experto en la técnica preparar dicho patrón de referencia (por ejemplo por múltiples recristalizaciones), para determinar su pureza usando varios instrumentos y métodos analíticos, y para determinar la pureza de un producto dado comparando el producto con el patrón de referencia usando un método validado, por ejemplo, ensayo por HPLC.

Cuando el término “aproximadamente” se aplica a un parámetro, tal como pH y temperatura, indica que el parámetro puede variar en $\pm 10\%$, preferiblemente en $\pm 5\%$. Por ejemplo, un pH de “aproximadamente 2” se interpretaría como que cae en el intervalo de 1,8 a 2,2, preferiblemente 1,9 a 2,1. Cuando el término “aproximadamente” se aplica a un dato de pureza expresado como un porcentaje, debería interpretarse que sigue la convención aceptada de figuras significativas de redondeo y científicas. Por ejemplo, una pureza expresada al 96% implica que abarca un intervalo de pureza de cualquier muestra mayor que o igual a una pureza de 95,5% y menos que o igual a una pureza de 96,49%. Como se entendería por un experto en la técnica, cuando un parámetro no es crítico, se da a menudo un número solo para propósitos de ilustración, en vez de ser limitante.

El término “un”, “una”, o “el/la”, como se usa en esta memoria, representa las formas tanto singular como plural. En general, cuando una forma o bien singular o plural de un número se usa, indica las formas tanto singular como plural del nombre.

Los procedimientos y condiciones comparativos de la bibliografía

En la síntesis presentada de *cis*-1,2-ciclohexanodiamina-(pirofosfato) platino (II) (“*cis*-dach-2”), por ejemplo, se usaron 250 mL de agua como disolvente para la reacción usando *cis*-1,2-ciclohexanodiamina-dicloro-platino (II) (0,100 g, 0,26 mmoles) como el material de partida para reaccionar con decahidrato de pirofosfato sódico (0,400 g). Aproximadamente el 98% del disolvente necesario para evaporarse a 48°C al vacío, seguido por el acidulado con ácido nítrico para precipitar del producto.

Hasta la presente invención descrita en esta memoria, las síntesis más exitosas de complejos monoméricos de pirofosfato de diamina platino son las presentadas por Bose, por ejemplo, en el documento WO 2011/153365A1. Un esquema sintético general y las estructuras de varias posibles impurezas en la síntesis de (R,R)-DACH-2 se describen en la FIG. 2. Bose describe la síntesis de dach-2 por reacción de (1,2-ciclohexanodiamina)-dicloroplatino con exceso de pirofosfato sódico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C y a un pH en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9. Usando el método presentado, los actuales inventores solo han sido capaces de obtener el producto previsto en aproximadamente 96,3% de pureza (área de HPLC), con un rendimiento de solo entre aproximadamente 6,3% y 29,8%, dando por resultado un sólido coloreado en verde, cuya coloración indica la presencia de impurezas. Estos experimentos resaltan los problemas con esta aproximación para propósitos de investigación o comerciales, y la necesidad de las mejoras adicionales descritas en esta memoria.

La mezcla de reacción acuosa se concentró a una extensión tal que no se forman precipitados de pirofosfato. Entonces, el pH de la mezcla de reacción se disminuyó rápidamente a menos de 2 por la adición de un ácido, tal como ácido nítrico 1N, de la que, después del enfriamiento, se obtuvieron los precipitados de los complejos de pirofosfato de platino deseado.

Por lo tanto, el método de la bibliografía realza, entre otras, las siguientes condiciones críticas: (1) uso de agua como el disolvente de reacción y cristalización, (2) diluir la reacción, (3) eliminación de la mayoría del disolvente (agua) a presión reducida antes de la precipitación, y (4) acidulado rápido de la mezcla de reacción concentrada para la precipitación del producto. Incluso bajo condiciones optimizadas, los métodos existentes proporcionan el producto deseado en rendimiento y calidad inconsistente. Hasta donde se presenta, los complejos de pirofosfato de platino se han preparado en escalas solo mM, por ejemplo, la escala de 0,263 mM que empieza con 0,1 g de DACH-Pt-Cl₂ y el rendimiento no ha sido satisfactorios para aplicaciones normales de los compuestos en la investigación pre-clínica o clínica.

En un esfuerzo para preparar cantidades multi-gramo de (R,R)-DACH-2, el protocolo experimental en *Inorg. Chem.*, 47, 7972 (2008) para la síntesis de DACH-2 racémico se aumentó por un factor de 8x para comenzar con 0,8 g de DACH-Pt-Cl₂. El protocolo se repitió por duplicado (Ejemplo 2). El material de partida *trans*-(1R,2R)DACH-Pt-Cl₂ (es decir, denominado como DACH-Pt-Cl₂ en el resto de este documento) se sintetizó según el Ejemplo 1.

El aumento simple de la ruta de la bibliografía original para la síntesis del análogo racémico a la síntesis de (R,R)-DACH-2 por un factor de 8 resaltó varios problemas que hacen el protocolo inaceptable para aumentar la fabricación de decenas de gramos de producto, mucho menos de 10s a 100s de kilogramos de producto. Por ejemplo, primero la reacción está extremadamente diluida. Necesitaría un volumen de reacción inicial de 78.349 L (20.697 galones) para preparar 10 kg de producto según el rendimiento teórico. Segundo, el aislamiento de producto necesita la eliminación de la mayoría (98%) del disolvente inicial por destilación a presión reducida – un procedimiento extremadamente intensivo en energía y consumidor de tiempo. Tercero, la reacción solo da un bajo rendimiento del producto. Además, el producto aislado está a menudo contaminado por subproductos indeseables que contienen Pt.

Los actuales inventores descubrieron, entre otras cosas, que la síntesis de complejos de pirofosfato de platino pueden llevarse a cabo de forma beneficiosa a concentraciones mucho mayores.

Reacciones a mayores concentraciones

La bibliografía sugería que la síntesis necesitaría llevarse a cabo en una disolución homogénea para minimizar las reacciones secundarias indeseadas. En particular porque se creía que el material de partida debía disolverse completamente, las reacciones se realizaron todas bajo condiciones extremadamente diluidas anteriormente.

Simplemente aumentando la concentración de reacción descrita anteriormente por un factor de 45 a 50 veces da por resultado la presencia inicial de una gran cantidad de material de partida no disuelto, DACH-Pt-Cl₂. Este material se humedece pobremente dando por resultado una mezcla muy pobre y, así, una reacción y rendimiento inconsistente. Los actuales inventores han descubierto actualmente que estos problemas pueden abordarse añadiendo un disolvente miscible en agua para servir como un agente humectante. Los alcoholes miscibles en agua son preferibles y el metanol se seleccionó como el más preferible en base a la solubilidad de (R,R)-DACH-2 en varios disolventes que incluyen alcoholes (Tabla 1). La adición de alcoholes disminuye el punto de congelación del agua y por lo tanto permite conducir la reacción a menores temperaturas que en agua sola como disolvente. El aumento de la concentración de la reacción inicial por un factor de 45-50 veces elimina completamente la necesidad de concentrar la mezcla de reacción antes del aislamiento del producto. La presente invención elimina así todos los problemas asociados con los procedimientos sintéticos más tempranos y permite la síntesis reproducible de (R,R)-DACH-2 de una manera mucho más eficiente y económica. El nuevo método es adecuado para la fabricación a gran escala del compuesto y puede proporcionar producto en alto rendimiento y calidad. Lo más significativamente, el nuevo método obvia la necesidad de concentrar la mezcla de reacción por eliminación de aproximadamente el 98% del disolvente que se destiló previamente al aislamiento del producto.

