

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 470**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012 PCT/CN2012/078302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13007172**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12811424 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2740738**

54 Título: **Compuestos de platino para tratar enfermedades de proliferación celular, procedimientos de preparación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

09.07.2011 CN 201110192289

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

18.05.2018

73 Titular/es:

**BEIJING FSWELCOME TECHNOLOGY
DEVELOPMENT, CO., LTD (100.0%)
Room C502, Building 23, 27 Taiping Road
Haidan, Beijing 100850 , CN**

72 Inventor/es:

**CHEN, XIAOPING;
YAN, YASHI;
MENG, XIAOPING;
ZHAO, FENG;
GAO, ZEJUN y
WEN, SHOUMING**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 668 470 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

Compuestos de platino para tratar enfermedades de proliferación celular, procedimientos de preparación y usos de los mismos

Campo de la invención

La invención se refiere a una categoría de compuestos que contienen platino para tratar enfermedades proliferativas celulares en particular, se refiere a una serie de compuestos que contienen platino con el grupo saliente de derivados de ácido malónico que contiene un radical amino y alquilamino, a procedimientos de preparación y a usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

Los cánceres (tumor maligno) se encuentran entre las principales enfermedades que amenazan a la vida humana en la actualidad. La morbilidad y la mortalidad causadas por el cáncer han aumentado considerablemente en los últimos años. La tendencia al desarrollo tumoral revelada por la Organización Mundial de la Salud indica que, desde 1996, los pacientes con tumores nuevos confirmados anuales globalmente son más de 10.000.000. Como a finales de 1996, los pacientes con tumores totales globales han superado la cifra de 40.000.000. Aproximadamente 7.000.000 de personas mueren anualmente en el mundo a causa de varios tipos de cáncer. En 2001, la morbilidad y mortalidad mundial de los tumores ha aumentado en un 22 % desde 1990. El cáncer se ha convertido en la segunda causa principal de muerte, junto a las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Los tipos de cáncer más frecuentes son cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de esófago y cáncer de vejiga. Los datos de la investigación autorizada sobre la morbilidad y mortalidad por cáncer en China en 2006 publicados en la décima Conferencia Nacional de Oncología Clínica muestran que las muertes por cáncer son 3.000.000 en China en 2006. Hay aproximadamente 2.120.000 pacientes con cáncer nuevos confirmados cada año. En la mortalidad de tumores malignos, el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar de los tumores malignos. Los expertos estimaron que, para 2020, el número de muertos excederá los 4.000.000; para 2025, los tumores se convertirán en la primera causa principal de mortalidad en todo el mundo.

Hay tres medios para tratar clínicamente el cáncer: operación, radioterapia y quimioterapia. Los fármacos antitumorales son la forma de tratamiento más utilizada. En 2008, la venta en el mercado mundial de fármacos antitumorales es de 48 mil millones de dólares americanos. Actualmente, los fármacos antitumorales clínicos se clasifican principalmente en agentes alquilantes, antimetabolitos, platino metálico, alcaloides vegetales y otros fármacos no purificados, antibióticos citotóxicos, etc. Los fármacos antitumorales de platino son un tipo de fármacos antitumorales principales y el cisplatino se desarrolló por primera vez en la década de 1960. La diferencia importante con respecto a los fármacos antitumorales citotóxicos tradicionales es su mecanismo de acción único y excelente selectividad. El objetivo principal es el ADN, que es ADN interentrecruzado e intraentrecruzado y forma complejo de platino ~ complejo de ADN, para alterar la replicación del ADN o combinarse con nucleoproteína y plasmosina, que pertenece a los agentes inespecíficos del ciclo celular (CCNSA). Los siguientes se han desarrollado con éxito en sucesión cis-diclorodiaminoplatino, es decir, cisplatino, cis-1,1-ciclobutanodicarboxilato platino, es decir, carboplatino, ácido cis-glicólico-diaminaplatino, es decir, nedaplatino, oxalato-(trans-L-1,2-ciclohexanodiamina)platino, es decir, oxaliplatino, 1,3-dioxano[bidentato] de cis-[(4R,5R)-4,5-bi-(aminometil)-2-isopropilo platino, es decir, Sunpla, y 1,2-diaminometil-ciclobutano-lactato platino, es decir, lobaplatino etc. Los fármacos antitumorales de platino se caracterizan por tener un amplio espectro antitumoral, buen efecto, etc. Además, trabajan bien con otros fármacos antitumorales. Esto no solo mejora la proporción de habitantes del tumor existente, sino que también expande el espectro antitumoral, consolidando así la posición de los fármacos antitumorales de platino en el tratamiento clínico. En la clasificación entre cientos de fármacos antitumorales realizada por la OMS en 1995, el cisplatino ocupa el segundo lugar en la evaluación integral sobre el efecto curativo y el mercado. Los datos estadísticos indican que, entre todos los regímenes de quimioterapia en China, más del 70 % ~ 80 % están formados principalmente por platino o son compatibles con fármacos con platino.

Los fármacos antitumorales con platino, sin embargo, ahora con una toxicidad elevada, tiene muchos defectos, incluyendo supresión de médula ósea, nefrotoxicidad, daños neurales, etc., baja solubilidad, espectro anticanceroso comparativamente estrecho, resistencia farmacológica, etc. Por lo tanto, el diseño y la síntesis de nuevos fármacos antitumorales de platino sigue siendo una de las principales direcciones para la investigación actual de fármacos antitumorales (M.A. Jakuper, M. Galanski, B. K. Keppler. Tumor-inhibiting platinum complexes-state of art and future perspectives, Rev. Physiol Biochem Pharmacol, 2003, 146, 1-53).

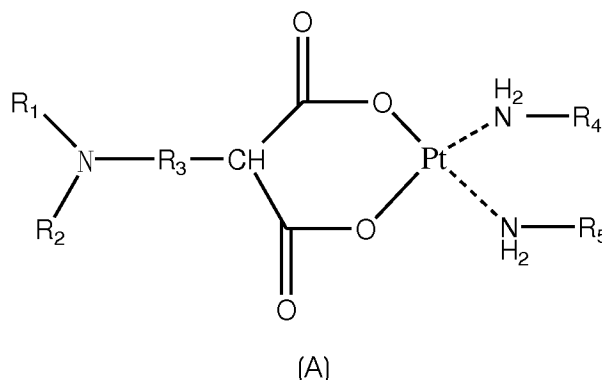
En los últimos dos años se han realizado estudios de gran tamaño para reducir los efectos tóxicos y secundarios de los fármacos quimioterapéuticos con platino, mejorar el efecto curativo, reducir la recurrencia del tumor y evitar la resistencia a fármacos y mejorar la solubilidad en agua del compuesto de platino. Por ejemplo, la solubilidad del cisplatino es 2,65 mg/ml. Más tarde, la solubilidad del oxaliplatino es 7,9 mg/ ml; la solubilidad del carboplatino es 17,8 mg/ml; la del minoplatino es 27 mg/ ml. En comparación con el cisplatino, los efectos tóxicos y secundarios de oxaliplatino y carboplatino son reducidos. La deficiencia es que la solubilidad de los denominados compuestos de platino solubles en agua anteriores sigue siendo ligeramente soluble o escasamente soluble. Murray A. Plan et al

prepararon la sal de alcoholato sódico para el compuesto de platino, mejoraron de forma efectiva la solubilidad externamente (documento US4322362A), pero el compuesto debe disolverse en condiciones de pH superior a 10 y la toxicidad todavía no se ha resuelto con eficacia. Giulia C et al también prepararon una serie de compuestos de platino. Sin embargo, la solubilidad de dichos compuestos todavía no había mejorado mucho (Chem. Med Chem., 2009, 4(10), 1677-1685). El documento WO2006091790A1 también desveló una serie de compuestos de platino con una estructura específica, pero, de forma similar, la solubilidad todavía no mejoraba distintivamente. El documento CN 1698903 A divulga un RPEG2Y de doble brazo, que puede usarse como el agente portador formando complejos con cisplatino antineoplásico. Los complejos de cisplatino quelados usando dicho PEG de doble brazo como agente portador exhiben un efecto curativo más alto en comparación con el cisplatino usando PEG lineal como agente portador. Sin embargo, la toxicidad de los compuestos preparados no se reduce significativamente. Wang et al. (Antitumor Platinum Drugs in accord con Classical Structure-Activity Relationships, Chemistry Online, número 12, 2003, páginas 828-836) y Kidani et al. Synthesis of platinum (II) Complexes of 4-substituted o-Phenylenediamine Derivatives and Determination of their Antitumor Activity, Chem. Pharm. Bull., 1979, vol. 27, páginas 2577-2581) informaron que cuanto mayor es el valor de pK_a de las aminas ligadas al portador, más fuerte es el enlace entre el platino y la amina. Un fuerte enlace de amina de platino se considera desfavorable para los fármacos antitumorales; por lo tanto, estas dos referencias desalientan el análisis de dichos compuestos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una clase de compuestos de platino utilizados para el tratamiento de enfermedades proliferativas, en particular, compuestos de platino con el grupo saliente de derivado de ácido malónico que contiene un radical amino y alquilamino, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, racematos, no enantiómeros o isómeros geométricos de los mismos. Comparando con los fármacos antitumorales de platino existentes, la solubilidad acuosa de los compuestos de la invención se ha mejorado mucho y la toxicidad y los efectos secundarios se han reducido significativamente y se han producido efectos técnicos inesperados.

Un compuesto de fórmula A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato, racemato, no enantiómeros o isómeros geométricos de los mismos,



en la que:

R_1 y R_2 ,

son iguales o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno; alquilo; anillos de hidrocarburo saturados opcionalmente sustituidos que contienen de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxialquilo; alquilaminoalquilo; heterociclo; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces etilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono; y un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono;

en el que el hidrocarbilo; alcoxialquilo; alquilaminoalquilo y heterociclo están no sustituidos u opcionalmente sustituidos, preferentemente sustituidos por halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxialquilo, anillo de hidrocarburo saturados opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, y heterociclo;

a condición de que R_1 o R_2 no contengan ningún enlace insaturado, o si R_1 y/o R_2 contienen un enlace insaturado, el átomo del enlace insaturado no se puede conectar directamente con el átomo de nitrógeno;

R_3

se selecciona entre alquilo, un anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contienen de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

R_4 y R_5 ,

son iguales o diferentes, seleccionado de: hidrógeno; hidroxilo; alquilo; anillos de hidrocarburo saturados opcionalmente sustituidos que contienen de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxi; alcoxialquilo; heterociclo; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces etilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada

con de 1 a 4 enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono;

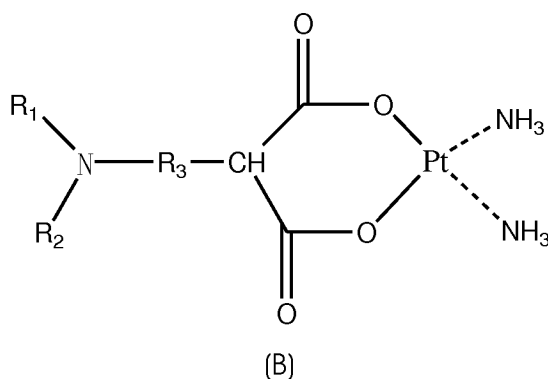
en el que alquilo, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces etilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo y heterociclo están no sustituidos u opcionalmente sustituidos, preferentemente sustituidos por halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, alcoxialquilo, un anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono y heterociclo;

R₄ y R₅

forman un anillo cerrado a través de los átomos conectados de R₄ y R₅; dicho anillo puede ser un anillo cuaternario, pentabásico, hexahídrico, heptabásico u octatómico; dicho anillo está opcionalmente condensado con otros anillos y opcionalmente sustituido, preferentemente sustituidos por halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, alcoxialquilo, un anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono y heterociclo.

Preferentemente, R₁ y R₂ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, base nafténica, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo o heterociclo; R₃ puede ser, pero sin limitación, alquilo C₂₋₁₀, base nafténica; R₄ y R₅ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, base nafténica, alcoxi, alcoxialquilo o heterociclo.

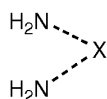
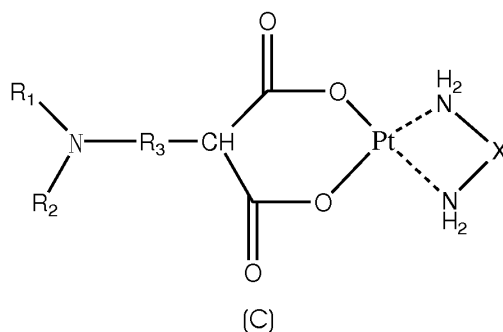
Más preferentemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula B o sus sales farmacéuticamente aceptables:

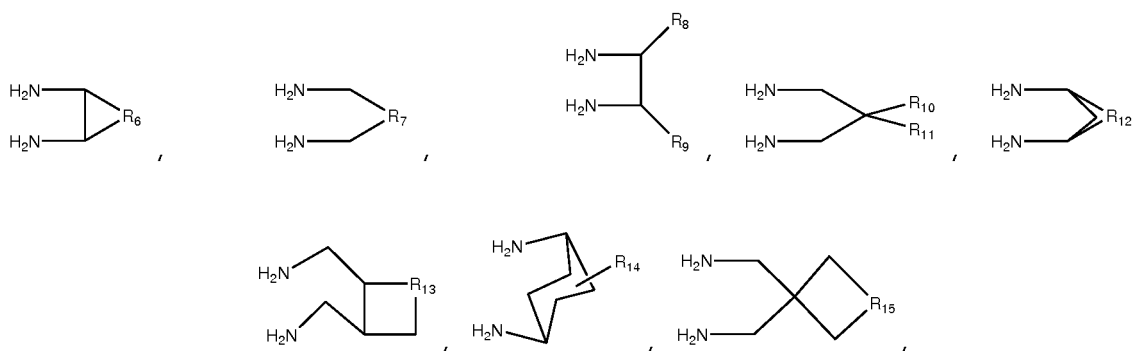


en la que R₁, R₂, R₃ son como se ha descrito anteriormente.