Los inventores de la presente invención han encontrado también que, en algunas realizaciones, es más beneficioso añadir todo el material de partida DACH-Pt-Cl₂ en una parte al comienzo de la reacción que añadirlo en partes en el tiempo (como se ilustra en una comparación entre los Ejemplos 3 y 4). Por lo tanto, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la reacción a una alta concentración de DACH-Pt-Cl₂ produjo el producto deseado en mayor rendimiento y calidad, al contrario que la creencia convencional. La velocidad de reacción es una función de la concentración de la reacción, la temperatura de reacción y la estequiometría del pirofosfato sódico. Mientras que el Ejemplo 5 muestra que los buenos rendimientos pueden alcanzarse con solo un exceso de 2 veces de pirofosfato de tetrasodio, se alcanzan preferiblemente tiempos de reacción más rápidos con un exceso de 3,2 veces (Ejemplo 6 y 7).

Los ejemplos proporcionados no son de ninguna manera completos, sino que ilustran simplemente el efecto de la estequiometría y la temperatura de reacción en la velocidad total de la reacción. Por lo tanto, reacciones similares que usan menos pirofosfato de tetrasodio, por ejemplo, solo 1 mol equivalente, están abarcadas por la presente invención.

Medida de la solubilidad del producto

Para ayudar a entender el efecto del descubrimiento, la solubilidad de (R,R)-DACH-2 en varios disolventes orgánicos se midió gravimétricamente. Para este fin, se suspendieron 200 mg de (R,R)-DACH-2 en 5 ml d disolvente puro, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min seguido por calentamiento a 40°C y agitación durante 30 min. La suspensión se filtró, se secó al vacío a 40°C, y la solubilidad de (R,R)-DACH-2 a 40°C se determinó a partir del peso de material recuperado.

Tabla 1. Datos de solubilidad de (R,R)-DACH-2 a 40°C

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
Metanol	1,4
Tetrahidrofurano	2,0
Dioxano	2,8

Terc-butilmetiléter	3,2
Etanol	3,4
Etilacetato	3,6
1-butanol	4,0
Diclorometano	4,2
Isopropilacetato	4,8
Cloroformo	5,0
Tolueno	5,2
Ciclohexano	5,4
Acetona	5,6
Pentano	6,6
Heptano	6,8
Dimetilformamida	7,4
Isopropanol	7,8

Controlar la precipitación de sales de pirofosfato sin reaccionar

5 La bibliografía sugiere específicamente que la concentración de la mezcla de reacción antes del aislamiento del producto puede llevarse a cabo de una manera que evite precipitados de pirofosfato. Bajo las condiciones de reacción descritas en esta memoria, controlar la precipitación de pirofosfatos sin reaccionar es completamente innecesario como se ejemplifica por los Ejemplos 8 y 9. Así, la preocupación sobre los precipitados de pirofosfato no pone una limitación en el extremo superior de la concentración de reacción como se sugiere en la bibliografía.

Uso de un agente decolorante

10 Bajo ambas de las condiciones de reacción de este procedimiento, y particularmente bajo las condiciones de reacción de la bibliografía, las impurezas coloreadas se forman en la reacción. El fallo al eliminar estas impurezas antes del aislamiento del producto da por resultado el aislamiento del producto que contiene un color de verdoso a verde en contraste con el color de crudo a amarillo claro deseado del compuesto puro. Tratar la mezcla de reacción con un agente decolorante, tal como carbón activo, se descubrió para eliminar color. (Véase, por ejemplo, los Ejemplos 5, 6 y 9). Además, se descubrió que el agente decolorante puede servir también como un agente floculante que facilita la eliminación de cualquier finos o de cualquier precipitado de pirofosfato sin reaccionar por filtración antes del aislamiento del producto.

Estudio de estabilidad de la disolución de (R,R)-DACH-2

20 Se realizaron estudios para medir la estabilidad de una disolución acuosa saturada de (R,R)-DACH-2 a pH 2 como se resume en el Ejemplo 10. Este dato muestra que (R,R)-DACH-2 experimenta fácilmente la degradación hidrolítica en disolución acuosa a pH 2. La velocidad de degradación se reduce significativamente mientras se reduce la temperatura. Así, los datos indican que es altamente deseable realizar el procedimiento de ajuste de pH, para la precipitación del producto a partir de la reacción sintética, a una temperatura tan baja como sea posible. La reacción en un sistema disolvente acuoso orgánico mezclado, particularmente un alcohol, disminuye el punto de congelación del disolvente de reacción y proporciona una menor temperatura de reacción que una reacción en agua pura.

25 Recristalización y purificación del complejo (R,R)-DACH-2

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la recristalización y purificación de (R,R)-DACH-2. El procedimiento implica la disolución en un sistema tampón, tal como tampón de bicarbonato sódico o nitrato sódico, u otros sistemas tampón que contienen un anión fuerte, a pH entre aproximadamente 6 a aproximadamente 9. Preferiblemente el pirofosfato de tetrasodio también está presente en el sistema tampón. La mezcla de reacción puede calentarse para facilitar la disolución. La disolución agitada se trata con un agente decolorante tal como carbón activo, se filtra, se enfría a aproximadamente 0°C y el pH se ajusta a 2 con ácido nítrico. El precipitado resultante se recoge, se lava con agua y metanol y se seca. Los disolventes de lavado pueden pre-enfriarse opcionalmente. Este procedimiento es particularmente efectivo en la eliminación de las impurezas que

5 incluyen DACH-Pt-Cl₂, el producto de descomposición dimérico de (R,R)-DACH-2 formado a bajo pH, e impurezas de pirofosfato. El nuevo método de recristalización y purificación puede proporcionar fácilmente compuestos monoméricos de pirofosfato de platino aislados en más de 97% de pureza, preferiblemente más de 98% de pureza, y más preferiblemente más de 99% de pureza como se mide por HPLC. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención abarca estos complejos de alta pureza y métodos para prepararlos.

La presente invención se describe más completamente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento, y las modificaciones de estos ejemplos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Ejemplos

10 A. Método analítico por HPLC para determinar el ensayo y sustancias relacionadas de (R,R)-DACH-2.

Instrumento: uPLC clase H de Waters Acquity o equivalente

Columna: Columna uPLC de Sílice de Alta Resistencia (HSS) C₁₈ Waters, 2,1 x 50 mm, 1,8 µm

Longitud de onda del detector: UV, 205 nm (Ensayo: 210 nm)

Fases móviles: A: Ácido trifluoroacético al 0,1%

15 B: Acetonitrilo

Perfil de gradiente:

Etapa	Tiempo (min)	Caudal [mL]	A [%]	B [%]
1	Inicial	0,500	100,0	0
2	1,50	0,500	100,0	0
3	4,50	0,500	90,0	10,0
4	4,60	0,500	100,0	0
5	6,50	0,500	100,0	0

Volumen de inyección: 2,2 µL (Ensayo 0,4 µL)

Límite de detección (LOD) 0,03%; Límite de cuantificación (LOQ) 0,09%

20 Preparación de la muestra: Disolver 32 mg de muestra en 10 mL de la disolución de diluyente

Tiempos de retención aproximados de los picos principales:

Analito	TR aproximado [min]
Aducto de (R,R)-DACH-2 agua	0,6-0,7
(R,R)-DACH-2	0,7-0,8
Pt-DACH-Cl ₂	1,2
Pt-DACH-diacuo	1,5
Dímero de (R,R)-DACH-2	4,9

Preparación de diluyente: En un matraz volumétrico de 1000 ml disolver 1,583 g de carbonato de hidrógeno y amonio con agua desionizada. Diluir a patrón y mezclar bien.