Preferentemente, la presente invención describe compuestos de acuerdo con las estructuras A y B anteriores, en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo o propilo; R₃ es etilo o propilo; R₄ y R₅ son hidrógeno.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula C y sus sales farmacéuticamente aceptables, es decir los compuestos obtenidos cuando R₄, R₅ y sus átomos conectados forman juntos un anillo cerrado. La estructura de fórmula C es la siguiente:

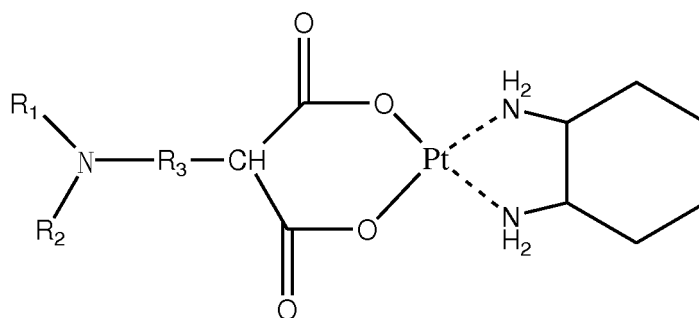




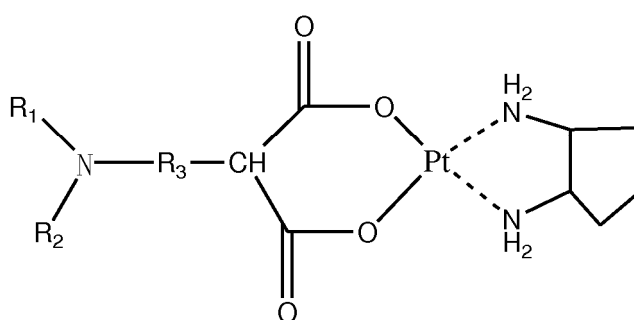
que puede estar opcionalmente sustituido;

- 5 R_1 y R_2 ,
son iguales o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno; alquilo; anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente
sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxialquilo;
alquilaminoalquilo; heterociclo; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces
10 etilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada
con de 1 a 4 enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono;
en la que el alquilo; alcoxialquilo; alquilaminoalquilo y heterociclo pueden estar no sustituidos u opcionalmente
sustituidos, preferentemente sustituidos por halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxialquilo, un anillo de
hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7
átomos de carbono y heterociclo;
15 a condición de que R_1 o R_2 no contengan ningún enlace insaturado, o si R_1 y/o R_2 contienen un enlace
insaturado, el átomo del enlace insaturado no se puede conectar directamente con el átomo de nitrógeno;
- R_3 se selecciona entre alquilo;
- 20 R_6 se selecciona entre $(CH_2)_n$, en el que $n=1-6$, preferentemente 3-5, de la forma más preferente 4, en el que
algunos $-CH_2-$ pueden estar sustituidos por $-O-$; en el que uno o más hidrógeno(s) de $(CH_2)_n$ están opcionalmente
sustituidos con flúor, alquilo, hidroxilo o alcoxi, heterociclo; el compuesto preferente se selecciona entre ($\pm$) trans-
1,2-ciclohexanodiamina platino (II), trans-1,2-ciclopentametilendiamina platino (II), trans-1,2-ciclobutanodiamina
platino (II) y trans-1,2-ciclopropano diamina platino (II);
- 25 R_7 se selecciona entre $(CH_2)_n$, en el que $n=0-3$, preferentemente $n = 0-2$; en el que algunos $-CH_2-$ pueden estar
sustituidos por $-O-$; en el que uno o más hidrógeno(s) de $(CH_2)_n$ están opcionalmente sustituidos con halógeno,
alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi y heterociclo;
- 30 R_8 y R_9 se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, alcoxi y heterociclo; R_8 y R_9
pueden ser iguales o diferentes, preferentemente hidroximetilo;
- R_{10} y R_{11} se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, hidroxialquilo, alquilo, alcoxi y heterociclo; R_{10} y R_{11} pueden
ser iguales o diferentes, preferentemente hidroximetilo;
- 35 R_{12} se selecciona entre $(CH_2)_n$, en el que $n=2-4$, en el que algunos $-CH_2-$ pueden estar sustituidos por $-O-$; uno o
más hidrógenos de $(CH_2)_n$ están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o heterociclo;
 R_{13} es $-CH_2-$ o $-O-$, preferentemente $-CH_2-$;
- 40 R_{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, heterociclo, hidroxialquilo o hidroxilo; preferentemente R_{14} es
hidrógeno;
- R_{15} es $(CH_2)_n$, en el que $n=1-3$; $-CH_2-O-$; u $-O-$; en el que uno o más hidrógeno(s) de $(CH_2)_n$ están opcionalmente
sustituidos con alquilo, alcoxi, heterociclo, hidroxilo o hidroxialquilo; preferentemente $-CH_2-O-CH_2-$.
- 45

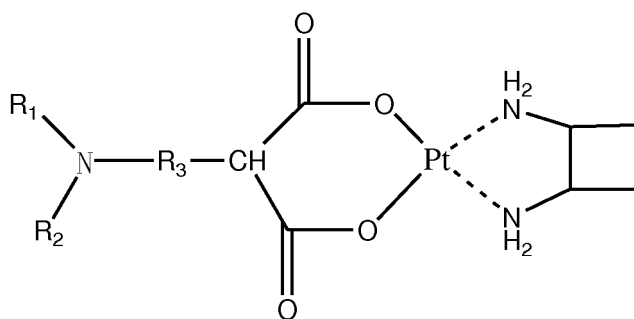
Preferentemente, la estructura de los compuestos es la siguiente:



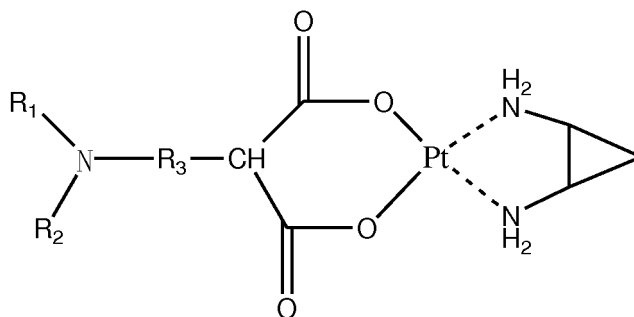
(D1)



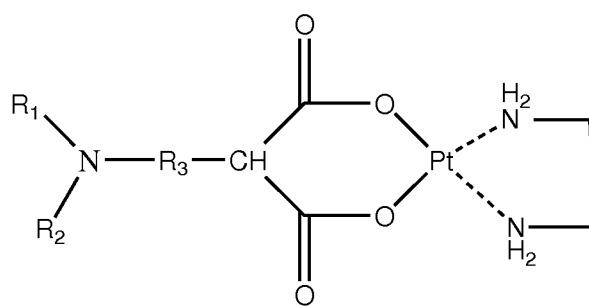
(D2)



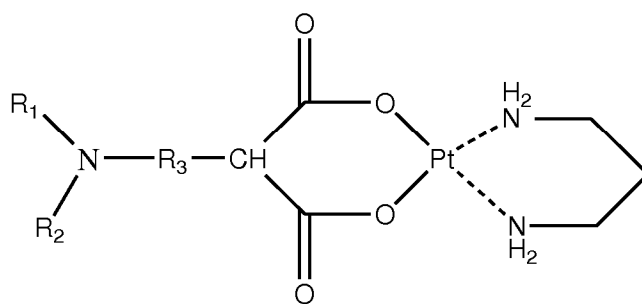
(D3)



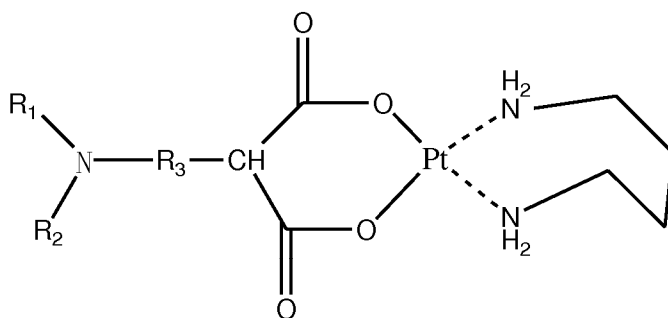
(D4)



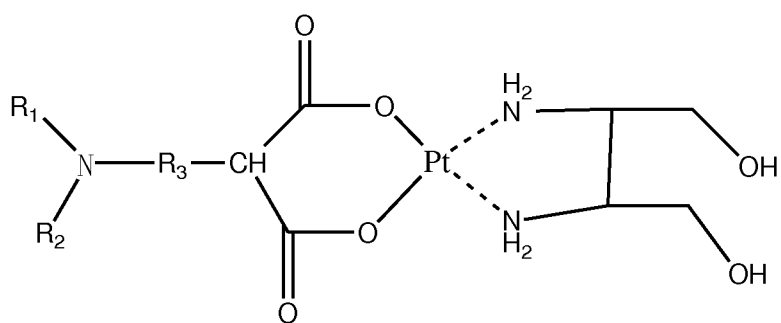
(E1)



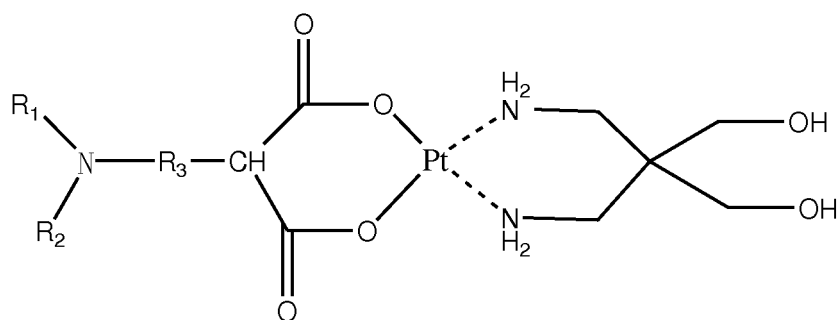
(E2)



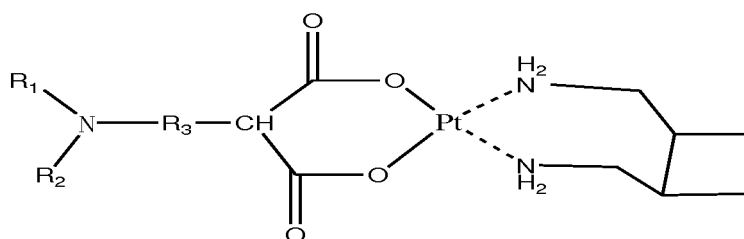
(E3)



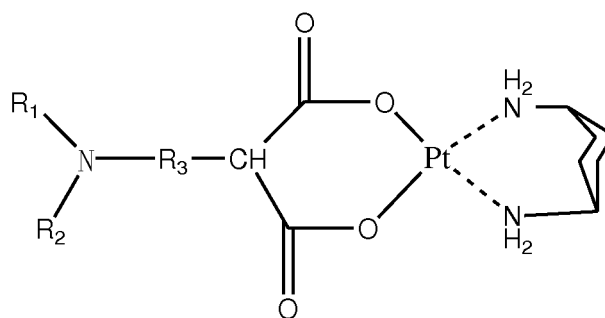
(F)



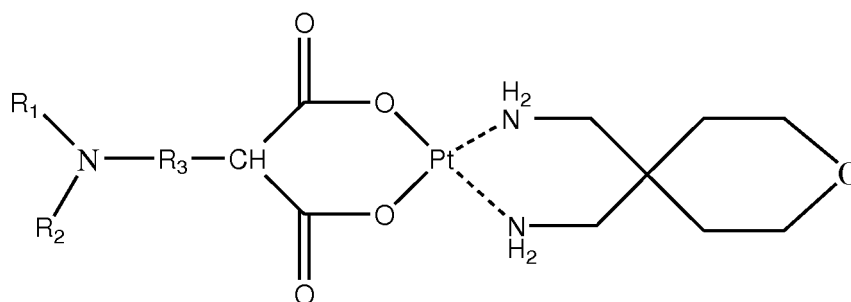
(G)



(H)



(I)



(J)

5

en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno; alquilo; anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxialquilo; alquilaminoalquilo; heterociclo; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces etilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono; en la que el alquilo; alcoxialquilo; alquilaminoalquilo y heterociclo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos, preferentemente sustituidos por halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxialquilo, un anillo de hidrocarburo

saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono y heterociclo;
a condición de que R₁ o R₂ no contengan ningún enlace insaturado, o si R₁ y/o R₂ contienen un enlace insaturado, el átomo del enlace insaturado no se puede conectar directamente con el átomo de nitrógeno;

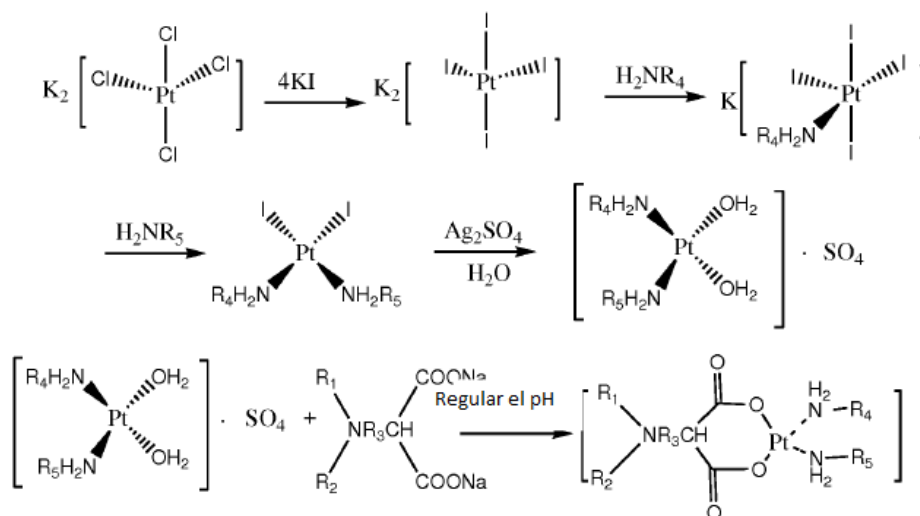
5 La presente invención incluye los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, solvato, racematos, no enantioméricos o isómeros geométricos:

- 10 compuesto 1: [2-(2-metilaminoetil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 2: [2-(2-dimetilamino etil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 3: [2-(3-dimetilamino propil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 4: [2-(3-amino propil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 5: [2-(2-dietilamino etil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
15 compuesto 6: [2-(3-dietilamino propil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 7: [2-(2-di-n-propilamino etil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 8: [2-(3-di-n-propilaminopropil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 9: [2-(2-aminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
compuesto 10: [2-(2-dimetilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
compuesto 11: [2-(3-dimetilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
20 compuesto 12: [2-(2-etilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
compuesto 13: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
compuesto 14: [2-(3-dietilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
compuesto 15: [2-(2-di-n-propilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
compuesto 16: [2-(3-di-n-propilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
25 compuesto 17: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclopentildiamina)] de platino (II);
compuesto 18: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclobutildiamina)] de platino (II);
compuesto 19: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclopropildiamina)] de platino (II);
compuesto 20: [2-(2-dimetilaminoetil)-malonato] [cis-1,2-etildiamina] de platino (II);
compuesto 21: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] [cis-1,3-propildiamina] de platino (II);
30 compuesto 22: [2-(2-di-n-propilaminoetil)-malonato] [cis-1,4-butildiamina] de platino (II);
compuesto 23: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] [cis-1,2-(1,2-dihidroximetil)-etil diamina] de platino (II);
compuesto 24: [2-(2-dimetilaminoetil)-malonato] [cis-1,3-(2,2-hidroximetil)-propildiamina] de platino (II);
Compuesto 25: [2-(2-dimetilaminoetil)-malonato] [cis-1,4-(trans-2,3-ciclobutil)-butano diamina] de platino (II);
compuesto 26: [2-(2-dietilaminoetil)-malónico] [cis-1,4-(trans-2,3-ciclobutil)-butano diamina] de platino (II);
35 compuesto 27: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] [cis-1,4-ciclohexano diamina] de platino (II);
compuesto 28: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] [cis-1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil))-propil diamina] de platino (II).

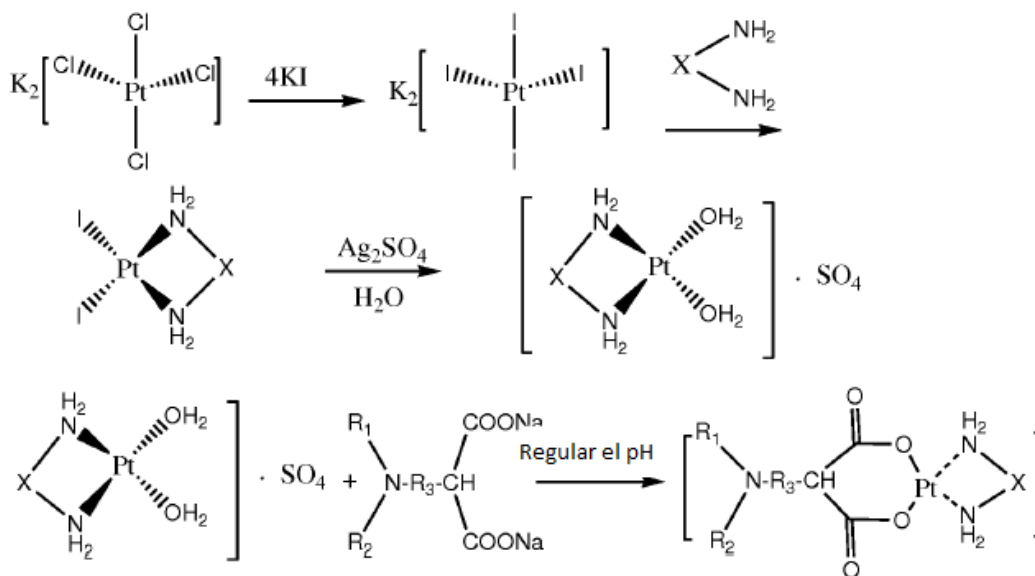
La sal farmacéuticamente aceptable preferida para los compuestos de la presente invención se selecciona entre
40 nitrato, carbonato, sulfato, fosfato, mesilato, sal trifluorometanosulfónico, tosilato, sulfonato de benceno, acetato, fumarato, tartrato, oxalato, maleato, malato, succinato, lactato, citrato, glutamato o aspartato.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene cualquiera de los compuestos descritos previamente y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que dicha composición está en cualquier
45 forma de dosificación adecuada, preferentemente en forma de inyección; y puede contener o no uno o más de otro u otros fármacos adecuados para el tratamiento del cáncer.