25 Preparación de patrón de (R,R)-DACH-2: Añadir 32 mg de patrón de (R,R)-DACH-2 a un matraz volumétrico de 10 ml, disolver y diluir a patrón con diluyente de hidrogenocarbonato de amonio.

Preparación de patrón de Pt-DACH-Cl₂: Añadir 5 mg de Pt-DACH-Cl₂ a un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y diluir con disolución de cloruro sódico al 0,9%. Transferir 5 mL de esta disolución inmediatamente después de la

ES 2 619 412 T3

preparación a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar hasta volumen con disolución de cloruro sódico al 0,9%. Mezclar bien.

B. Método analítico para determinar impurezas aniónicas en (R,R)-DACH-2

Instrumento: cromatógrafo iónico Dionex modelo ICS 2100 o equivalente

5 Columna: Doinex AS 11, 250 x 4,0 mm

Caudal: 1,0 mL/min

Detección: Conductividad

Fase móvil: Gradiente lineal con disolución acuosa de KOH

Volumen de inyección: 20 µL

10 Preparación de la muestra: 2 mg/ml de bicarbonato sódico acuoso 20 mM

Tiempo [min.]	Conc. de KOH [mMol/L]
0	5,00
15	40,00
20	40,00
23	5,00

Ejemplo 1

Síntesis de *trans*-(1R,2R)-DACH-Pt-Cl₂

15 Se disolvió tetracloroplatinato de potasio (85,0 g, 0,02 moles) en 633 ml de agua desionizada y se filtró. A la disolución roja resultante se añadió una disolución de *trans*-(1R,2R)-ciclohexildiamina (28,0 g, 0,24 moles) disuelta en 126 ml de agua desionizada. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 66 horas a 20°C durante cuyo tiempo se formó un precipitado amarillo. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron secuencialmente con agua desionizada (500 ml) y metanol (402 g), seguido por secado al vacío a 40°C/25 mbar, para proporcionar 71,11 g (91,3%) de rendimiento de un sólido amarillo, *trans*-(1R,2R)-DACH-Pt-Cl₂. Pureza por HPLC; 98,8% de área.

20 Ejemplo 2

Síntesis de (R,R)-DACH-2 (repetiendo el método Bose a una escala 8x)

25 Se añadió *trans*-(1R,2R)-DACH-Pt-Cl₂ (0,8 g, 1,649 mmoles) a una disolución de decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (3,2 g, 7,10 mmoles) en 1981 ml de agua desionizada. La disolución se ajustó a pH 8 con ácido nítrico 2N (aproximadamente 0,08 g), se calentó a 40°C y se agitó durante 15 horas durante cuyo tiempo el pH disminuyó a aproximadamente 6,6. La mezcla de reacción se concentró a un volumen residual de 40 ml por evaporación a presión reducida. El pH del concentrado era 5,7. La disolución agitada, sumergida en un baño de hielo, se ajustó a pH 2 con ácido nítrico 2N (aproximadamente 1 g). Se formó lentamente un precipitado que se aisló por filtración y se lavó secuencialmente con agua desionizada fría (79 ml) y acetona (63 g). El secado al vacío proporcionó un sólido verdoso. El primer experimento proporcionó 0,13 g (6,3%), mientras que el segundo proporcionó 0,30 g (29,8%) de producto. La última muestra mostró una única resonancia ³¹P RMN a +1,51 ppm (bicarbonato D₂O pH desconocido) [Bibliografía (Inorg. Chem. 47, 7972 (2008)) para (R,R)-DACH-2 racémico, +1,78 ppm (~100 mM en D₂O, pH 7,93)], y una única resonancia ¹⁹⁵Pt RMN a -1755 ppm, [Bibliografía (Inorg. Chem. 47, 7972 (2008)) para (R,R)-DACH-2 racémico, -1729 ppm (~100 mM en D₂O, pH 7,93)]. Pureza por HPLC 96,3% de área, pureza por determinación gravimétrica de platino, 97%.

35 Ejemplo 3

Adición en partes de DACH-Pt-Cl₂

40 Se disolvió decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (20,5 g, 46 mmoles) en 250 ml de agua desionizada. La mezcla se ajustó a pH 8 con ácido nítrico 2N (3-5 ml). La disolución se calentó a 40°C y se añadió DACH-Pt-Cl₂ (5,0 g, 13,1 mmoles) en 5 x 1 g partes durante un periodo de 8 h. La suspensión resultante se agitó durante unas 15 h adicionales a 40°C durante cuyo tiempo todos los sólidos no se disolvieron. La mezcla de reacción se aumentó a 60°C y la agitación se continuó durante unas 22 horas adicionales durante cuyo tiempo todos los sólidos habían disuelto para proporcionar una disolución coloreada verdosa clara. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y

el pH se ajustó a 2 con ácido nítrico 2N (30-35 ml). En el enfriamiento adicional a 5°C se formó un precipitado. El sólido verde se recogió por filtración, y se lavó secuencialmente con agua desionizada (3 x 15 ml) y metanol (3 x 15 ml). El secado al vacío proporcionó 2,6 g (40,9% de rendimiento) de un sólido coloreado verdoso. Una segunda cosecha de sólidos se recogió del filtrado. El análisis de HPLC mostró que ambos sólidos contenían aproximadamente 75% de material de partida sin reaccionar y solo un bajo rendimiento de (R,R)-DACH-2.

Ejemplo 4

Adición del DACH-Pt-Cl₂ en una parte

Se añadió DACH-Pt-Cl₂ (5,0 g, 13,1 mmoles) como un única parte a una disolución de decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (20,5 g, 46 mmoles) disuelto en 250 ml de agua desionizada y 10 ml de metanol. La mezcla se ajustó a pH 8 con ácido nítrico 2N (3-5 ml), se calentó a 60°C y se agitó durante 15 horas, durante cuyo tiempo todos los sólidos se disolvieron para proporcionar una disolución coloreada verdosa clara. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 2 g de carbón activo. Después de agitar durante varios minutos el carbón se eliminó por filtración para proporcionar una disolución incolora clara. La disolución se ajustó a pH 2 con ácido nítrico 2N (30-35 ml) y se enfrió a 5°C donde se formó un precipitado. El sólido se aisló por filtración, y se lavó secuencialmente con agua desionizada (3 x 15 ml) y metanol (3 x 15 ml) y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color crudo (4,8 g, 75,5% de rendimiento). Resultados del análisis de HPLC: 97,6% (área) de (R,R)-DACH-2, 2,3% (área) de DACH-Pt-Cl₂, y 0,1% (área) de impurezas desconocidas.

Ejemplo 5

Síntesis de (R,R)-DACH-2 con 2,0 eq. de pirofosfato

Se añadió DACH-Pt-Cl₂ (5,0 g, 13,1 mmoles) como una única parte a una disolución de decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (11,7 g, 26,3 mmoles) disuelto en 250 ml de agua desionizada y 10 ml de metanol. La mezcla se ajustó a pH 8 con ácido nítrico 2N (3-5 ml), se calentó a 60°C y se agitó durante 48 horas para proporcionar una disolución coloreada verdosa turbia. Se añadió carbón activo (2 g) y la agitación a 60°C continuó durante 1 hora. La disolución se filtró y se enfrió a temperatura ambiente donde el pH se ajustó a 2 con ácido nítrico 2N (30-35 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron secuencialmente con agua desionizada (3 x 15 ml) y metanol (3 x 15 ml). El secado al vacío proporcionó 3,6 g (56% de rendimiento) de un sólido coloreado muy ligeramente verdoso. Análisis de HPLC: 97,5% (área) de (R,R)-DACH-2, 1,07% (p/p) de DACH-Pt-Cl₂, y 0,1% (área) de impurezas desconocidas.