La presente invención describe un procedimiento de preparación de cualquiera de los compuestos mencionados, que incluye las siguientes etapas:



o incluye las siguientes etapas:



5

La presente invención describe el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente o su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato, su racemato, su no enantiómero, su isómero geométrico o la composición farmacéutica mencionada anteriormente, para preparar el fármaco para el tratamiento de enfermedades de proliferación celular, en la que las enfermedades de proliferación celular son, preferentemente, cánceres, y el cáncer es, preferentemente, cáncer de mama, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de ovarios, osteosarcoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cerebroma, cáncer de próstata o melanoma.

15 La presente invención describe un kit, que incluye la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención e instrucciones, en la que dicho kit puede comprender uno o más fármacos diferentes para el tratamiento del cáncer.

A continuación se indican las definiciones de diversos términos usados para en la descripción de la presente invención. A menos que esté limitado en un caso especial, los siguientes términos son aplicables a toda la descripción y a las reivindicaciones (independientemente o como parte de un grupo más grande).

El término "alquilo" se refiere a 1-20 átomo(s) de carbono saturados no sustituidos de cadena lineal o cadena ramificada, preferentemente grupos alquilo que contienen 1-7 átomos de carbono, lo más preferentemente, grupos

alquilo no sustituidos que contienen 1-4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a, por ejemplo, el alquilo sustituido con 1-4 de los siguientes grupos sustituyentes: tal como halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, oxigrupo heterocíclico, oxo, alcano acilo, ariloxi, radical de alcanoaciloxígeno, amino, alquilamino, arilamina, aralquilamido, naftenamido, amido heterocíclico, amina terciaria con sustituyente (en la que 2 grupos sustituyentes de nitrógeno se eligen entre alquilo, arilo o aralquilo); alcano acilamido, aroilamino, arilalcano acilamido, alcano acilamido con sustituyente, amino aromático con sustituyente, arilalcanoacilo con sustituyente, tiodiglicólico, alquilsulfonio, arilsulfonio, aralquilsulfonio, sulfonio nafténico, sulfonio heterocíclico, alquilcarbonilazufre, arilcarbonilazufre, alquilcarbonilazufre aromático, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo aromático, sulfonamido, tal como SO_2NH_2 , sulfonamida sustituida, nitrilo, ciano, carboxilo, carbamilo, tal como CONH_2 , carbamilo sustituido, tal como CONH alquilo, CONH arilo, CONH aralquilo o cuando existen dos grupos sustituyentes sobre nitrógeno, seleccionados entre alquilo, arilo o aralquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo con sustituyente, guanidilo y radical heterocíclico, tal como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, etc. Los grupos sustituidos anteriormente pueden estar sustituidos adicionalmente con halógeno, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo.

El término "halógeno" o "halogenado" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-12 átomos de carbono en el anillo, tales como fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo. El "arilo" anterior puede estar sustituido.

El término "arilalquilo" se refiere al arilo combinado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "arilo con sustituyente" se refiere al arilo sustituido por 1-4 del o los siguientes grupos sustituyentes: Tales como alquilo, alquilo con sustituyente, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, oxigrupo heterocíclico, alcano acilo, radical de alcanoaciloxígeno, amino, alquilamino, aralquilamido, naftenamido, amido heterocíclico, dialquilamino, alcano acilamido, tiol, sulfoalquilo, base sulfo nafténica, sulfo heterociclo, carbamido, nitrilo, ciano, carboxilo, carboxilalquilo, formamilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilazufre, arilcarbonilazufre, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi, etc. Dicho grupo sustituyente puede estar sustituido adicionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilo con sustituyente, alquilo con sustituyente o aralquilo con sustituyente.

El término "alquenilo" se refiere al grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1-4 enlaces etilénicos que contienen 2-20 átomos de carbono, preferentemente 2-15 átomos de carbono, de la forma más preferente 2-8 átomos de carbono.

La expresión "alquenilo con sustituyente" se refiere a un grupo alquenilo sustituido por, por ejemplo, 1-2 del o los siguientes grupos sustituyentes: tal como halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcano acilo, radical de alcanoaciloxígeno, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamido, tiodiglicólico, sulfoalquilo, alquilcarbonilazufre, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitrilo, ciano, carboxilo, formamilo, formamilo sustituido, guanidilo y radical heterocíclico, tal como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, etc.

El término "alquinilo o alquinilo de cadena" se refiere al grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con enlaces acetilénicos 1-4 que contienen 2-20 átomos de carbono, preferentemente 2-15 átomos de carbono, de la forma más preferente 2-8 átomos de carbono.

El término "alquenilo con sustituyente" se refiere al alquenilo sustituido por, por ejemplo, uno de los siguientes grupos sustituyentes: halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcano acilo, radical de alcanoaciloxígeno, amino, alquilamino, dialquilamino, alcano acilamido, tiodiglicólico, sulfoalquilo, alquilcarbonilazufre, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitrilo, ciano, carboxilo, formamilo, formilamino sustituido, guanidilo y radical heterocíclico, tal como imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, etc.

La expresión "base nafténica" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene 1-3 anillos y cada uno (puede condensarse adicionalmente con un anillo atómico de carbono $\text{C}_3\text{-C}_7$ insaturado) que contiene 3-7 átomos de carbono. Los grupos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, dodecilo cíclico y adamantilo. El ejemplo de grupo sustituyente incluye uno o más de los grupos alquilo, como se ha descrito anteriormente, o uno o más de los grupos sustituyentes de alquilo, como se ha descrito anteriormente.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "radical heterocíclico" se refieren a un grupo anular aromático o no aromático completamente saturado o incompletamente saturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, dicho anillo es un sistema monocíclico de 4-7 miembros, dicíclico de 7-11 miembros o tricíclico de 10-15 miembros, que contiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene al menos un átomo de carbono. Puede haber 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en cada anillo del grupo heterocíclico que contiene heteroátomo, en el que dicho heteroátomo de nitrógeno y azufre también puede estar opcionalmente oxidado y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Dicho grupo heterocíclico puede estar conectado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

Ejemplo de grupo heterocíclico monocíclico incluye pirrolidilo, pirrilo, indolilo, pirazolilo, grupo oxa-ciclobutilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazol, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, furilo, tetrahidrofurano, tienilo, oxadiazol, piperidilo, piperazinilo, 2-oxo-piperazinilo, 2-oxo-piperidilo, 2-oxo-pirrolidilo, 2-oxo-pazepina, azepina, 4-piperidona, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, morfolinilo, tiametoxam morfolinilo, sulfóxido de tiametoxam morfolina, sulfóxido de tetrahidrotiopirano, sulfóxido de tiametoxam morfolinilo, 1,3-dioxolameo y tetralin-1, 1-dioxo tienilo, dioxano, isoxazolilo, tiaciclobutilo, tiaciclopropilo, triazinilo y triazolilo, etc.

Ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiofeno, quinuclidinilo, quinolilo, quinolil-N-óxido, tetrahidroisoquinol, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizina, benzopiranilo, cromona, arilcoumarina, 1,2-ftalazina, quinoxalina, indazolilo, pirrolo y piridilo, furano y piridilo (tal como furano y [2,3-c]piridilo, furano y [3,1-b]piridilo o furano y [2,3-b]piridilo), isoindolinilo, dihidrógeno quinazolina (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), benzoisotiazol, benzoisoxazol, benzodiazina, benzopiranilo, benzotiopirano, benzodiazina, benzofurilo, tiocromano, tiocromanosulfona, cromano, cromanosulfona, dihidrobenceno benzopiranilo, indolinilo, isobenzopirano, isoindolinilo, 1,5-ftalazina, 2,3-ftalazina, 3,4-metilendioxi bencilo, purina, piridina-piridi, quinazolinilo, tetralinquinolilo, tiofeno-furano, tiofeno-piridina, tiofeno-tienilo, etc.

También se incluyen heterociclos más pequeños, tales como epóxido y aziridina.

El término "heteroátomo" incluye oxígeno, azufre y nitrógeno.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye la sal de compuesto activo preparada con un ácido o álcali relativamente no tóxico sobre la base del grupo sustituyente específico existente en el compuesto como se describe en la presente invención. Cuando el compuesto en la invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de álcali, permitiendo que el compuesto en forma neutra entre en contacto suficiente necesario con un álcali directamente o en un disolvente inerte apropiado. Ejemplos de derivados de sales alcalinas inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso, manganeso bivalente, potasio, sodio, cinc, etc. Los derivados farmacéuticamente aceptables de sales de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias; incluyen amina con sustituyente, ciclamonio, amina, etc., tales como arginina, glicina betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, alcohol 2-dietilaminoacético, alcohol 2-dimetilaminoacético, colamina, etilendiamina, N-etil morfolina, N-etil piperidina, glucosamina, glucamina, histidina, hidrabamina, isopropamida, lisina, metilglucosamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamino, procaína, purina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, etc. Cuando el compuesto en la invención contiene un grupo funcional relativamente alcalino, se puede obtener una sal de adición de ácido permitiendo que el compuesto en forma neutra entre en contacto suficiente necesario con un ácido directamente o en un disolvente inerte apropiado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como nitrato, carbonato, bicarbonato, fosfato, hidrofosfato, fosfato dihidrico, sulfato, bisulfato, fosfito, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, etc.; sal derivada de ácido orgánico no tóxico relativo, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, etc.; y también incluyen ácido de arginina, por ejemplo, sal de arginina, y ácido orgánico, tal como sales de ácido glucurónico o de ácido galactónico; preferentemente nitrato, carbonato, bicarbonato, fosfato, hidrofosfato, fosfato dihidrico, sulfato, bisulfato, fosfito, acetato, propionato, isobutirato, malonato, benzoato, succinato, suberato, fumarato, mandelato, ftalato, sulfonato de benceno, tosilato, citrato, tartrato, mesilato, sal de arginina, glucuronato o sal ácida de galactosa.

En algunas realizaciones en la presente invención, el grupo saliente de compuestos en la presente invención contiene grupo(s) básico(s) que pueden formar sal con ácido y las sales complejas de platino (II) se preparan con el procedimiento bien conocido por el técnico en este campo. Por ejemplo, puede formar mesilato, sal trifluorometanosulfónica con ácido alquilsulfónico inferior, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, etc.; formar tosilato, sulfonato de benceno, alcanforsulfonato con arilsulfonato, tal como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, etc.; formar sales adecuadas con ácido carboxílico orgánico, tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido tartárico, oxalato, ácido maleico, ácido málico, ácido succínico, ácido láctico o ácido cítrico, etc.; pueden formar glutamato o aspartato con ácido de arginina, tales como ácido glutámico o ácido aspártico; formar sales adecuadas con ácido inorgánico, tales como ácido nítrico, ácido carbónico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, etc. El ácido que se puede usar incluye ácido orgánico, ácido inorgánico, etc.

Los compuestos de la presente invención pueden interconvertirse con su forma de sal a través del procedimiento convencional en este campo. Por ejemplo, las bases libres pueden obtenerse por separación de manera convencional después del contacto entre las sales y el álcali o ácido, o la forma de sales puede obtenerse por separación de manera convencional mediante la adición de ácido o álcali a los compuestos. Algunas propiedades físicas de las bases libres, tales como la solubilidad en disolvente polar, son diferentes de varias formas de sal; sin embargo, para los fines de la presente invención, las sales y los compuestos en forma parental tienen el mismo efecto antitumoral.

Además de la forma de sal, la presente invención puede proporcionar los compuestos en forma de ésteres de profármaco. El "profármaco o profármacos" de los compuestos como se describe en la presente invención se refiere a los compuestos que son propensos a cambios químicos en el entorno fisiológico para obtener los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno de separación. Por ejemplo, cuando se colocan en el depósito de un parche transdérmico que contiene la enzima o el reactivo químico apropiado, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención. Los profármacos son generalmente compuestos farmacológicos inertes antes de convertirse en fármacos activos; sin embargo, esta situación no es necesaria. Normalmente, el grupo funcional requerido por la actividad en el fármaco se oculta con el "grupo precursor" (como se define a continuación), liberando el grupo funcional mediante conversión (tal como craqueo en condiciones operativas específicas) y obteniendo la "parte precursora" del fármaco activo y el profármaco. La parte precursora puede catalizarse o inducirse a través de reacciones de hidrólisis o por otro agente (tal como enzima, luz, ácido o álcali) o cambio de parámetro físico o ambiental (tal como cambio de temperatura) o exponiendo parámetros físicos o ambientales a reacciones espontáneas de craqueo. Comparando con el entorno operativo, el agente puede ser endógeno, por ejemplo, la enzima existía en la célula donde se administra el profármaco o el ambiente ácido del estómago o se proporciona a partir de una fuente externa.

"Grupo precursor" se refiere a un tipo de grupo protector que puede convertir el fármaco en profármaco cuando el grupo funcional utilizado en la cobertura de del fármaco activo forma la "parte precursora". El grupo precursor generalmente está conectado con el grupo funcional del fármaco a través de un enlace. Dicho enlace puede romperse en condiciones específicas. Por lo tanto, el grupo precursor es una parte de la parte precursora. Dicha parte precursora se agrieta en condiciones operativas específicas y libera un grupo funcional. Como ejemplo específico, la parte precursora de amida de la fórmula -NH-C(O)CH_3 contiene el grupo precursor -C(O)CH_3 .

Es bien sabido en la materia que una amplia variedad de grupos precursores y la parte de precursores ocultan adecuadamente el grupo funcional en los compuestos activos para obtener profármacos. Por ejemplo, el grupo funcional hidroxilo puede convertirse en sulfonato, éster (tal como éster de ácido acético o éster de ácido maleico) o la parte precursora de éster de ácido carbónico por ocultación. Esta parte precursora puede hidrolizarse en el cuerpo para obtener hidroxilo. El carboxilo se puede convertir en éster (incluyendo metilo, etilo, pivaloilaciloximetilo, éster silícico y éster de sulfoácido), amida o la parte precursora de hidrazida. Se pueden hidrolizar en el cuerpo para obtener carboxilo. La presente invención incluye los ésteres y acilos conocidos usados para el cambio de la propiedad de solubilidad o hidrólisis en el campo, usados como preparación de liberación controlada o profármaco. Para un experto en la materia, los ejemplos específicos de grupos precursores apropiados y sus partes precursoras apropiadas son obvios.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de no solvatación y solvatación, incluyendo hidratación. "Solvato" se refiere al compuesto generado a partir de la combinación de la molécula de disolvente con la molécula o ion de soluto. El disolvente puede ser compuesto orgánico, compuesto inorgánico o la mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolvente incluyen, pero no se limitan a, carbinol, N,N-dimetilformamida, tetralinfurano, dimetilsulfóxido y agua. En general, la forma de disolvente es equivalente a la forma no disolvente y está incluida en el intervalo de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de polimorfismo o morfismo. En general, para el supuesto uso de la presente invención, todas las formas físicas son iguales y están incluidas en el intervalo de la presente invención.

Algunos compuestos de la presente invención tienen un átomo de carbono asimétrico (rotóforo) o doble enlace; su isómero racémico, no enantiomérico, geométrico e isómero individual (tal como un enantiómero separado) están incluidos en el intervalo de la presente invención. Esos isómeros se pueden escindir o sintetizar asimétricamente con un procedimiento convencional para hacer que el isómero sea "puramente óptico", es decir, que no contenga otros isómeros en conjunto. Por ejemplo, si se requiere un enantiómero en particular del compuesto de la presente invención, puede obtenerse un enantiómero puro requerido a través de la preparación de síntesis asimétrica o mediante derivatización de auxiliares quirales, en el que dividiendo la mezcla de diastereómero obtenida y craqueando el grupo auxiliar, o cuando la molécula contiene un grupo funcional alcalino, tal como un grupo funcional amino o ácido, tal como carboxilo, se puede usar un ácido o álcali activo óptico apropiado para formar la sal heterogénea asimétrica, a continuación, dividiendo el no enantiómero formado del mismo mediante cristalización fraccionada o un procedimiento cromatográfico bien conocido en este campo, finalmente se recupera el enantiómero puro.

El compuesto de la presente invención puede contener el isótopo del átomo en una proporción anormal en uno o más átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto se puede marcar con radioisótopo, tal como tritio (^3H), yodo $^{-125}(^{125}\text{I})$ o carbono-14 (^{14}C). Independientemente de si tiene radiactividad o no, todas las formas isotópicas del compuesto de la presente invención están todas incluidas en el intervalo de la presente invención.