Ejemplo 6

Síntesis de (R,R)-DACH-2 con 3,2 eq. de pirofosfato (H₂O:MeOH = 25:1 v/v)

Se disolvió decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (59,8 g, 134,14 mmoles) en una mezcla de agua desionizada (750 ml) y metanol (30 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 8 con ácido nítrico 2N. Se añadió DACH-Pt-Cl₂ (15,0 g, 39,45 mmoles) como una sola parte y la mezcla resultante se calentó a 60°C. La agitación se continuó durante 26 horas, durante cuyo tiempo todos los sólidos se disolvieron para proporcionar una disolución incolora clara. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió carbón activo (1,2 g). La mezcla resultante se agitó durante 65 horas a temperatura ambiente. La disolución se filtró y se ajustó a pH 2 con ácido nítrico 2N dando por resultado la formación de un precipitado. La lechada se enfrió a 5°C, se agitó durante varios minutos y los sólidos se aislaron por filtración. La torta de filtrado se lavó secuencialmente con agua desionizada (3 x 40 ml) y metanol (3 x 40 ml). Después de secar al vacío se aislaron 17,1 g (89,7% de rendimiento) de producto sólido. Resultados del análisis de HPLC: 95,5% (área) de (R,R)-DACH-2, 2,0% (p/p) de DACH-Pt-Cl₂, 0,4% (área) de impurezas desconocidas. Resultados de análisis de cromatografía iónica: 1,19% (p/p) de P₂O₇²⁻, 0,1% (p/p) de Cl⁻, 0,01% (p/p) PO₄³⁻.

Ejemplo 7

Síntesis de (R,R)-DACH-2 con 3,2 eq. de pirofosfato (H₂O:MeOH = 7:3 v/v)

Se disolvió decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (59,8 g, 134,14 mmoles) en una mezcla de agua desionizada (525 ml) y metanol (225 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 8 con ácido nítrico 2N. Se añadió DACH-Pt-Cl₂ (15,0 g, 39,45 mmoles) como una única parte y la mezcla resultante se calentó a 60°C. Después de agitar durante 16 h se obtuvo una disolución turbia incolora. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH 2 con ácido nítrico 2N, dando por resultado la formación de un precipitado. La lechada se enfrió a 5°C y se agitó durante varios minutos durante cuyo tiempo los sólidos aumentaron. Después de agitar durante varios minutos, los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron secuencialmente con agua desionizada (3 x 40 ml) y metanol (3 x 40 ml). El secado al vacío proporcionó un sólido de color crudo a amarillo (16,5 g, 86,1% de rendimiento). Análisis de HPLC: 95,3% (área) de (R,R)-DACH-2, 1,9% (p/p) de DACH-Pt-Cl₂, y 0,1% (área) de impurezas desconocidas. Análisis de cromatografía iónica: 0,87% (p/p) de P₂O₇²⁻, 0,05% (p/p) de Cl⁻, 0,12% (p/p) de NO₃⁻, y 0,04% (p/p) de PO₄³⁻.

Ejemplo 8

Efecto del control de la precipitación de pirofosfato sin reaccionar (sin agente decolorante, cf. Ejemplo 9)

Se añadió decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (151,6 g, 339,83 mmoles) a 1330 ml de agua desionizada, y la mezcla resultante se calentó a 60°C. La disolución resultante se ajustó a pH 8 con ácido nítrico 2N seguido por la adición de metanol (500 ml). Se añadió DACH-Pt-Cl₂ (38,0 g, 99,95 mmoles) como una única parte y la mezcla resultante se agitó durante 40 horas a 60°C, proporcionando una disolución casi clara. Después de enfriar a 1°C el pH se ajustó con ácido nítrico 2N y se agitó. Cuando se alcanzó el pH 2 se formó un precipitado después de 1-2 minutos. Después de agitar durante unos 5 minutos adicionales el precipitado se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con agua desionizada (3 x 40 ml) y metanol (3 x 40 ml). El secado al vacío proporcionó 44,79 g (81,2% de rendimiento) de un sólido ligeramente coloreado de amarillo. Análisis de HPLC: 87,6% (p/p) de (R,R)-DACH-2, 0,14% (p/p) de DACH-Pt-Cl₂, 0,05% (área) de impurezas desconocidas, y 0,1% (área) de dímero de (R,R)-DACH-2. Análisis de cromatografía iónica: 15% (p/p) de P₂O₇²⁻, 0,01% (p/p) de Cl⁻, 0,02% (p/p) de NO₃⁻ y 0,04% (p/p) de PO₄³⁻.

Ejemplo 9

15 Efecto del control de la precipitación de pirofosfato sin reaccionar (con agente decolorante)

Se añadió decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (75,8 g, 169,92 mmoles) a 665 ml de agua desionizada, y la mezcla resultante se calentó a 60°C. La disolución resultante se ajustó a pH 8 con ácido nítrico 2N seguido por la adición de metanol (360 ml). Se añadió DACH-Pt-Cl₂ (19,0 g, 49,98 mmoles) como una única parte y la mezcla resultante se agitó durante 88 horas a 60°C proporcionando suspensión blanca. Se añadió carbón activo (1,5 g) a 60°C, y la disolución se agitó y se filtró. El filtrado amarillo claro se enfrió a 2°C y el pH se ajustó con ácido nítrico 2N. En 1-2 minutos se formó un precipitado, la lechada se agitó durante unos 5 minutos adicionales. El precipitado se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con agua desionizada (3 x 40 ml) y metanol (3 x 40 ml). El secado al vacío proporcionó 19,21 g (79,5% de rendimiento) de un sólido ligeramente coloreado de amarillo en niveles de pureza tales que no fueron necesarias las etapas de recristalización o purificación. Análisis de HPLC: 102,2% (p/p) de (R,R)-DACH-2, 0,02% (p/p) de DACH-Pt-Cl₂, 0,02% (área) de impurezas desconocidas, y 0,05% (área) de dímero de (R,R)-DACH-2. Análisis de cromatografía iónica: 0,25% (p/p) de P₂O₇²⁻, 0,01% (p/p) de Cl⁻, <0,01% (p/p) de NO₃⁻, y 0,01% (p/p) de PO₄³⁻.

Ejemplo 10

Estabilidad de disoluciones acuosas saturadas de (R,R)-DACH-2 a pH 2

30 Se preparó una disolución acuosa saturada de (R,R)-DACH-2 a pH 2 añadiendo 300 mg de (R,R)-DACH-2 a 15 ml de agua desionizada. La suspensión resultante se agitó durante 30 min y el pH se ajustó a 2 con ácido nítrico 0,1 M. La disolución se filtró a través de un filtro de polipropileno Whatman de 0,45 micras para proporcionar una disolución clara. Las muestras de la disolución se almacenaron a 25°C y 5°C. En los intervalos de tiempo mostrados en las Tablas 2 y 3 la composición de disolución se determinó por HPLC.