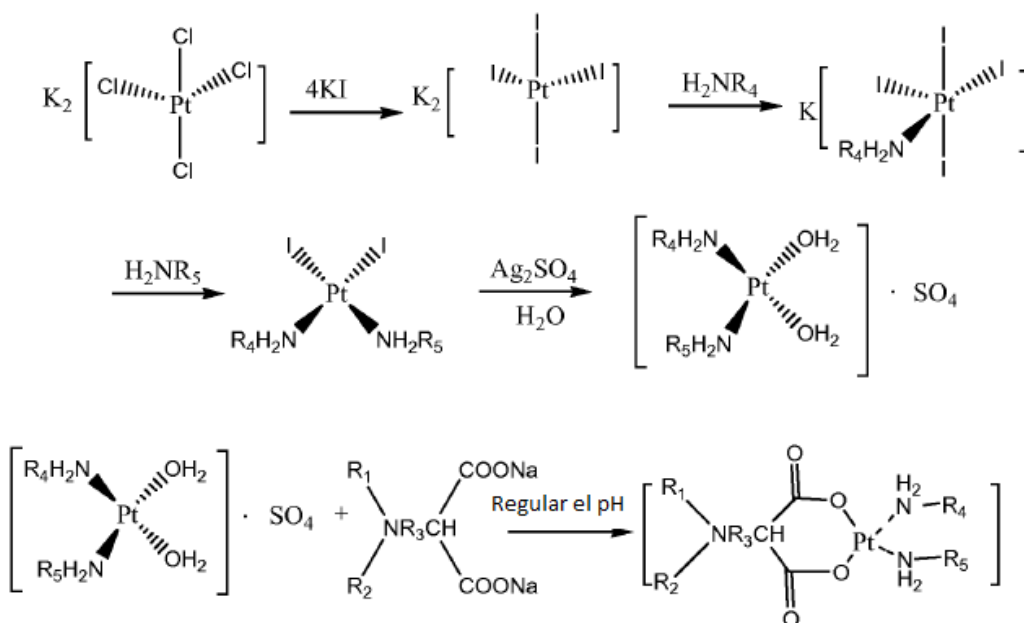
Otro fin de la presente invención es proporcionar los procedimientos de preparación de los compuestos anteriores.

I. El procedimiento de preparación para la fórmula (A) se proporciona de la siguiente manera:

- (1) Se añadió cloroplatinato de potasio al agua y la mezcla se agitó para formar una solución a temperatura ambiente; se colocó yoduro de potasio en la solución anterior de cloroplatinato de potasio para hacer reaccionar con nitrógeno protegido y gas lejos de la luz y oxígeno en condiciones de baño de agua;
- (2) se disolvió R_4NH_2 en agua destilada y se añadió gota a gota al líquido de reacción en (1); la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de baño de agua;
- (3) Después de enfriar por encima de la mezcla de reacción por debajo de la temperatura ambiente, se disolvió R_5NH_2 en agua destilada y, a continuación, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción (2) para hacer reaccionar en baño de agua; se generó un depósito amarillo en grandes cantidades en la mezcla; después de enfriar la mezcla por debajo de la temperatura ambiente; se obtuvo diyodo diamina platino (II) a través de filtración por succión y lavado.
- (4) Se añadió Ag_2SO_4 en agua y se agitó; en agua; se añadió diyodo diamina platino (II) en la mezcla de reacción y, a continuación, se añadió agua; la mezcla se agitó en condiciones de baño de agua alejada de la luz y oxígeno con nitrógeno protegido y gas; se obtuvo sulfato de dihidroldiamina platino (II) mediante succión;
- (5) Colocando el malonato de dietilo, $Br-R_3-Br$, K_2CO_3 y bromuro de tetrabutilamonio en un matraz, la mezcla se calentó y se agitó; después de la eliminación del sólido por succión y lavado, el filtrado se recogió a vacío después de la eliminación del disolvente;
- (6) se añadió malonato de 2- $Br-R_3$ -dietilo y K_2CO_3 anhidro en acetonitrilo y agitación; se añadió R_1-NH-R_2 en una mezcla de reacción; la mezcla se calentó y se agitó; filtrando la sustancia insoluble de la mezcla; el filtrado se secó mediante bombeo y el residuo se disolvió en disolvente orgánico; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa y se secó; después de la eliminación del disolvente al vacío; el producto se obtuvo mediante purificación a través de una cromatografía en columna.
- (7) Se añadió una solución de NaOH en el producto en (6) y se agitó a temperatura ambiente.
- (8) Después de tratar el producto en (7) con una solución ácida, se añadió el producto en (4) anterior, la mezcla se calentó, para dar el compuesto de la presente invención.

El procedimiento de preparación preferente es el siguiente:

- (1) Con agitación de cloroplatinato de potasio en agua a temperatura ambiente; se añadió una solución de yoduro de potasio de agua en la solución de cloroplatinato de potasio anterior. La mezcla se agitó alejada de luz y oxígeno en baño de agua a 40–60 °C.
- (2) Gota a gota se añadió una solución de R_4NH_2 en agua a la mezcla de reacción en (1) para reaccionar en un baño de agua a 40–60 °C;
- (3) Enfriando la mezcla de reacción por debajo de 20 °C, gota a gota se añadió una solución acuosa de R_5NH_2 a la mezcla de reacción en (2) para reaccionar en un baño de agua durante 30–60 minutos a 40–60 °C; habrá un depósito amarillo en gran cantidad; después de enfriar por debajo de 20 °C, se obtuvo diyodo diamina de platino (II) a través de succión y lavado con agua, etanol anhidro y éter dietílico a su vez.
- (4) Agitando Ag_2SO_4 en agua, el diyodo diamina platino (II) anterior se introdujo en la mezcla de reacción y después se añadió agua; la mezcla se agitó alejada de la luz y oxígeno a 40–60 °C; se obtuvo sulfato de dihidrol diamina platino (II) tras filtración por succión.
- (5) Colocando el malonato de dietilo, $Br-R_3-Br$, K_2CO_3 y bromuro de tetrabutilamonio en un matraz, la mezcla se calentó y se agitó; después de la eliminación del sólido por succión y lavado, el filtrado se lavó y se secó sobre $MgSO_4$; se recogió el destilado al vacío después de retirar el disolvente;
- (6) Agitando malonato de 2- $Br-R_3$ -dietilo y K_2CO_3 anhidro en acetonitrilo; se añadió R_1-NH-R_2 en una mezcla de reacción; la mezcla se calentó y se agitó; filtrando la sustancia insoluble de la mezcla; el filtrado se secó mediante bombeo y se añadió, disolvente orgánico para su disolución; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa y se secó; después de la eliminación del disolvente al vacío, el producto se obtuvo mediante purificación (a través de cromatografía en columna).
- (7) Se añadió una solución de NaOH en el producto en (6) y se agitó a temperatura ambiente.
- (8) Después de tratar el producto en (7) con una solución ácida, se añadió el producto en (4) anterior, la mezcla se calentó, para dar el compuesto de la presente invención.



II. El procedimiento de preparación para la fórmula (B) es el siguiente:

- 5 (1) Se añadió cloroplatinito de potasio en agua y se agitó a temperatura ambiente; se añadió una solución de yoduro de potasio de agua en la solución de cloroplatinito de potasio anterior. La mezcla se agitó alejada de luz y oxígeno en baño de agua;
- 10 (2) Gota a gota se añadió una solución acuosa de $\text{NH}_2\text{-X-NH}_2$ amónico a la mezcla de reacción en (1) para reaccionar en un baño de agua; se proporcionó un depósito amarillo en gran cantidad; después de enfriar la mezcla por debajo de la temperatura ambiente, se obtuvo diyodo diamina de platino (II) bidentada a través de succión y lavado
- 15 (3) Se añadió Ag_2SO_4 en agua y se agitó, el diyodo diamina platino (II) bidentado anterior se introdujo en la mezcla de reacción y después se añadió agua; la mezcla se agitó alejada de la luz y oxígeno; se obtuvo · sulfato de dihidrol diamina platino (II) tras filtración por succión.
- (4) Colocando el malonato de dietilo, $\text{Br-R}_3\text{-Br}$, K_2CO_3 y bromuro de tetrabutilamonio en un matraz, la mezcla se calentó y se agitó; después de la eliminación del sólido por succión y lavado, el filtrado se lavó y se secó sobre MgSO_4 ; se recogió el destilado al vacío después de retirar el disolvente;
- 20 (5) Agitando malonato de 2- Br-R_3 -dietilo y K_2CO_3 anhidro en acetonitrilo; se añadió $\text{R}_1\text{-NH-R}_2$ en una mezcla de reacción; la mezcla se calentó y se agitó; filtrando la sustancia insoluble de la mezcla; el filtrado se secó mediante bombeo y se añadió, disolvente orgánico para su disolución; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa y se secó, después de la eliminación del disolvente al vacío; el producto se obtuvo mediante purificación a través de una cromatografía en columna.
- (6) Se añadió una solución de NaOH en el producto en (5) y se agitó a temperatura ambiente.
- 25 (7) Después de tratar el producto en (6) con una solución ácida, se añadió el producto en (3) anterior, la mezcla se calentó, para dar el compuesto de la presente invención.

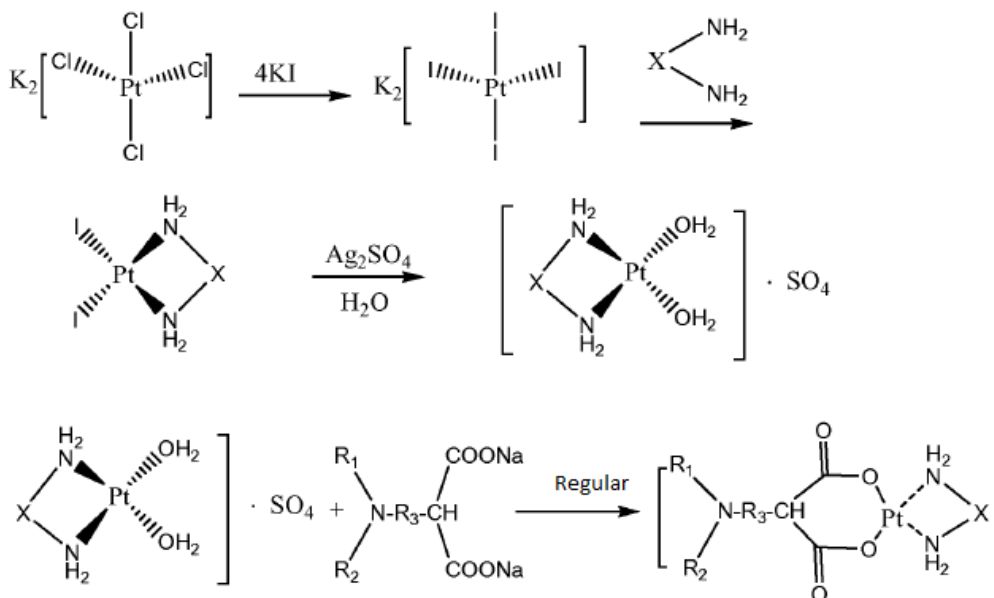
El procedimiento de preparación preferente es el siguiente:

- 30 (1) Se añadió cloroplatinito de potasio en agua y se agitó a temperatura ambiente; se añadió una solución de yoduro de potasio de agua en la solución de cloroplatinito de potasio anterior. La mezcla se agitó alejada de luz y oxígeno en baño de agua a 40–60 °C.
- (2) Gota a gota se añadió una solución acuosa de $\text{NH}_2\text{-X-NH}_2$ amónico a la mezcla de reacción en (1) para reaccionar en un baño de agua 40 ~ 60 °C; se proporcionó un depósito amarillo en gran cantidad; después de enfriar la mezcla por debajo de 20 °C, se obtuvo diyodo diamina de platino (II) bidentada a través de succión y lavado.
- 35 (3) Agitando Ag_2SO_4 en agua, el diyodo diamina platino (II) bidentado anterior se introdujo en la mezcla de reacción y después se añadió agua; la mezcla se agitó alejada de la luz y oxígeno a 40–60 °C; se obtuvo · sulfato de dihidrol diamina platino (II) tras filtración por succión.
- (4) Colocando el malonato de dietilo, $\text{Br-R}_3\text{-Br}$, K_2CO_3 y bromuro de tetrabutilamonio en un matraz, la mezcla se calentó y se agitó; después de la eliminación del sólido por succión y lavado, el filtrado se lavó y se secó sobre MgSO_4 ; se recogió el destilado al vacío después de retirar el disolvente;
- 40 (5) Agitando malonato de 2- Br-R_3 -dietilo y K_2CO_3 anhidro en acetonitrilo; se añadió $\text{R}_1\text{-NH-R}_2$ en una mezcla de reacción; la mezcla se calentó y se agitó; filtrando la sustancia insoluble de la mezcla; el filtrado se secó

mediante bombeo y se añadió, disolvente orgánico para su disolución; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa y se secó, después de la eliminación del disolvente al vacío; el producto se obtuvo mediante purificación a través de una cromatografía en columna.

(6) Se añadió una solución de NaOH en el producto en (5) y se agitó a temperatura ambiente.

- 5 (7) Después de tratar el producto en (6) con una solución ácida, se añadió el producto en (3) anterior, la mezcla se calentó, para dar el compuesto de la presente invención.



- 10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto o compuestos anteriores, su sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, profármaco o su solvato y vehículos farmacéuticos aceptables. La composición contiene aproximadamente 0,01 %-100 %, preferentemente aproximadamente 0,1 %-100 %, más preferentemente aproximadamente 1 %-100 %, de la forma más preferente, aproximadamente 20 %-100 % (en peso) de uno o más compuesto de la presente invención. La parte restante está compuesta por un
- 15 vehículo o vehículos y/o excipiente o excipientes de fármacos adecuados. El procedimiento conocido en este campo y el vehículo apropiado se pueden usar para formar una composición que contiene el compuesto de la presente invención para que coincida con la vía de administración.

- 20 La cantidad del compuesto activo en la preparación de dosis unitaria puede estar entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 1000 mg, preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 500 mg y, más preferentemente, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, y, de la forma más preferente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 50 mg.

- 25 La administración puede ser, por ejemplo, oral, local, intravenosa, subcutánea, percutánea, transdérmica, intramuscular, intraarticular, parenteral, intraarterial, intradérmica, intraventricular, encefálica, intraperitoneal, en daños, intranasal, rectal, vagina, succión o a través del depósito de implantación. El término "parenteral" " utilizado en la presente invención incluye administración subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, dentro del líquido sinovial, dentro del hueso de la mama, intratecal, intrahepática, dentro de la posición dañada e inyección intracraneal o infusión controlada de la diana, administrando, preferentemente, la composición por vía intravenosa.
- 30 La preparación de la invención de prevención puede diseñarse en forma de acción rápida, de liberación inmediata o de acción prolongada. Además, el compuesto puede administrarse localmente de forma no sistémica, tal como la administración (tal como inyección) de una preparación de liberación sostenida. De acuerdo con la realización representativa, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en el fármaco para mamífero, preferentemente un ser humano.

- 35 Uno o más compuestos que contienen en la presente invención se pueden administrar repetidamente, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más veces, o los compuestos se pueden administrar a través de infusión continua. Las posiciones adecuadas de la administración de fármacos incluyen, pero sin limitación, vasos sanguíneos, músculo, piel, bronquio, intestinos y estómago, ano, vagina, ojos y oídos. La preparación puede adoptar una forma de dosificación líquida, forma en polvo liofilizado, sólido o semisólido, tal como solución, suspensión, emulsión, comprimido, píldora, cápsulas, polvos, supositorio, enema de retención, crema, ungüento, loción, gel, aerosol, etc.,
- 40 preferentemente, la forma de dosificación unitaria simple para administrar una dosis precisa.

Para administración parenteral del fármaco, el compuesto puede estar en forma de inyección estéril y polvo de envasado aséptico, preferentemente, preparación de la inyección a un valor de pH de aproximadamente 4,5-7,5.

El compuesto de la presente invención en forma de inyección estéril es una suspensión mixta de agua o aceite.

- 5 Dicha suspensión se puede preparar con un agente dispersante o humectante adecuado y un agente de suspensión de acuerdo con la tecnología conocida en el campo. La preparación de inyección estéril puede ser la solución o suspensión de inyección estéril disuelta o suspendida en disolvente o diluyente parenteral no tóxico aceptable, tal como la solución disuelta en 1,3-butilenglicol. El menstruum y el disolvente aceptables utilizables incluyen agua, solución de Ringer y otra solución hipertónica de cloruro de sodio. Además, el aceite estéril no volátil se usa
10 generalmente como disolvente o sustrato suspendido. Por lo tanto, se puede usar el aceite no volátil de cualquier marca, que incluye monoglicérido o diéster sintético, similar al aceite natural farmacéuticamente aceptable, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente su forma de etilación de óxido de polietileno. El ácido graso, tal como el ácido oleico y su derivado de glicérido, se puede usar para preparar la preparación de inyección. Dicha solución o suspensión de aceite también puede contener un diluyente o agente dispersante de alcohol de cadena
15 larga, tal como carboximetilcelulosa o un agente dispersante similar usado generalmente en la preparación en forma de dosificación de aceptación farmacéutica, incluyendo emulsión y suspensión. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como Tween, Span y el sólido aceptable, el líquido utilizado habitualmente para la farmacia de preparación u otro emulsionante o promotor de biodisponibilidad en otra forma de dosificación pueden usarse para los fines de preparación. Se pueden preparar compuestos tales como los usados para administración parenteral de
20 fármacos, por ejemplo, a través de inyección, tal como inyección de dosis grande o infusión continua. La forma de dosificación unitaria por inyección se puede almacenar en ampollas o en un recipiente de dosis múltiple.

- Pueden proporcionarse los materiales compuestos de la presente invención en forma de liofilización. Dichos compuestos pueden incluir un agente tampón utilizado para la redisolución antes de la administración del fármaco, o
25 los compuestos de liofilización pueden contener un agente tampón, utilizado para, por ejemplo, redisolución en agua. Los compuestos liofilizados pueden contener un vasoconstrictor apropiado, tal como epinefrina. Los compuestos de liofilización se pueden administrar a través de una jeringa, envasados opcionalmente con el agente tampón utilizado para la redisolución, por la conveniencia de administrar inmediatamente tales compuestos de redisolución a los
30 pacientes.

- Los compuestos medicinales de la presente invención también se pueden usar como cualquier forma de dosificación oral aceptable. Incluyen comprimidos, cápsulas, sellos, emulsión, suspensión, solución, jarabe, elixir, pulverización, píldora, pastillas para chupar, polvos, gránulos y preparación de liberación sostenida. Los excipientes adecuados
35 usados para administración oral incluyen manitol de grado médico, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, polvo de Icum, celulosa, glucosa, gelatina, caña de azúcar, carbonato de magnesio, etc. En caso del comprimido usado para administración oral, los vehículos habituales incluyen lactosa y almidón de maíz. En general, se pueden añadir lubricantes, tal como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requiere una suspensión de agua para medicación oral, el principio activo se deberá mezclar con agentes de suspensión y emulsionados. Se pueden añadir algunos agentes
40 edulcorantes, correctores o colorantes según las circunstancias.

- Uno o más compuestos de la presente invención y, opcionalmente, uno o más materiales auxiliares farmacéuticamente aceptables se pueden disolver o dispersar en vehículos, tales como solución acuosa salina, solución acuosa de glucosa, glicerol, etanol, etc. para formar, por ejemplo, solución o suspensión administradas por
45 vía oral, local o intravenosa para preparar composiciones líquidas. Se puede usar un líquido estéril, tal como aceite, agua, etanol, y sus combinaciones, para preparar las preparaciones farmacéuticas en forma de suspensión o solución líquida.

- Para la administración de fármacos por vía oral o parenteral, se puede añadir tensioactivo, agente de suspensión o emulsionante farmacéuticamente adecuado. La suspensión puede contener aceite, tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación en suspensión
50 también puede contener éster de ácido graso, tal como éster etílico de ácido oleico, miristato de isopropilo; glicérido de ácido graso y glicérido de acetil ácido graso. Las preparaciones en suspensión pueden incluir etanol, tal como alcohol, isopropanol, hexadecanol, glicerol y propilenglicol; éter, tal como poli(etilenglicol); para la preparación de la suspensión también se pueden usar hidrocarburo de petróleo, tal como aceite mineral y vaselina, y agua.
55

- En algunas realizaciones, las composiciones adoptan la forma de píldora, comprimido o cápsula. Por lo tanto, las composiciones pueden contener uno o más diluyentes, tales como lactosa, caña de azúcar, fosfato dicálcico, etc.; disgregantes, tales como almidón o sus derivados; lubricantes, tales como estearato de magnesio, etc.; y/o
60 adhesivos, tales como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa y sus derivados. El comprimido puede prepararse con cualquier procedimiento de prensado o moldeo conocido por el personal técnico en el campo. El comprimido se puede preparar y prensar prensando opcionalmente los compuestos de la presente invención en forma de flujo libre mezclado con elementos auxiliares (tales como, adhesivo, lubricante, diluyente, disgregante o agente dispersante) en una máquina adecuada. El comprimido de moldeo se puede preparar moldeando una mezcla
65 en polvo del compuesto de la presente invención con cualquier vehículo adecuado en una máquina adecuada.

O las composiciones medicinales de la presente invención pueden estar en forma de supositorio para administración rectal. Dichos supositorios se pueden preparar mezclando el fármaco con excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente pero es líquido a la temperatura del recto y, por tanto, liberan el fármaco en el recto. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja, polietilenglicol, grasa dura y/ coco-glicérido

5 hidrogenado. Las composiciones adecuadas para administración rectal pueden contener también una unidad de enema rectal. Dicha unidad contiene uno o más compuestos de la presente invención y menstruum farmacéuticamente aceptable (tal como una solución acuosa de etanol al 50 % o una solución acuosa de sal). Dicho menstruum es fisiológicamente compatible con el recto y/o el colon. La unidad de enema rectal contiene la punta del aplicador protegida por una cobertura inerte. Esta punta, preferentemente, está compuesta por polietileno, lubricada

10 con lubricante, tal como vaselina blanca, preferentemente protegida por una válvula de una vía, para prevenir el reflujo del fármaco liberado. La unidad de enema rectal tendrá longitud suficiente, preferentemente 5,1 cm (2 pulgadas) y se inserta en el colon a través del ano.

Las composiciones medicinales de la presente invención también pueden estar en forma de administración local de fármaco, especialmente cuando el objetivo terapéutico incluye la región u órgano localmente accesible. Las enfermedades de dichos órganos incluyen enfermedades oculares, de la piel o del tracto intestinal inferior. Es fácil preparar la preparación tópica adecuada usada para las regiones u órganos en dichas regiones u órganos. En el caso de la administración tópica, el compuesto de la presente invención que contiene uno o más compuestos puede estar en forma de emulsión, loción, gel, espuma, crema, gelatina, solución, suspensión, pomada y parche

15 transdérmico.

La administración tópica en el tracto intestinal inferior puede realizarse mediante una preparación en supositorio rectal o una preparación de enema adecuada. También se puede usar un parche transdérmico tópico. En el caso de la aplicación tópica, se puede preparar la composición medicinal en forma de una pomada adecuada. Dicha pomada

25 contiene el ingrediente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos usados para la administración tópica del compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de óxido de polipropileno, cera emulsionante y agua. O la composición medicinal se puede preparar en forma de una loción o crema adecuada. Dicha loción o creación contiene los principios activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente

30 aceptables. Los vehículos adecuados incluyen aceite mineral, Span -60, Tween-60, cetilo, cera, cetanol, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos medicinales de la presente invención pueden administrarse mediante aerosol o succión nasal. En el caso de administración por inhalación, los compuestos en forma de líquido o polvo seco se pueden administrar a través de un pulverizador. Dichas composiciones se preparan con la tecnología conocida en el campo de la preparación farmacéutica. Además, los compuestos en forma de solución se pueden preparar en solución salina con alcohol bencílico u otro eliminador de la corrosión adecuado, potenciador de la absorción para reforzar la biodisponibilidad, compuesto de fluorocarbono y/u otro agente solubilizante o dispersante convencional.

35

Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para dichos compuestos incluyen intercambiadores de iones, óxido de aluminio, estearato de aluminio, lecitina; proteína sérica, tal como seroalbúmina humana; sustancias tamponantes, tales como fosfatos; glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sal o electrolitos, tales como protamina de ácido sulfúrico, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc; dióxido de silicio coloidal,

40 trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancia celulósica, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilato, cera, polímero de bloque de polietileno-óxido de polipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, lactosa, glucosa, caña de azúcar, sorbitol, manitol, almidón, goma arábiga, fosfato de calcio, alginato, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido poliacrílico, tal como carbopol. Los compuestos pueden incluir lubricante, tal como polvo de talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agente humectante; emulsionante; agente de suspensión; eliminador de la corrosión, tal como benzoato de hidroximetilo, benzoato de hidroxietilo y benzoato de hidroxipropilo; modificador del pH, tal como ácido inorgánico y orgánico, y álcali; agente edulcorante; y corrector.

45

Además de las formas de dosificación representativas anteriores, el personal técnico en el campo normalmente conocen otros excipientes, vehículos y formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que se incluyen en la presente invención. Se entiende que la forma de dosificación específica y el régimen terapéutico para un paciente específico se deciden mediante muchos factores. Incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad del

50 paciente, el peso, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración del fármaco, la tasa de alta, la combinación, el criterio del terapeuta y la gravedad de la enfermedad específica tratada. La cantidad de principio activo también se decide mediante el compuesto específico y otro fármaco terapéutico (en su caso) en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas anteriores pueden incluir además otros principio activos para tratar o tratar de forma auxiliar enfermedades proliferativas o el otro uso combinado de los fármacos para tratar o tratar de forma

65

auxiliar enfermedades proliferativas, tal como el uso combinado de un agente antiproliferativo, un inmunomodulador, un fármaco anticanceroso, un agente citotóxico y un fármaco auxiliar anticanceroso más allá de la presente invención.

Otros ejemplos de dichos agentes terapéuticos incluyen: agentes antiproliferativos, tales como metotrexato; FK506 (fujimicina, Prograf), micofenolato mofetilo; inhibidores del TNF- α , tal como Tenidap; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; anticuerpos anti-TNF o receptores solubles del TNF, tales como etanercept (Enbrel); rapamicina, leflunimida, e inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib, o sus derivados; y los inhibidores de PTK que la tecnología existente ha publicado.

Los fármacos anticancerosos y los agentes citotóxicos típicos incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, tales como clormetina, sulfonato de alquilo, nitrourea, aziridina y triazeno; antimetabolitos, tales como antagonista de folato, análogos de purina y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como núcleo de antraceno, bleomicina, mitomicina, dactinomicina y *Streptomyces plicatus*; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidor de la farnesiltransferasa; fármacos hormonales, tales como, glucocorticoide, estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, pregnendiona, antagonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante, ácido acético sandostatina; agente de rotura de microtúbulos, tales como ecteinascidina o su análogo y derivado; estabilizador de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel y epotilona o sus análogos o derivados; productos de origen vegetal, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, taxano; inhibidores de topoisomerasas; inhibidores de la proteína transferasa a base de isopreno; diversos reactivos, tales como, hidroxycarbamida, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, complejo coordinado con platino, tales como cisplatino y carboplatino; y otros fármacos para agentes anticancerosos y citotóxicos, tales como reguladores de la respuesta biológica, factores de crecimiento; e inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con radioterapia.

Los ejemplos de los fármacos anticancerosos y agentes citotóxicos en la misma categoría incluyen, pero sin limitación: clorhidrato de clormetina, ciclofosfamida, clorambucilo, betamerfalan, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, semustina, estreptozotocina, tiotepa, dacarbazina, metotrexato, guanopterina de azufre, tiol petrina, fludarabina, pentastatina, leustatina, citarabina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, ácido sulfúrico bleomicina, mitomicina C, dactinomicina D, safracinas, micronomicina, quinocarcinas, discodermolidas, vincristina, vincalcucoblastina, tartrato de libina de corvino, etopósido, tenipósido, paclitaxel, tamoxifeno, estramustina, sal de sodio de estramustina de ácido fosfórico, Flutan, buserelina, Lupron, pteridina, diina, levomisol, aflacon, interferón, interleucina, aldesleukina, Felsdine, factor de crecimiento mielóide, rituximab, BCG, ácido de vitamina A, clorhidrato de irinotecán, betametasona, clorhidrato de gemcitabina, hexametil y topotecán, y cualquiera de sus análogos o derivados.

Los elementos preferentes en dichas categorías incluyen, pero sin limitación: paclitaxel, cisplatino, carboplatino, adriamicina, idarrubicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metil petrina, mitomicina C, ecteinascidina, folipomicina, 5-fluorouracilo, 6-tiol petrina, gemcitabina, citarabina, podofilotoxina o derivado de podofilotoxina, tal como etopósido, acidetopósido fosfórico o tenipósido, betamerfalan, vincalcucoblastina, vincristina, leurosina, vindesina y leurosina.

Ejemplos de fármacos antitumorales y otros agentes citotóxicos incluyen: la solicitud de patente de Estados Unidos 09/506.481, presentado el 17 de febrero de 2000, patentes alemanas 41380428, WO97/19086, WO98/22461, WO98/25929, WO98/38192, WO99/01124, WO99/02224, WO99/02514, WO99/03848, WO99/07692, WO99/27890, WO99/28324, WO99/43653, WO99/54330, WO99/54318, WO99/54319, WO99/65913, WO99/67252, WO99/67253, y derivados de epotilona en el documento WO00/00485; inhibidores de la proteína quinasa dependiente del ciclo celular en el documento WO99/24416; e inhibidores de la proteína transferasa de isopreno en los documentos WO97/30992 y WO98/54966.

Otros agentes terapéuticos anteriores pueden usar, por ejemplo, la dosis indicada en el manual de medicina clínica o la dosis determinada por el personal técnico general en el campo cuando se usan junto con el compuesto de la presente invención.

Finalmente, la presente invención proporciona un procedimiento tratar enfermedades de proliferación celular, incluyendo la dosis eficaz del compuesto en la fórmula A que se administra al paciente que lo necesite.

"Enfermedad de proliferación celular" se refiere a la enfermedad con la característica de proliferación celular anormal. Enfermedad proliferativa no significa ningún límite sobre la velocidad de crecimiento celular, sino que solo representa la pérdida del control normal que afecta al crecimiento y la división celular. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las células de la enfermedad proliferativa pueden tener la misma velocidad de división celular que las células normales sin que ello afecte a la señal que restringe dicho crecimiento. Dentro de la gama de neoplasias o tumores, la neoplasia o tumor de la "enfermedad de proliferación celular" es el crecimiento anormal de tejido. "Enfermedad de proliferación celular" se refiere a cualquier tipo de varios tumores malignos caracterizados por proliferación celular. Dichos tumores tienen la capacidad de entrar en los tejidos circundantes y/o transferir a una nueva posición de establecimiento.

En general, las enfermedades de proliferación celular que se pueden tratar con el compuesto expuesto en el documento se refieren a cualquier enfermedad caracterizada por una proliferación celular anormal. Estas incluyen varios tumores benignos o malignos, transferidos o no transferidos y cáncer. El procedimiento descrito en este documento se puede usar para confrontar la característica concreta del tumor, tal como invasión tisular o transitoriedad. Las enfermedades de proliferación celular incluyen varios tumores. Estas incluyen, pero sin limitación:

Cáncer: incluyendo cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer broncopulmonar, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer gástrico, de vejiga urinaria, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides y cáncer de piel, carcinoma de células escamosas;
tumores hematopoyéticos del sistema linfático: incluyendo leucemia, leucemia del sistema linfático agudo, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células β , linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de la vellosidad coriónica y linfoma de Burkett;
tumores hematopoyéticos de linaje mielode: incluyendo leucemia mielocítica aguda y crónica, síndromes mielodisplásicos y leucemia promielocítica;
tumores del sistema nervioso central y periférico: incluyendo astrocitoma, neurofibrosarcoma, glioma y schwannoma;
Neoplasias de origen mesenquimatoso: incluyendo fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma y osteosarcoma;
Otros tumores: incluidos melanoma, xenoderma pigmentoso, acantoma de aminación, seminoma, carcinoma de tiroides folicular y teratocarcinoma.