35 Tabla 2. Estabilidad de (R,R)-DACH-2 en disolución acuosa a pH 2 y 25°C

Tiempo (h)	Concentración de (R,R)-DACH-2 (mg/ml)	HPLC % en área			
		Aducto de (R,R)-DACH-2 y agua	(R,R)-DACH-2	Pt-DACH-diacuo	Dímero de (R,R)-DACH-2
0,1	2,38	13,3	67,1	16,7	2,9
2	1,75	9,3	50,6	25,8	14,3
4	1,59	9,2	48,7	24,8	17,4
8	1,41	9,5	51,6	25,5	13,4
16	1,04	9,8	56,5	25,6	8,1
24	0,88	10,1	57,6	25,3	7
48	0,62	9,3	59,5	25,9	5,5

Tabla 3. Estabilidad de (R,R)-DACH-2 en disolución acuosa a pH 2 y 5°C

Tiempo (h)	Concentración de (R,R)-DACH-2 (mg/ml)	HPLC % en área			
		Aducto de (R,R)-DACH-2 y agua	(R,R)-DACH-2	Pt-DACH-diacuo	Dímero de (R,R)-DACH-2
0,1	0,1	2,5	12,8	68,3	16,8
2	2	2,22	11,7	60,9	24,2
4	4	2,02	10,6	57,2	29,2
8	8	1,81	9,6	53,6	33,5
16	16	1,63	9,3	52,5	35,1
24	24	1,43	9,4	51,5	36,2
48	48	1,27	9,3	53,8	34,7

Ejemplo 11

Recristalización y purificación del complejo de (R,R)-DACH-2

- 5 Se disolvió decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (7,31 g, 16,39 mmoles) en 168 ml de agua desionizada. La disolución se calentó a 60°C y se añadió (R,R)-DACH-2 (3,364 g, 6,93 mmoles) junto con suficiente bicarbonato sódico para ajustar el pH a 8. Todos los sólidos se disolvieron después de aproximadamente 10 minutos de agitación. Se añadió carbón activo al 8% (p/p) respecto al (R,R)-DACH-2 (0,269 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La disolución se filtró y se enfrió a 0°C donde el pH se ajustó a 2 con ácido nítrico 2N. Se formó un precipitado después de aproximadamente 10 minutos de agitación. Después de 15 minutos adicionales de agitación, la lechada se filtró y los sólidos se lavaron secuencialmente con agua desionizada (3 x 25 ml) y metanol (3 x 25 ml) seguido por secado al vacío. Rendimiento 1,651 g (49,1%) y datos analíticos mostrados en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos analíticos en (R,R)-DACH-2 recristalizado

	Producto recristalizado
(R,R)-DACH-2	98,7% (p/p)
DACH-Pt-Cl ₂	<0,01% (p/p)
Desconocido	0,04% (área)
Dímero de (R,R)-DACH-2	0,08% (área)
Pirofosfato	0,11% (p/p)
Cloruro	0,02% (p/p)
Nitrato	0,01% (p/p)
Fosfato	0,01% (p/p)

15 Ejemplo 12

Recristalización y purificación del complejo de (R,R)-DACH-2

- 20 Se disolvió decahidrato de pirofosfato de tetrasodio (7,25 g, 16,25 mmoles) en 95 ml de agua desionizada. La disolución se calentó a 60°C, y se añadió (R,R)-DACH-2 (3,335 g, 6,87 mmoles) junto con suficiente bicarbonato sódico para ajustar el pH a 8. Todos los sólidos se disolvieron después de aproximadamente 10 minutos de agitación. Se añadió carbón activo al 8% (p/p), respecto al (R,R)-DACH-2 (0,267 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La disolución se filtró y se enfrió a 0°C donde el pH se ajustó a 2 con ácido nítrico 2N. Se formó un precipitado después de aproximadamente 10 minutos de agitación. Después de 15 minutos adicionales de agitación, la lechada se filtró y los sólidos se lavaron secuencialmente con agua desionizada (3 x 27 ml) y metanol (3 x 27 ml) seguido por secado al vacío. Rendimiento 1,678 g (50,3%), y datos analíticos mostrados en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos analíticos en (R,R)-DACH-2 recristalizado

	(R,R)-DACH-2 de partida	Producto recristalizado
(R,R)-DACH-2	97,5% (área)	99,5% (p/p)
DACH-Pt-Cl ₂	1,07% (p/p)	No detectado
Desconocido	0,1% (área)	No detectado
Dímero de (R,R)-DACH-2	0,02% (área)	0,08% (área)
Pirofosfato	-	0,08% (p/p)
Cloruro	-	0,04% (p/p)
Nitrato	-	0,02% (p/p)
Fosfato	-	<0,01% (p/p)

Ejemplo 13

Recristalización y purificación del complejo de (R,R)-DACH-2 y estabilidad a largo plazo del producto recristalizado

- 5 Se disolvió deshidrato de pirofosfato de tetrasodio (91,3 g, 204,68 mmoles) en 500 ml de agua desionizada y se añadió suficiente bicarbonato sódico para ajustar el pH a 8. La disolución tampón se calentó a 60°C y se añadió (R,R)-DACH-2 (43 g, 88,62 mmoles), dando por resultado la disolución completa de los sólidos. El pH se ajustó a pH 8 mediante la adición de pequeñas cantidades de bicarbonato sódico. Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, se añadió carbón activo al 8% (p/p) respecto al (R,R)-DACH-2 (3,5 g). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 60°C. La disolución se filtró y se enfrió a 2°C donde el pH se ajustó a 2 con ácido nítrico 2N. A los 1-2 minutos de alcanzar el pH 2 se formó un precipitado. La lechada se agitó durante unos 10 minutos adicionales después de la formación de precipitado inicial. La lechada se filtró y los sólidos se lavaron secuencialmente con agua desionizada (3 x 300 ml) y metanol (3 x 300 ml) seguido por secado al vacío. Rendimiento 15,13 g (35,2%), y datos analíticos mostrados en la Tabla 6.
- 15 Se realizó un estudio de estabilidad a largo plazo de la muestra recristalizada. Después de almacenarse en el recipiente original (botella de HDPE nativa de 100 mL con tapón de rosca de HDPE) a una temperatura que no excedía los 25°C a una humedad de 60±5% durante 14 meses, la pureza del producto cambió solo ligeramente, de 99,78% en área y 99,4% en p/p a 99,60% en área y 98,4% en p/p, mientras los contenidos del dímero de (R,R)-DACH-2, Pt-DACH-diacuo e impurezas desconocidas cambiaron de “no detectadas” a 0,18% en área, 0,01% en área y 0,19% en área, respectivamente (Tabla 6). Estos resultados muestran que el (R,R)-DACH-2 purificado es estable.

Tabla 6. Datos analíticos del producto de (R,R)-DACH-2

	(R,R)-DACH-2 de partida	Producto recristalizado	Ensayado de nuevo después de 14 meses
(R,R)-DACH-2	99,71% (área)	99,78% (área)	99,60% (área)
(R,R)-DACH-2	87,6% (p/p)	99,4% (p/p)	98,4% (p/p)
DACH-Pt-Cl ₂	0,14% (p/p)	No detectado	No detectado
Desconocido	0,05% (área)	No detectado	0,19% (área)
Dímero de (R,R)-DACH-2	0,10% (área)	No detectado	0,18% (área)
Pt-DACH-diacuo		No detectado	0,01% (área)
Pirofosfato	15% (p/p)	0,17% (p/p)	0,17% (p/p)
Cloruro	0,01% (p/p)	0,01% (p/p)	0,01% (p/p)
Nitrato	0,02% (p/p)	0,01% (p/p)	0,01% (p/p)