En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa maligna tratada es neoplasia hematológica. Este tumor es la hiperplasia celular del sistema hematopoyético.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica tratada es linfocitoma, en el que la célula anormal tiene un origen en las células de linaje de células linfoides y/o el fenotipo característico muestra células de linaje de células linfoides. El tumor de células linfoides se puede subdividir en citoma B, citoma T y citoma NK y linfoma de Hodgkin. El citoma B se puede dividir adicionalmente en citoma B ancestral y citoma B maduro/periférico. El citoma B de la ilustración es linfoma/leucemia linfocítica de linfocitos B precursores (leucemia linfocítica aguda de células B precursoras), mientras que el citoma B maduro/periférico de la ilustración es leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma de linfocitos pequeños, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de linfocitos B de la región marginal esplénica, leucemia de células pilosas, mieloma de células plasmáticas/plasmacitoma, linfoma de linfocitos B del área del dominio universal de tipo MALT, linfoma de linfocitos B del área de la sección, linfoma folicular, linfoma de células de la camisa, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma mediastínico de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primario y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Los citomas de linfocitos T y de células NK se pueden dividir además en cáncer de linfocitos T precursores y citoma de linfocitos T maduros (periféricos). El citoma de linfocitos T precursores ilustrativo es leucemia/linfoma de linfocitos T precursores (leucemia linfocítica aguda de linfocitos T precursores), mientras que el citoma de linfocitos T maduros (periféricos) ilustrativo es leucemia prolinfocítica de linfocitos T/leucemia linfocítica de partículas de linfocitos T, leucemia agresiva de células NK, linfoma de linfocitos T del adulto/leucemia (HTLV-1), linfoma de linfocitos T/NK de tipo nasal extranodal; forma nasal, linfoma de linfocitos T de patotipo, linfoma hepatolienal γ - δ de linfocitos T, paniculitis subcutánea linfoma de linfocitos T, granuloma fungoide/síndrome de Sezary, linfoma retrogresivo de células maxi, linfocitos T/inválidas, linfoma de linfocitos T periférico de tipo de piel primario, linfoma de linfocitos T con linfadenopatía inmunoblástica de vasos sanguíneos no caracterizado adicionalmente, linfoma retrogresivo de células maxi, linfocitos T/inválidas, de tipo orgánico primario. El tercer tipo de tumores de células linfoides es linfoma de Hodgkin, también denominada enfermedad de Hodgkin. El diagnóstico ilustrativo de la enfermedad tratada con dicho compuesto incluye, pero sin limitación, linfoma de Hodgkin predominante con linfocitos nodulares y varias enfermedades de Hodgkin en forma clásica, en el que las enfermedades ilustrativas son linfoma de Hodgkin de endurecimiento nodular (nivel 1 y nivel 2), linfoma de Hodgkin clásico enriquecido con linfocitos, linfoma de Hodgkin compuesto por células mixtas y linfoma de Hodgkin con depleción linfocítica.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica tratada es mielocitoma. Dicho tumor incluye una categoría principal de enfermedad proliferativa maligna que implica o muestra el fenotipo característico de la célula del espectro de mielocitos. El mielocitoma puede subdividirse en enfermedad mieloproliferativa, trastorno mieloproliferativo/enfermedad mielodisplásica, síndrome mielodisplásico y leucemia mielode aguda. La enfermedad mielodisplásica ilustrativa es leucemia mielógena crónica, leucemia neutrofílica crónica, leucemia con neumonía eosinofílica crónica/ síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia y trombocitemia primaria. El trastorno mieloproliferativo ilustrativo/enfermedad mielodisplásica es leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica y leucemia mielomonocítica aguda en el adolescente. El síndrome mielodisplásico ilustrativo es anemia refractaria con y sin sideroblastos anulares, pancitopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia de múltiples linajes, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de células germinales, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico. En diversas realizaciones, el compuesto de la presente invención puede usarse para tratar cualquier mielocitoma relevante.

En algunas realizaciones, dicho compuesto puede usarse para tratar la leucemia mielode aguda (LMA). Dicha leucemia representa una categoría principal de mielocitoma en el cual las enfermedades pueden dividirse aún más.

- Tales ramas incluyen, pero sin limitación, LMA con translocación cromosómica recurrente, LMA con displasia de múltiples linajes y otras LMA no clasificadas. Las LMA ilustrativas con translocación cromosómica recurrente incluyen, pero sin limitación, LMA con t(8;21)(q22;q22), LMA1 (CBF- α)/ETO, leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15; 17) (q22; q11-12) y variantes, PML/RAR- α), LMA con células eosinófilas anormales (inv(16)(p13q22) o t(16; 16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) y LMA 11q23(MLL) anormal. Las LMA ilustrativas con displasia de múltiples linajes son LMA relativas o no relativas al síndrome mielodisplásico anterior. Otra leucemia mieloide aguda no clasificada en la categoría de cualquier definición incluye LMA mínimamente diferenciada, LMA inmadura, LMA madura, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia mononuclear aguda, leucemia aguda de glóbulos rojos, leucemia megacariocítica aguda, leucemia aguda de células basófilas y leucemia total aguda con mielofibrosis.
- Preferentemente, los tumores tratados con cáncer de mama, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de ovarios, osteosarcoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cerebroma, cáncer de próstata y melanoma.
- El término "tratamiento" utilizado en la presente invención indica el alivio del síntoma relacionado con el síntoma o la enfermedad o la terminación del desarrollo o deterior posterior de dichos síntomas, o la detención o prevención de una enfermedad o síntoma.
- La expresión "dosis farmacéuticamente eficaz", "dosis terapéutica eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto objeto que el personal investigador, los veterinarios, los médicos u otros técnicos clínicos están buscando la reacción biológica o médica al tejido, sistema, animal o ser humano.
- El término "dosis terapéutica eficaz" incluye la dosis de compuesto administrada que es suficiente para detener el desarrollo de uno o más síntomas de enfermedades o síntomas en tratamiento o aliviar en cierto grado. La dosis de tratamiento eficaz debe cambiarse con el compuesto, síntoma o estado y gravedad, así como con la edad, el peso, etc. del mamífero tratado.
- El término "paciente" definido en este documento incluye animales, tales como mamíferos. El mamífero incluye, pero sin limitación, primates (tales como seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc. En una realización preferente, el paciente es un ser humano. La dosis eficaz del compuesto de la presente invención puede decidirla el personal técnico general en el campo. Para adultos, la dosis es de aproximadamente 0,001-1000 mg de compuesto activo por kg de peso al día. El fármaco se puede administrar en dosis única o en la dosis dividida respectiva, tal como 1-4 veces al día. Debe entenderse que, para cualquier objeto específico, el nivel de dosis específico y la frecuencia de administración son variables y se deciden por muchos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la especie del objeto de administración, la edad, el peso, el estado de salud, el sexo y los hábitos dietéticos, el modo y el momento de administración, la tasa de alta, la combinación de fármacos y la gravedad del síntoma específico.
- Comparando con el compuesto de platino antitumoral de la técnica anterior, la solubilidad del compuesto ionizado de la presente invención obviamente se mejora. La solubilidad de los compuestos en la invención es superior a 80 mg/ml en agua. Especialmente, para los compuestos en las realizaciones de la presente invención, la solubilidad es generalmente superior a 100 mg/ml. Además, el compuesto de platino de la técnica anterior no puede salinizarse. El compuesto de la presente invención puede producir una forma de sal y es más favorable a producir la forma de preparación estable.
- Las formas de dosificación anteriores de cualquier compuesto que contiene dosis eficaz están dentro de la serie de pruebas convencionales y la presente invención. La dosis terapéuticamente eficaz se puede ajustar de acuerdo con la vía de administración y la forma de dosificación. El compuesto representativo de la presente invención es la preparación que muestra un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es la relación de dosis entre la toxicidad y el efecto curativo, y puede expresarse mediante la relación entre la DL_{50} y la actividad antitumoral *in vivo* (DE_{50}) o la citotoxicidad *in vitro* (CI_{50}). La DL_{50} es la dosis letal para el 50 % de la población; La DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz para el 50 % de la población. La DL_{50} y la DE_{50} se determinan en medio de cultivo de células animales o animales de experimentación mediante el procedimiento farmacéutico estándar. Dado que la DL_{50} (dosis letal para el 50 % de los animales, mmol/kg) que representa la toxicidad del compuesto de la presente invención es mucho más alta que la del compuesto de platino cisplatino y carboplatino, etc. de la tecnología existente y la dosis eficaz de actividad antitumoral *in vivo* y la concentración *in vitro* del valor inhibidor de toxicidad celular inhibidora CI_{50} es equivalente o menor que el carboplatino, se puede usar para tratar al paciente que no puede tolerar los compuestos de platino existentes, tales como carboplatino, cisplatino, etc. y logra un efecto técnico mejor. El valor de la CI_{50} del compuesto de la presente invención es superior a 0,45 mmol/kg, preferentemente superior a 0,5 mmol/kg y, de la forma más preferente, superior a 0,6 mmol/kg. El compuesto de la presente invención puede usarse individualmente o en combinación y/o en uso combinado con otros agentes terapéuticos utilizados para tratar enfermedades proliferativas.

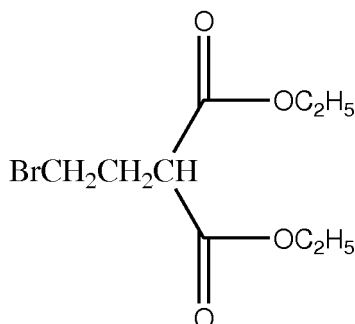
Realización

Las siguientes realizaciones y ejemplos de prueba se describieron en la presente invención con detalle, que no limitarán el alcance de la presente invención de ninguna manera. El personal técnico en este campo debe comprender que cualquier modificación o sustitución de características técnicas apropiadas de acuerdo con las instrucciones de la tecnología existente permanece dentro del rango de protección reivindicado por la presente invención. La pureza de las materias primas utilizadas en la presente invención está justo por encima de la pureza química. Dichas materias primas pueden adquirirse en el mercado. Los compuestos obtenidos en las siguientes realizaciones están en forma de sal. Los compuestos ionizados se pueden obtener añadiendo álcali para regular el valor de pH de esos compuestos en forma de sal. Dichos compuestos se pueden convertir fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas usando el método de adición de ácido apropiado, que posiblemente incluye, pero sin limitación, nitrato, carbonato, bicarbonato, fosfato, hidrofosfato, fosfato dihidrico, sulfato, bisulfato, fosfito, acetato, propionato, isobutirato, malonato, benzoato, succinato, suberato, fumarato, mandelato, ftalato, sulfonato de benceno, tosilato, citrato, tartrato, mesilato, sal de arginina, glucuronato o sal ácida de galactosa, etc. Esto no se explicará de nuevo en el siguientes realizaciones una a una.

Ejemplo 1:

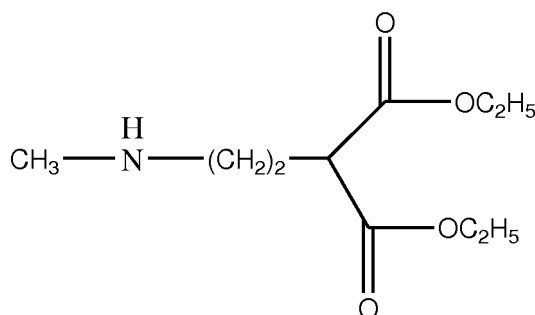
[2-(2-metilaminetil)-malonato fosfato de][cis-diamino] de platino (II);

Etapla 1: Malonato de 2-(2-brometil)-dietilo



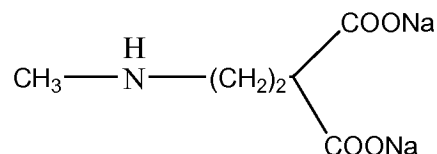
Se introdujeron malonato de dietilo (16,02 g, 0,1 mol) y 1,2-dibromoetano (47,45 g, 0,25 mol) en matraces de 150 ml. Se añadieron K₂CO₃ (15,203 g, 0,11 mol) y bromuro de tetrabutilamonio (153 mg). La mezcla se agitó y se calentó a 65–85 °C en baño de aceite durante 16–24 horas; se realizó filtración por succión para eliminar los sólidos, que se lavaron con éter dietílico (30 ml x 3 veces), se consolidó el filtrado; y se lavó con agua (40 ml x 3 veces) después se secó con MgSO₄ durante 4–8 horas; después de la eliminación del disolvente, se recogió el destilado durante 125 °C -143 °C al vacío 0,93 kPa (7 mmHg); el producto fue 8,699 g; y el rendimiento fue del 32,7 %.

Etapla 2: Malonato de 2-(2-metilaminaetil)-dietilo



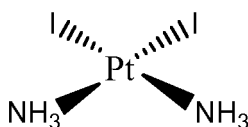
A la mezcla de malonato de 2-brometil-dietilo (106,91 g, 0,4 mol), K₂CO₃ anhidro (55,840 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió una solución de dietilamina (31,1 g, 1,0 mol) refrigerada y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre MgSO₄ anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (85,5 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (41,4 g) y el rendimiento fue de 47,7 %).

Etapa 3: Malonato de 2-(2-metilamina etil)-sodio



- 5 Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(2-metilamina etil)-dietilo (435 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45-60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(2-metilamina etil)-malónico.

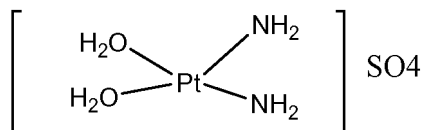
- 10 Etapa 4: Se añadió diamina · diyodo-platino (II) KI (6,640 g, 40 mmol) (50 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,075 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40-60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5-2 horas y se añadió agua amónica (50 ml) (que contenía amoníaco 5 mmol);



- 15 la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5-2 horas. El producto sólido amarillo claro (2,29 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces); el rendimiento fue del 95,1 %. Análisis elemental: H1,24 % (teórico 1,21 %); N5,56 % (teórico 5,797 %).

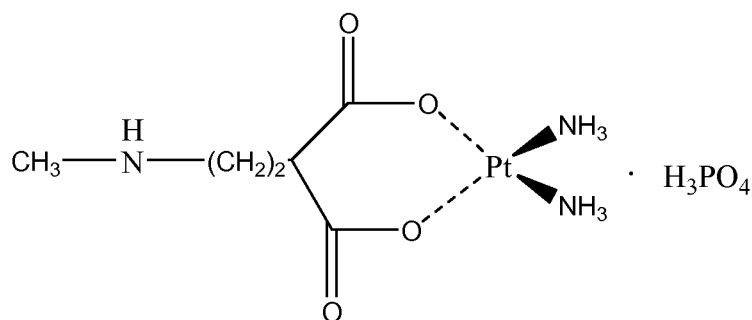
Etapa 5: Diamina · dihidrato platino (II) sulfato

20



- 25 Añadiendo Ag_2SO_4 (625 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) y agitando, se añadió diamina-diyodo-platino (II) (0,96 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua of agua (40 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40-60 °C durante 4-8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del producto.

Etapa 6: [2-(2-metilamina etil)-malonato] · [cis-diamina]platino (II) fosfato



30

- 35 La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-metilaminetil)-malónico (2 mmol) se reguló hasta un pH de 5-7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40-75 °C durante 4-6 horas en atmósfera de protección con e N_2 ; después de la filtración, se concentró la mezcla de reacción a un volumen determinado y se dejará en reposo; se obtuvo [2-(2-metilamina etil)-malonato] · [cis-diamino] de platino (II) fosfato de tipo cristalino (106 mg).

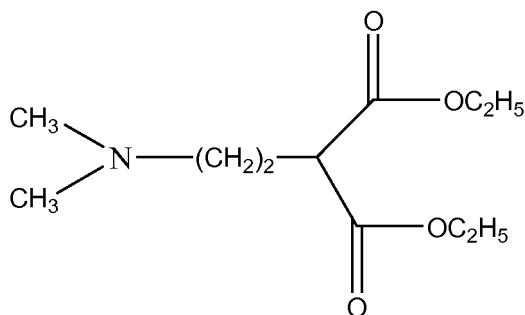
- 40 Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 221 mg/ ml. La base libre del compuesto [2-(2-metilamina etil)-malónico] · [cis-diamina] de platino (II) se pudo obtener mediante regulación del pH con álcali. Análisis elemental de la base libre: C18,29 % (teórico 18,56 %); H3,84 % (teórico 3,87 %); N10,57 % (teórico 10,82 %).
RMN¹H (D_2O) (ppm): δ3,60 (t, 1H), δ2,87 (s, 3H), δ2,65 (t, 2H), δ1,75 (m, 2H).

Ejemplo 2:

[2-(2-dimetilaminaetil)-malonato] acetato de-[cis-diamina] de platino (II);

5 Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2: Malonato de 2-(2-dimetilaminaetil)-dietilo



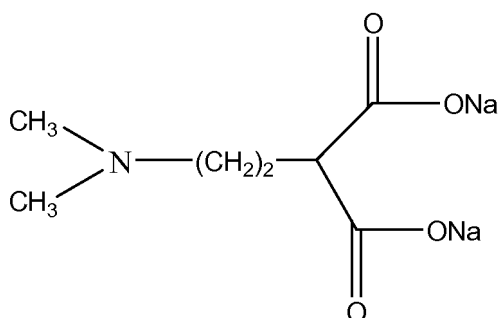
10

A la mezcla de malonato de 2-broetil-dietilo (106,91 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,840 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió una solución de dimetilamina (45,3 g, 1,0 mol) refrigerada y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (91,3 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (45,37 g) y el rendimiento fue de 49,1%).

15

Etapa 3: Malonato de 2-(2-dimetilaminaetil)-sódico

20



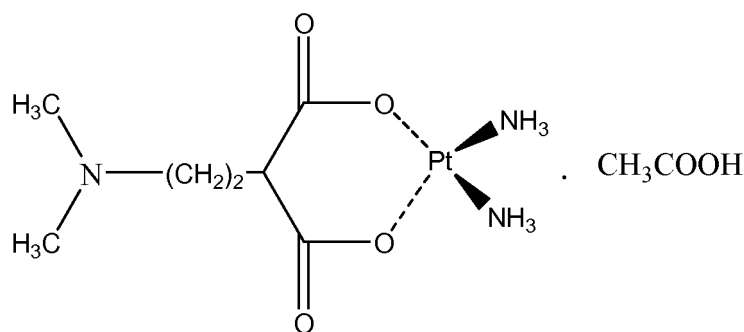
se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(2-dimetilaminaetil)-dietilo (435 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45–60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(2-dimetilaminaetil)-malónico.

25

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapa 4, 5.

Etapa 6: [2-(2-dimetilaminaetil)-malonato]-acetato de [cis-diamina] de platino (II);

30



La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dimetilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con CH_3COOH (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato en la

mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–75 °C durante 4-6 horas en atmósfera de protección con e N₂; después de filtrar a través de celite, se concentró la mezcla de reacción a un volumen determinado y se dejará en reposo; se obtuvo 2-(2-dimetilaminaetil)-malónico-fosfato de cis-diamino platino (II) (113 mg) cristalino.

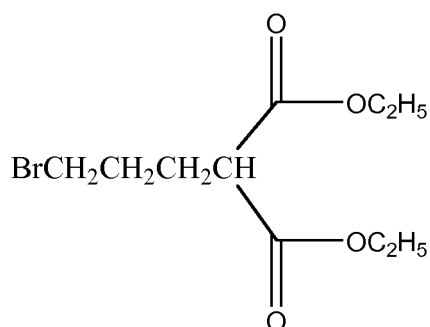
Tanto la base libre como la sal de dicho compuesto son solubles en agua. La solubilidad es 198 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C20,57 % (teórico 20,9 %); H4,41 % (teórico 4,23 %); N10,52 % (teórico 10,45 %).

RMN ¹H (D₂O) (ppm): δ 3,65(t,1H), δ 2,66(s,6H), δ 2,55(t,2H) δ 1,74 (m,2H).

Ejemplo 3:

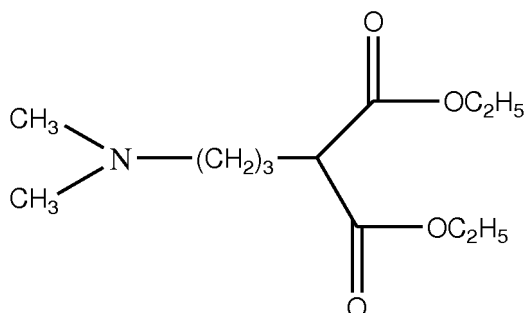
[2-(3-dimetilaminapropil)-malonato] Fosfato de [cis-diamina] de platino (II);

Etapla 1: Malonato de 2-(3-bromopropano)-dietilo



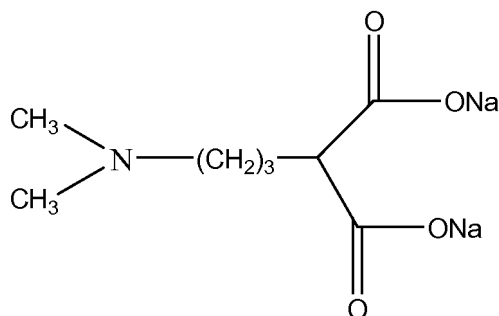
Se introdujeron malonato de dietilo (16,02 g, 0,1 mol) y 1,3-dibromoetano (50,6 g, 0,25 mol) en matraces de 150 ml. Se añadieron K₂CO₃ (15,13 g, 0,11 mol) y bromuro de tetrabutilamonio (153 mg). La mezcla se agitó y se calentó a 65–85 °C en baño de aceite durante 16–24 horas; se realizó filtración por succión para retirar el sólido, que se lavó con éter dietílico (30 ml x 3 veces), el filtrado consolidado se lavó con agua (40 ml x 3 veces) y se secó sobre MgSO₄ anhidro durante 4–8 horas. Después de la eliminación del disolvente, se recogió el destilado a 125 -143 °C al vacío a 0,93 kPa (7 mmHg); el producto fue 9,39 g; y el rendimiento fue del 32,9 %

Etapla 2: Malonato de 2-(3-dimetilamina propil)-dietilo



A la mezcla de malonato de 2-bropropil-dietilo (106,91 g, 0,4 mol), K₂CO₃ anhidro (55,70 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió una solución de dimetilamina (45,2 g, 1,0 mol) refrigerada se añadió y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; el residuo se disolvió con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre MgSO₄ anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (97,1 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (34,37 g) y el rendimiento fue de 35,1%).

Etapa 3: Malonato de 2-(3-dimetilaminapropil)-sódico

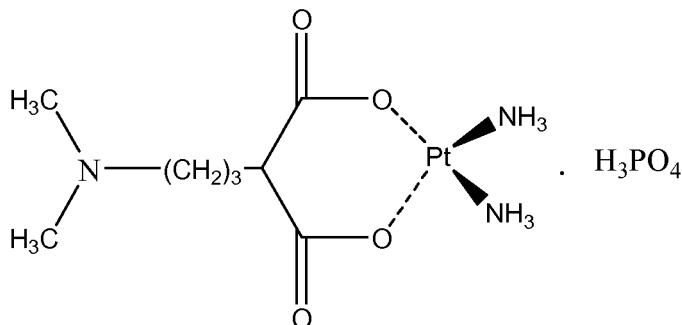


5 se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(2-dimetilaminaetil)-dietilo (463 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45-60 horas, se obtiene la sal disódica de ácido 2-(3-dimetilamina propil)-malónico.

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapa 4, 5.

10

Etapa 6: [2-(3-dimetilaminapropil)-malonato] Fosfato de [cis-diamina] de platino (II);



15 La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-dimetilaminapropil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5-7 con H₃PO₄ (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40-75 °C durante 4-6 horas. Con protección con N₂; después de la filtración, el filtrado se concentró a un volumen determinado y se dejará en reposo; se obtuvo 2-(2-metilaminaetil)-malónico-fosfato de cis-diamino platino (II) de tipo cristalino (115 mg).

20

Tanto la base libre como la sal de dicho compuesto son solubles en agua. La solubilidad es 164 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C23.22 % (teórico 23,08%); H4.54 % (teórico 4,57%); N 10,32 % (teórico 10,10 %).

25 RMN ¹H (D₂O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,75 (s,6H), δ 2,69 (t,2H), δ 1,75 (m,2H), δ 1,49 (m,2H).

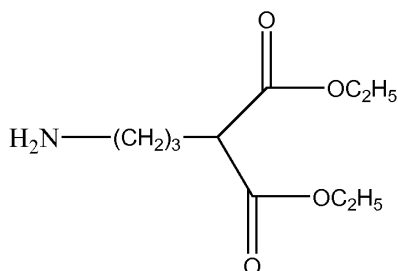
Ejemplo 4

[2-(3-amino propil)-malonato]·fosfato de [cis-diamina] de platino (II);

30

Etapa 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

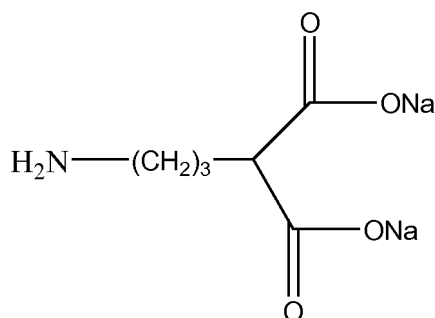
Etapa 2: Malonato de 2-(3-aminopropil)-dietilo



35

A la mezcla de malonato de 2-bropropil-dietilo (113,7 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,40 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió dimetilamina (45,2 g, 1,0 mol). Se introdujeron exceso de amoníaco en burbujas en la mezcla, que después se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (85,9 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (34,9 g) y el rendimiento fue de 40,2%.

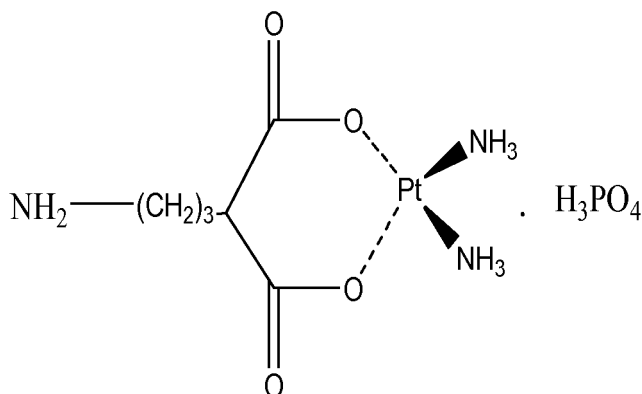
Etapa 3: Malonato de 2-(3-aminopropil)-sódico



Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(3-aminopropil)-dietilo (433 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45–60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(3-aminopropil)-malónico.

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapa 4, 5.

Etapa 6: [2-(3-amino propil)-malonato]·fosfato de [cis-diamina] de platino (II);



la sal disódica de ácido 2-(3-aminopropil)-malónico (2 mmol) se reguló hasta un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se añadió una solución acuosa de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato a la mezcla de reacción, que después se calentó en un baño de agua a 40–75 °C durante 4-6 horas con protección de N_2 ; después de la filtración, el filtrado se concentró a un volumen determinado y se dejará en reposo; se obtuvo 2-(3-aminopropil)-malónico·fosfato de cis-diamino de platino (II) de tipo cristalino (118 mg).

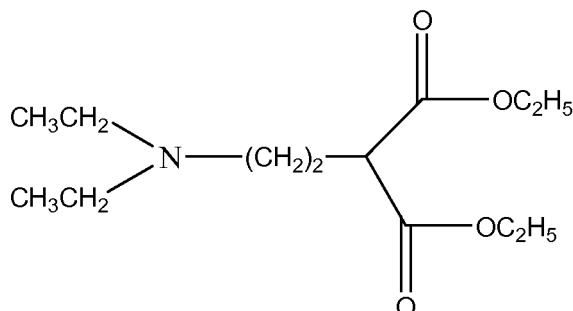
Tanto la base libre como la sal de dicho compuesto son solubles en agua. La solubilidad es 176 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C18,37 % (teórico 18,56%); H3,61 % (teórico 3,87 %); N10,72 % (teórico 10,82 %).
RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,88 (t,2H), δ 1,78 (m,2H), δ 1,52 (m,2H).

Ejemplo 5:

[2-(2-dietilamina etil)-malonato] fosfato de-[cis-diamina] de platino (II);

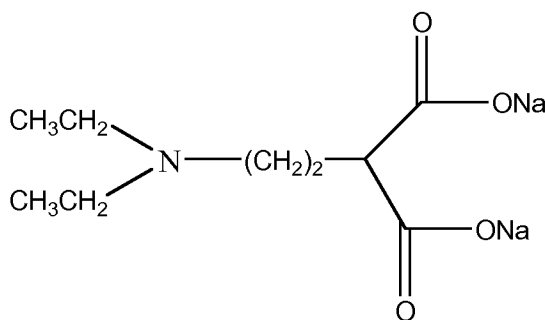
Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2: Malonato de 2-(2-dietilaminaetil)-dietilo



- 5 A la mezcla de malonato de 2-broetil-dietilo (106,75 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,70 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió una solución de dimetilamina (45,2 g, 1,0 mol) refrigerada se añadió y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un
10 aceite amarillo claro (92,5 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (46,93 g) y el rendimiento fue de 45,3%).

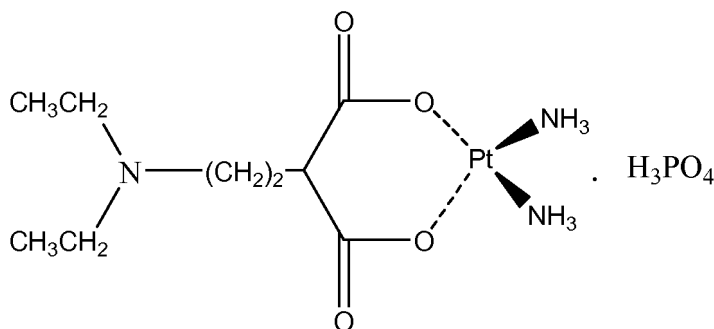
Etapa 3: Malonato de 2-(2-dietilaminaetil)-sódico



- 15 Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(2-dietilaminaetil)-dietilo (518 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45–60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(2-dietilamina etil)-malónico.

20 Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapa 4, 5.

Etapa 6: [2-(2-dietilamina etil)-malonato] fosfato de-[cis-diamina] de platino (II);



- 25 la solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dietilamina etil)-malónico (2 mmol) se reguló hasta un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–75 °C durante 4-6 horas en atmósfera de protección con N_2 ; después de la filtración, se concentró la mezcla de reacción a un volumen determinado y se dejará en reposo; se obtuvo 2-(2-dietilaminoetil)-malónico-fosfato de cis-diamino de platino (II) (118 mg) de tipo
30 cristalino.

Tanto la base libre como la sal de dicho compuesto son solubles en agua. La solubilidad es 187 mg/ ml. Puede

convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C24.9 % (teórico 25,12%); H4.84 % (teórico 4,88%); N9,56 % (teórico 9,77 %).

RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,60 (t,1H), δ 2,78 (c,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 1,70 (m,2H), δ 1,08 (t,6H).

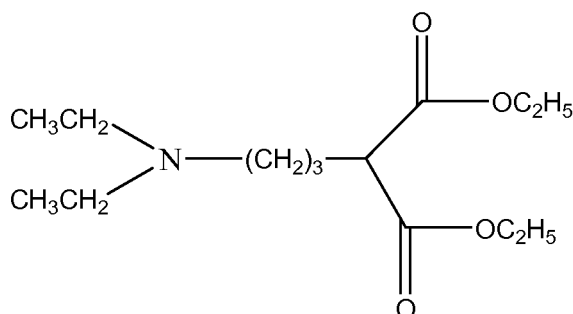
5

Ejemplo 6:

[2-(3-dietilaminapropil)-malonato][cis-diamina] de platino (II);

10 Etapa 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

Etapa Malonato de 2: 2-(3-dietilaminapropil)-dietilo



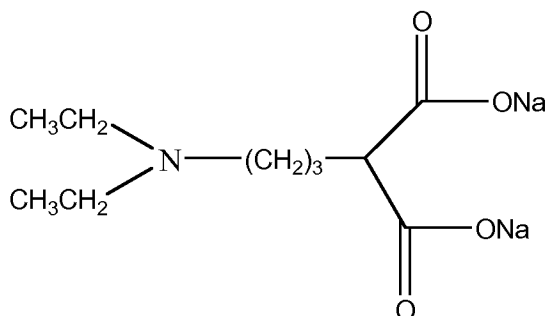
15

A la mezcla de malonato de 2-bropropil-dietilo (114,1 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,60 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió una solución de dietilamina (73,1 g, 1,0 mol) refrigerada y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre MgSO_4 anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (105,3 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (39,5 g) y el rendimiento fue de 36,3%.