Ejemplo 14

Preparación de patrón de referencia (R,R)-DACH-2 y estudio de estabilidad

Síntesis de (R,R)-DACH-2 en bruto

5 Se preparó una disolución de tetrahidrato de pirofosfato sódico (123,7 g, 277,23 mmoles) en agua DI (1085 mL) y se calentó a 60°C. La disolución se ajustó a pH = 8 con ácido nítrico 2N, y se añadió metanol (588 mL). Se añadió Pt-DACH-Cl₂ (31,0 g, 81,54 mmoles) como un sólido en una parte a la disolución y se agitó. Después de ese periodo se obtuvo una suspensión blanca con solo poca turbidez. En la filtración, después de enfriar a aproximadamente 2°C, el filtrado ligeramente amarillo se ajustó a pH = 2 con ácido nítrico 2N y se agitó. Cuando se alcanzó el pH 2, se formaron precipitados después de uno a dos minutos, y la suspensión se agitó durante 5 minutos adicionales

10 después de la primera aparición de turbidez. El precipitado se filtró para dar el producto (R,R)-DACH-2 en bruto (48,81 g) como sólido ligeramente amarillo. Se lavó con agua y metanol y se secó al vacío a 40°C durante 96 h. El ensayo de HPLC mostró 99,62% (área) y aproximadamente 67,5% (p/p) de pureza en base a un patrón de referencia de trabajo de 96,8% (p/p) de pureza. El ensayo de HPLC mostró otras impurezas: Pt-DACH-Cl₂, 0,10% (área); dímero de (R,R)-DACH-2, 0,24% (área); e impurezas desconocidas, 0,04% (área). El ensayo de

15 cromatografía iónica mostró el contenido de P₂O₇²⁻ en aproximadamente 34% (p/p), indicando que el producto contenía una cantidad sustancial de pirofosfato sódico sin reaccionar.

Recristalización de (R,R)-DACH-2

20 Una disolución tampón se preparó disolviendo bicarbonato sódico (18,8 g) y tetrahidrato de pirofosfato sódico (53 g) en agua DI (914 mL) y se ajustó a pH 8 bajo agitación. La disolución tampón se calentó a 60°C. El producto de (R,R)-DACH-2 en bruto (45,56 g, 67,5% en p/p de pureza, que contenía 30,7 g de producto por ensayo) se añadió y se disolvió completamente en la disolución tampón después de agitar durante aproximadamente 10 min. Se añadió carbón activo (0,64 g, 2% en p/p en base a la entrada de (R,R)-DACH-2) a la disolución y se filtró después de agitar durante 15 min. El filtrado resultante se enfrió a aproximadamente 1°C y se ajustó a aproximadamente pH 2. Cuando se alcanzó el pH 2, se formaron precipitados en uno a dos minutos, y la suspensión se ajustó durante 10 minutos

25 adicionales después de la primera aparición de turbidez. Los precipitados se recogieron por filtración por medio de una frita de cristal P5. El sólido se lavó con agua DI fría y metanol, y se secó al vacío, que dio (R,R)-DACH-2 (15,26 g, 49,6% de recuperación) en una pureza de 99,8% (área) y 101,6% (p/p) como se ensayó frente a un patrón de referencia de trabajo de 96,8% (p/p) de pureza. Los ensayos HPLC mostraron los contenidos de otras impurezas: Pt-DACH-Cl₂, no detectable; "dímero" de (R,R)-DACH-2, 0,15% (área); y Pt-DACH-diacuo, 0,03% (área); y el ensayo de

30 cromatografía iónica mostró 0,10% (p/p) de anión pirofosfato (P₂O₇²⁻). El espectro de ¹²C RMN de (R,R)-DACH-2 en tampón de bicarbonato sódico acuoso a pH 7 mostró tres resonancias a 23,56 ppm, 31,41 ppm 82,44, la última está escindida debido al acoplamiento de Pt, mientras que el espectro de ¹¹²Pt RMN muestra una única resonancia a 107 ppm. El análisis de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostró una exoterma aguda seguida por la gran exoterma en el barrido de flujo de calor a 310°C, que es indicativo de punto de fusión de 310°C con descomposición

35 exotérmica. El análisis gravimétrico térmico de (R,R)-DACH-2 muestra pérdida de masa que comienza alrededor de 310°C de acuerdo con la descomposición de la muestra en la fusión. Para usar como un patrón de referencia la pureza de la muestra se asignó una pureza de 99,35 (p/p) en base al método estándar de restar la suma de % en peso de toda la impureza del 100%.

Ejemplo 15

40 Síntesis de aumento de (R,R)-DACH-Pt-Cl₂

Se disolvió tetracloroplatinato de potasio K₂PtCl₄ (aproximadamente 670,1 g) en agua purificada (aproximadamente 5005 g) y se filtró. A la disolución roja resultante, se añadió una disolución de ligando R,R-1,2-diaminociclohexano (R,R-DACH) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 48 horas para formar una suspensión amarilla. La suspensión amarilla se filtró entonces. Los sólidos obtenidos se lavaron primero con agua

45 (aproximadamente 4020 g) seguido con acetona (aproximadamente 3176 g), y se secaron al vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo (R,R)-DACH-Pt-Cl₂ en 93,2% de rendimiento (572,4 g), con una pureza por HPLC de 96,4% (área).

Ejemplo 16

Aumento del procedimiento de "una entrega" para la síntesis de (R,R)-DACH-2

50 Se disolvió decahidrato de pirofosfato sódico (1117 g, 2504 mmoles) en agua purificada (9800 g) y se calentó a 60°C bajo agitación. El pH de la disolución resultante se ajustó a 8 con ácido nítrico 2N. Se añadió entonces metanol (4200 g) a la disolución. Se añadió DACH-Pt-Cl₂ (280 g, 736 mmoles) como sólido en una parte a la disolución, y la mezcla se agitó durante 88 horas. Se añadió entonces carbón activo (22,40 g) a la suspensión resultante a 60°C. Después de agitar durante varios minutos, el carbón activo y otros sólidos se eliminaron por filtración, y la disolución

55 de filtrado se enfrió a aproximadamente 2°C, y después se ajustó a aproximadamente pH 2 con ácido nítrico 2N mientras se agitaba. Se obtuvieron precipitados después de agitar a aproximadamente pH 2 durante varios minutos. Los precipitados se recogieron por filtración, y el sólido amarillo resultante se lavó con agua y metanol, y después se

ES 2 619 412 T3

secó al vacío a 40°C para dar (R,R)-DACH-2 en 80,7% de rendimiento (288,3 g) con un 98,4% (p/p) de pureza como se ensayó por HPLC. Otros resultados del ensayo se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Datos analíticos del producto de (R,R)-DACH-2

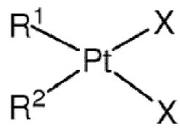
Parámetro	Resultado
Ensayo de HPLC de (R,R)-DACH-2 [% en p/p]	98,4
Impurezas (por HPLC)	
Impureza desconocida individual [% en área]	0,25
Impurezas desconocidas totales [% en área]	0,38
Pt-DACH-Cl ₂ [% en p/p]	0,38
Pt-DACH-diacuo [% de área]	0,01
Dímero de (R,R)-DACH-2 [% en área]	0,33
Impurezas (por cromatografía iónica)	
P ₂ O ₇ ²⁻ [% en p/p]	0,13
Cl ⁻ [% en p/p]	0,02
PO ₄ ³⁻ [% en p/p]	0,02

- 5 Los ejemplos anteriores y la descripción de las realizaciones preferidas deberían interpretarse como ilustrativas, más que como limitantes, de la presente invención como se define por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

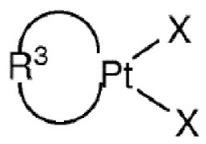
1. Un método de preparación de un complejo monomérico de pirofosfato de platino, o una sal del mismo, que comprende: mezclar un compuesto de dihaluro de platino con una sal de pirofosfato en un sistema disolvente que comprende agua y al menos un disolvente orgánico miscible en agua, manteniendo una mezcla de reacción en donde el compuesto dihaluro de platino reacciona con la sal de pirofosfato para formar el complejo monomérico de pirofosfato de platino; precipitar el complejo monomérico de pirofosfato de platino; y aislar el complejo monomérico de platino de la mezcla de reacción.
2. El método según la reivindicación 1, en donde dicha precipitación comprende ajustar el pH de la mezcla de la reacción a $2\pm 0,2$ y enfriar la mezcla de reacción a $20\pm 2^\circ\text{C}$.
3. El método según la reivindicación 1, en donde dicha precipitación comprende ajustar el pH de la mezcla de reacción a por debajo de 2 y enfriar la mezcla de reacción a por debajo de 20°C .
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además concentrar la mezcla de reacción destilando una parte del(de los) disolvente(s) antes de dicha precipitación.
5. El método según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde dicho ajuste de pH comprende añadir a la mezcla de reacción una cantidad necesaria de un ácido mineral.
6. El método según la reivindicación 5, en donde dicho ácido mineral es ácido nítrico.
7. El método según la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en donde dicho ajuste de pH comprende añadir la mezcla de reacción a una disolución de un ácido.
8. El método según la reivindicación 7, en donde dicho ácido es ácido nítrico.
9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el disolvente orgánico miscible en agua es un alcohol de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$.
10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la reacción se realiza a una temperatura elevada.
11. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto de dihaluro de platino está a una concentración tal que al menos el 65% del platino precipita como el complejo monomérico de pirofosfato de platino directamente de la mezcla de reacción al ajustar el pH de la mezcla de reacción a $2\pm 0,2$ a una temperatura de $20\pm 2^\circ\text{C}$.
12. El método según la reivindicación 11, en donde el compuesto de dihaluro de platino está a una concentración tal que el 75-85% del platino precipita como el complejo monomérico de pirofosfato de platino directamente de la mezcla de reacción al ajustar el pH de la mezcla de reacción a $2\pm 0,2$ a una temperatura de $20\pm 2^\circ\text{C}$.
13. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto de dihaluro de platino está a una concentración tal que al menos el 65% del platino precipita como el complejo monomérico de pirofosfato de platino directamente de la mezcla de reacción al ajustar el pH de la mezcla de reacción a por debajo de 2 a una temperatura de por debajo de 20°C .
14. El método según la reivindicación 13, en donde el compuesto de dihaluro de platino está a una concentración tal que el 75-85% del platino precipita como el complejo monomérico de pirofosfato de platino directamente de la mezcla de reacción al ajustar el pH de la mezcla de reacción a por debajo de 2 a una temperatura de por debajo de 20°C .
15. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además añadir un adsorbente en la mezcla de reacción, agitando la mezcla de reacción durante un periodo de tiempo, y eliminando el adsorbente junto con sólidos no disueltos antes de dicha precipitación.
16. El método según la reivindicación 15, en donde dicho adsorbente es carbón activo.
17. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además pasar la mezcla de reacción a través de un cartucho de filtrado en línea que comprende un medio de filtrado para obtener una disolución de filtrado claro de la mezcla de reacción antes de dicha precipitación.
18. El método según la reivindicación 17, en donde dicha disolución de filtrado claro se transfiere a otro recipiente limpio para dicha precipitación.
19. El método según la reivindicación 17, en donde dicha disolución de filtrado claro se circula de nuevo al recipiente de reacción hasta que toda la mezcla de reacción se vuelve una disolución clara antes de dicha precipitación.

20. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde dicho compuesto de dihaluro de platino tiene una fórmula:



5 En donde R¹ y R² son dos ligandos amina seleccionados independientemente de NH₃, aminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas; y X es halógeno seleccionado de Cl, Br y I.

21. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde dicho compuesto de dihaluro de platino tiene una fórmula:



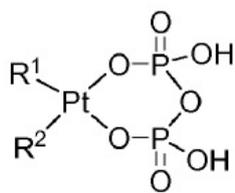
En donde R³ es un ligando diamina orgánico, y X es halógeno seleccionado de Cl, Br y I.

10 22. El método según la reivindicación 21, en donde dicha diamina orgánica se selecciona de 1,2-diaminas alifáticas sustituidas o no sustituidas y 1,2-diaminas aromáticas sustituidas o no sustituidas.

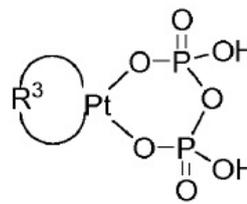
23. El método según la reivindicación 21, en donde dicha diamina orgánica se selecciona de 1,2-etilen-diamina y ciclohexano-1,2-diamina.

15 24. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende además las etapas de disolver el complejo monomérico de pirofosfato de platino en un tampón y cristalizar el complejo del tampón.

25. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el complejo monomérico de pirofosfato de platino tiene una fórmula (I) o (II):



(I)

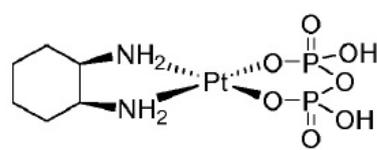
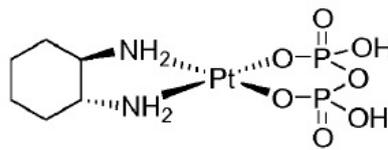
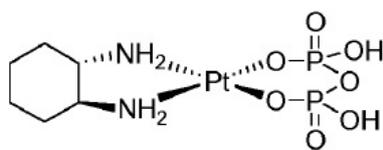


(II),

20 O una sal del mismo, en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de NH₃, aminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas; y en donde R³ se selecciona de diaminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y diaminas aromáticas sustituidas o no sustituidas.

26. El método según la reivindicación 25, en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de NH₃, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, ciclohexanoamina, anilina, piridina, y piridina sustituida; y R³ se selecciona de 1,2-etilendiamina y ciclohexano-1,2-diamina.

25 27. El método según la reivindicación 25, en donde el complejo de platino (II) se selecciona de:

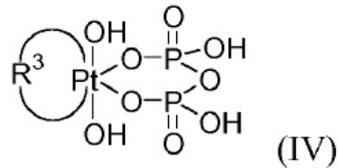
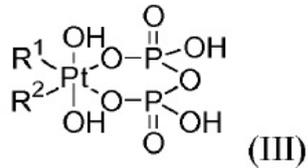


Y sales y mezclas de los mismos.

28. Un método para preparar un complejo monomérico de pirofosfato de platino (IV), o una sal del mismo, que comprende: (1) preparar un complejo monomérico de pirofosfato de platino (II) según el método según cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 27; (2) oxidar el complejo monomérico de pirofosfato de platino (II) preparado en (1) con peróxido de hidrógeno; y (3) aislar el complejo monomérico de pirofosfato de platino (IV).

29. El método según la reivindicación 28, en donde el complejo monomérico de pirofosfato de platino (IV) tiene una fórmula (III) o (IV):



5

O una sal del mismo, en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de NH₃, aminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas; y en donde R³ se selecciona de diaminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, y diaminas aromáticas sustituidas o no sustituidas.

10

30. El método según la reivindicación 29, en donde el complejo monomérico de pirofosfato de platino (IV) tiene una fórmula (IV), en donde R³ es 1,2-etileno-diamina o ciclohexano-1,2-diamina.

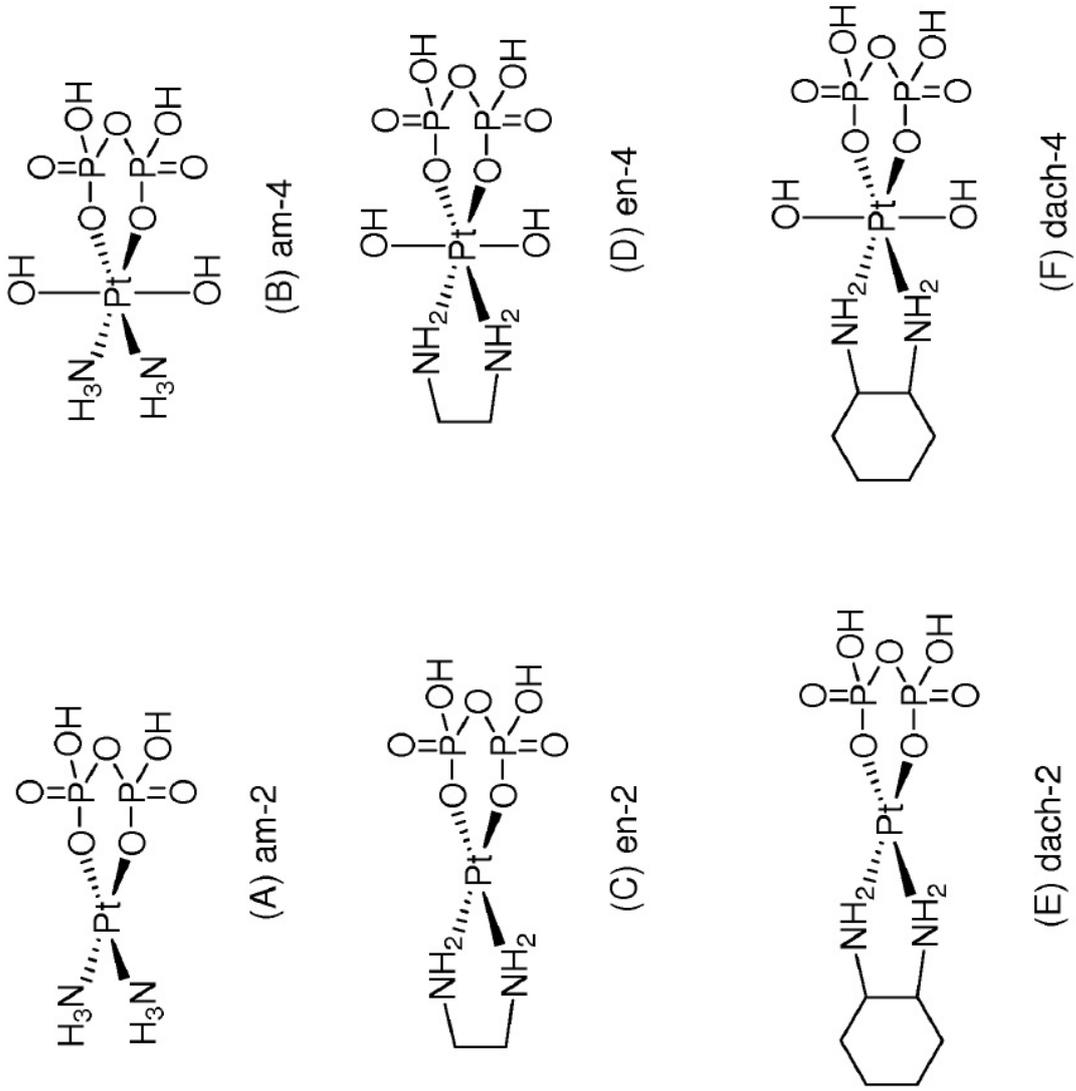
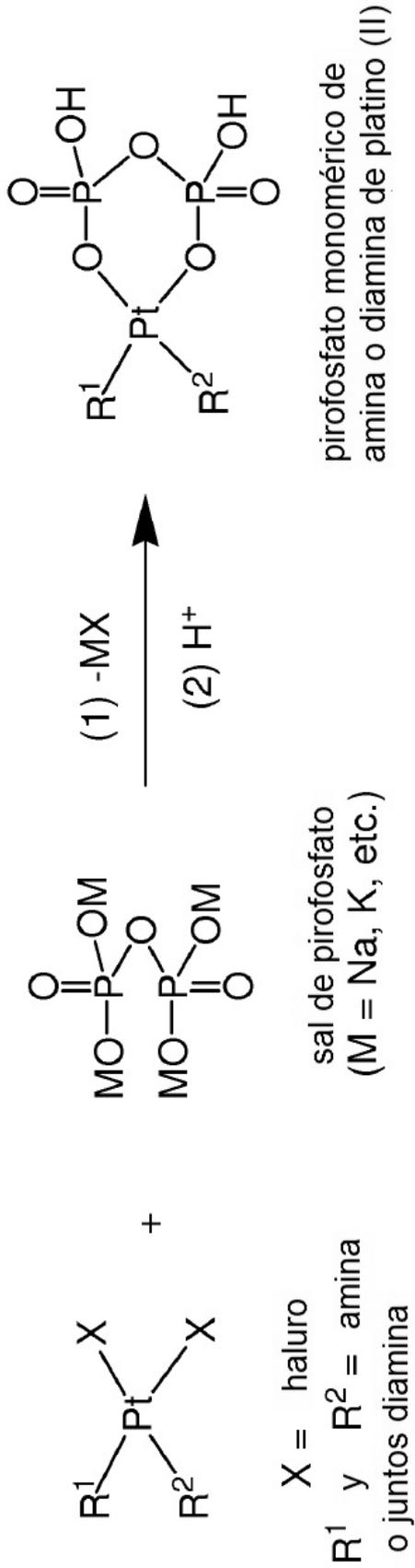


FIG. 1



Posibles impurezas en la síntesis de (R,R)-DACH-2:

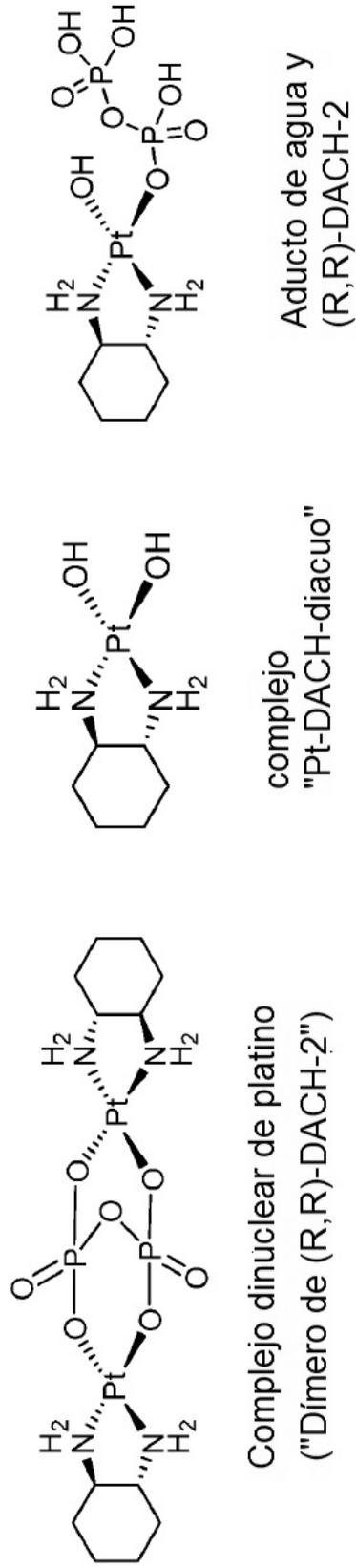


FIG. 2