20

Etapa 3: Malonato de 2-(3-dietilaminapropil)-sódico

25



Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(3-dietilaminaetil)-dietilo (518 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45–60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(2-dietilamina etil)-malónico.

30

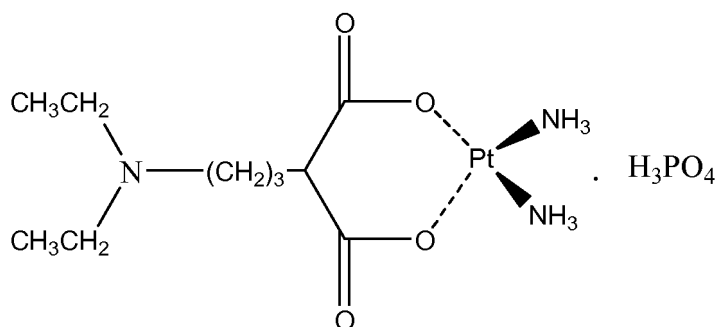
Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapa 4, 5.

Etapa 6: 2-(3-dietilaminapropil)-malónico-fosfato de cis-diamino de platino (II);

35

la solución de la sal disódica de ácido 2-(3-dietilamina etil)-malónico (2 mmol) se reguló hasta un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–75 °C durante 4-6 horas en atmósfera de protección con N_2 ; después de filtrar a través de celite, se concentró la mezcla de reacción a un volumen determinado y se dejará en reposo; se obtuvo 2-(3-dietilaminoetil)-malónico-fosfato de cis-diamino de platino (II) (123 mg) de tipo cristalino.

40



RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,76 (c,4H), δ 2,69 (t,2H), δ 1,74 (m,2H), δ 1,49 (m,2H) δ 1,07 (t,6H).

- 5 Tanto la base libre como la sal de dicho compuesto son solubles en agua. La solubilidad es 165 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C26,76 % (teórico 27,03%); H4,85 % (teórico 5,18%); N9,64 % (teórico 9,46 %).

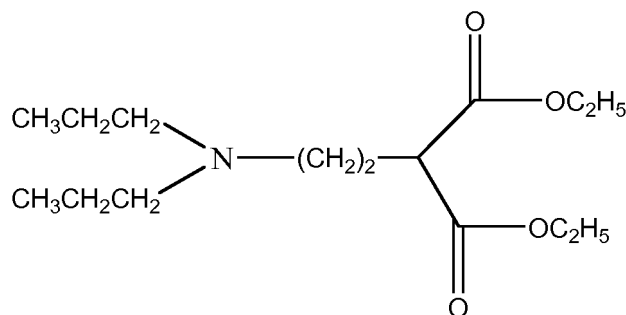
10 Ejemplo 7:

2-(3-di-n-propilaminaetil)-malónico fosfato de cis-diamino de platino (II);

Etapas 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1:

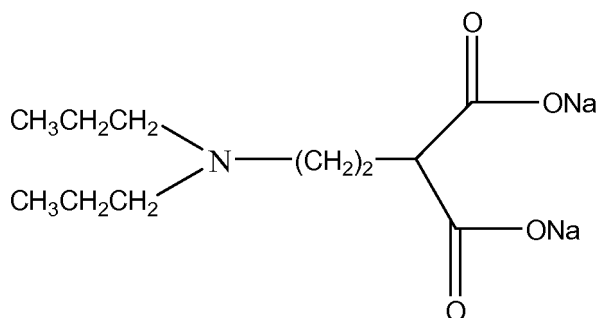
15

Etapas 2: Malonato de 2-(2-di-n-propilaminaetil)-dietilo



- 20 A la mezcla de malonato de 2-broetil-dietilo (106,6 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,0 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml) y se añadió una solución refrigerada de di-n-propilamina (101,0 g, 1,0 mol) y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre MgSO_4 anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un
- 25 aceite amarillo claro (109,3 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (47,53 g) y el rendimiento fue de 41,4%).

Etapas 3: Malonato de 2-(2-di-n-propilaminaetil)-sódico



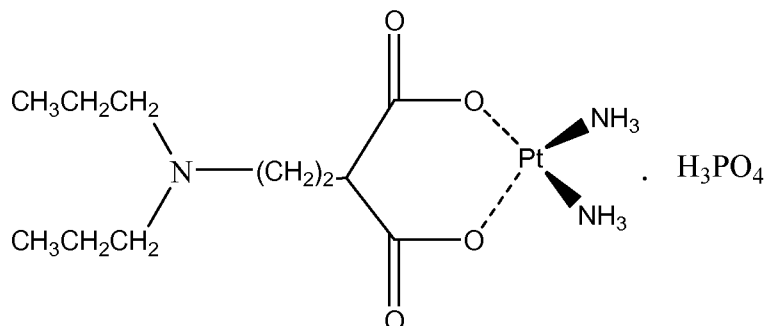
30

Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(2-di-n-propilaminaetil)-dietilo (575 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45–60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(2-di-n-propilaminaetil)-malónico.

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapa 4, 5.

Etapa 6: 2-(2-di-n-propilaminaetil)-malónico fosfato de cis-diamino de platino (II);

- 5 la solución de la sal disódica de ácido 2-(2-di-n-propilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló hasta un pH de 5-7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40-75 °C durante 4-6 horas en atmósfera de protección con N_2 ; después de filtrar a través de celite, se concentró la mezcla de reacción a un volumen determinado y se dejará en reposo; se obtuvo 2-(2-di-n-propilaminaetil)-malónico-fosfato de cis-diamino platino (II)
- 10 (123 mg) de tipo cristalino.



RMN¹H (D₂O) (ppm): δ 3,60 (t,1H), δ 2,77 (t,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 1,78 (m,2H), δ 1,25 (m,4H), δ 1,05 (t,6H).

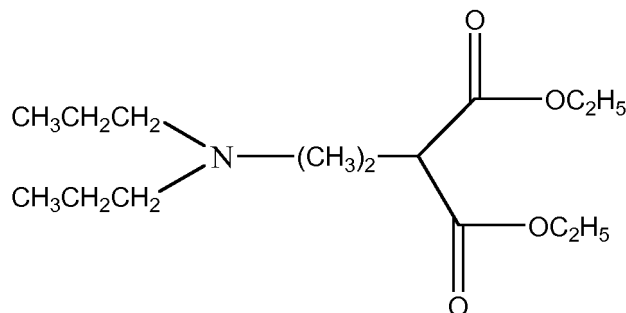
Tanto la base libre como la sal de dicho compuesto son solubles en agua. La solubilidad es 159 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C28,59 % (teórico 28,82%); H5,62 % (teórico 5,46%); N9,29 % (teórico 9,17 %).

Ejemplo 8:

2-(3-di-n-propilaminapropil)-malónico-mesilato de cis-diamino platino (II);

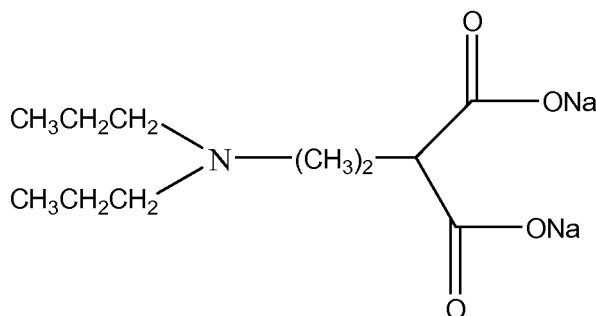
- 25 Etapa 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

Etapa 2: Malonato de 2-(3-di-n-propilamina propil)-dietilo



A la mezcla de malonato de 2-broetil-dietilo (113,0 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,20 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió una solución refrigerada de di-n-propilamina (45,2 g, 1,0 mol) y la mezcla se calentó a 40-60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre MgSO_4 anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (103,1 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (40,1 g) y el rendimiento fue de 33,3%.

Etapla 3: Malonato de 2-(3-di-n-propilamina propil)-sódico



- 5 Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(3-di-n-propilamina propil)-dietilo (603 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45~60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(3-di-n-propilaminapropil)-malónico.

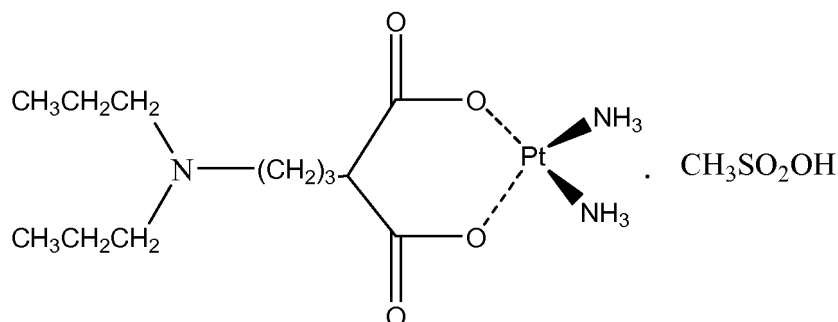
Etapla 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapla 4, 5.

10

Etapla 6: Mesilato de [2-(3-di-n-propilamina propil)-malonnato]·[cis-diamina] de platino (II);

la solución de la sal disódica de ácido 2-(3-di-n-propilaminapropil)-malónico (2 mmol) se reguló hasta un pH de 5~7 con CH_3PO_3 (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40~75 °C durante 4-6 horas en atmósfera de protección con N_2 ; después de filtrar a través de celite, se concentró la mezcla de reacción a un volumen determinado y se dejará en reposo; se obtuvo 2-(3-di-n-propilaminapropil)-malónico-fosfato de cis-diamino de platino (II) (125 mg) de tipo cristalino.

15



20

RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,77 (t,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 1,74 (m,2H), δ 1,49 (m,2H) δ 1,25 (m,4H), δ 1,03 (t,6H).

- 25 Tanto la base libre como la sal de dicho compuesto son solubles en agua. La solubilidad es 148 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C30.28 % (teórico 30,51%); H5.83 % (teórico 5,72%); N9,16 % (teórico 8,9 %).

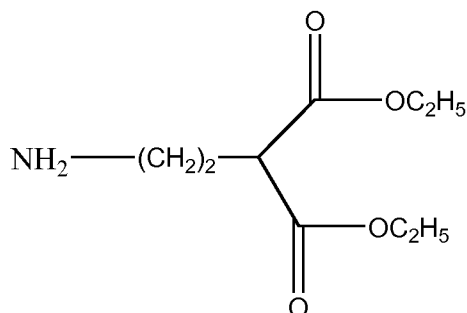
30 Ejemplo 9:

[2-(2-aminoetil)-malonato] fosfato de-[cis-(1,2-ciclotrans-hexametilendiamina)] de platino (II)

Etapla 1: Igual que la [Realización 1] Etapla 1.

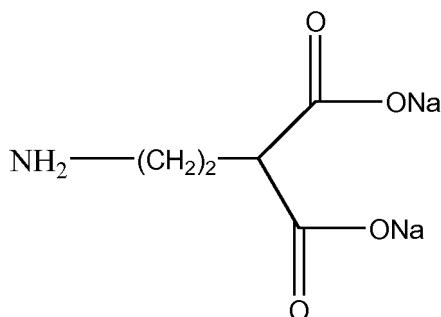
35

Etapa 2: Malonato de 2-(2-amino etil)-dietilo



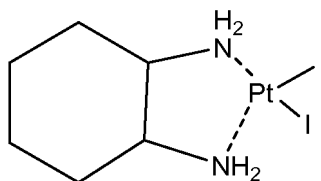
- 5 A la mezcla de malonato de 2-brometil-dietilo (106,5 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,0 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml) se añadió un exceso de amoníaco y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se eliminó por filtración la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (77,4 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (34,7 g) y el rendimiento fue de 42,7%.

Etapa 3: Malonato de 2-(2-amino etil)-sódico



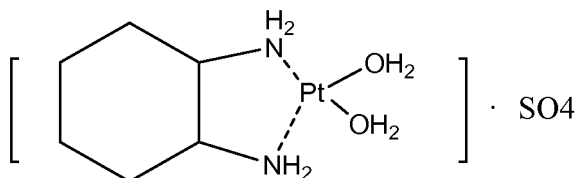
- 15 Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(2-aminoetil)-dietilo (603 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45–60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(2-amino etil)-malónico.

Etapa 4: Trans-hexametilendiamina·diyodo-platino (II)



- 25 Se añadió una solución de KI (6,640 g, 40 mmol) (50 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,075 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió trans-hexametilendiamina (571 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,709 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces); el rendimiento fue del 95,1 %. Análisis elemental: C12,68 % (teórico 12,80%); H2,61 % (teórico 2,51%); N4,99 % (teórico 4,98 %).

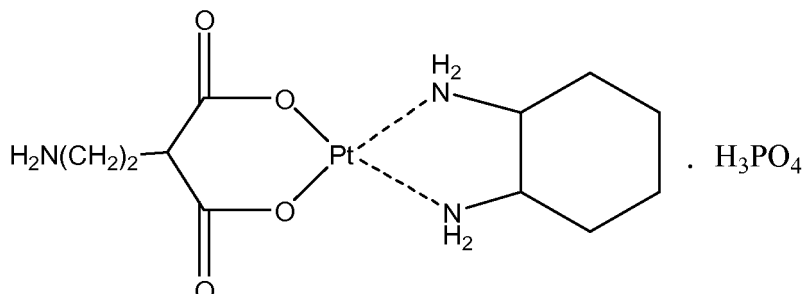
Etapa 5: Trans-ciclohexametilendiamina·sulfato de platino (II) dihidrato



Agitando Ag_2SO_4 (625 mg, 2 mmol) en agua (30 ml), se añadió trans-hexametilendiamina-diiodo-platino (II) (1,126 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua (40 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del producto.

5

Etapas 6: [2-(2-amino etil)-malonato]-fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II)



10 La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-aminoetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de trans-hexametilendiamina-sulfato de platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4–8 horas; y después se añadieron 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (138 mg).

15

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 275 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C29,31 % (teórico 29,07%); H4,82 % (teórico 4,63%); N9,17 % (teórico 9,25 %).

20 RMN^1H (D_2O) (ppm): δ 3,61 (t,1H), δ 2,78 (t,2H), δ 2,06 (a,2H), δ 1,81 (m,2H), δ 1,74 (m,2H), δ 1,46 (m,2H), δ 1,21 (a,2H), δ 1,01(m,2H).

Ejemplo 10:

25 2-(2-dietilaminoetil)-malónico tosilato de cis-(1,2-trans-hexametileno diamina) de platino (II)

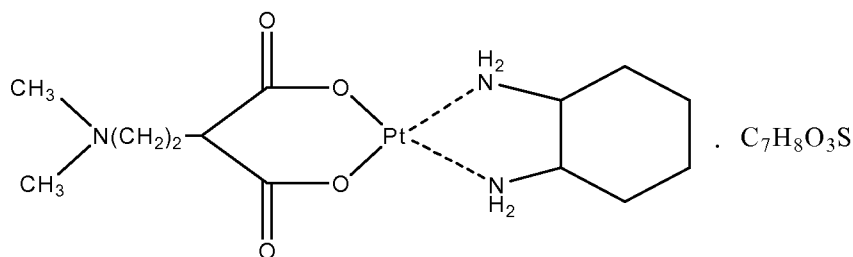
Etapas 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapas 2, 3: Igual que la [Realización 5] Etapa 2, 3.

30

Etapas 4, 5: Igual que la [Realización 9] Etapa 4, 5.

Etapas 6: [2-(2-dietilamina etil)-malonato]-tosilato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametileno diamina)] de platino (II)



35

La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dimetilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de trans-hexametilendiamina-sulfato de platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4–8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (149 mg).

40

RMN^1H (D_2O) (ppm): δ 3,63 (t,1H), δ 2,68 (s,6H), δ 2,55 (t,2H), δ 2,06 (a,2H), δ 1,81 (m,2H), δ 1,74 (m,2H), δ 1,46 (m,2H), δ 1,21 (a,2H), δ 1,05 (m,2H).

45 Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 233 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C32,34 % (teórico 32,37%); H5,42 % (teórico 5,19%); N8,47 % (teórico 8,71 %).

Ejemplo 11:

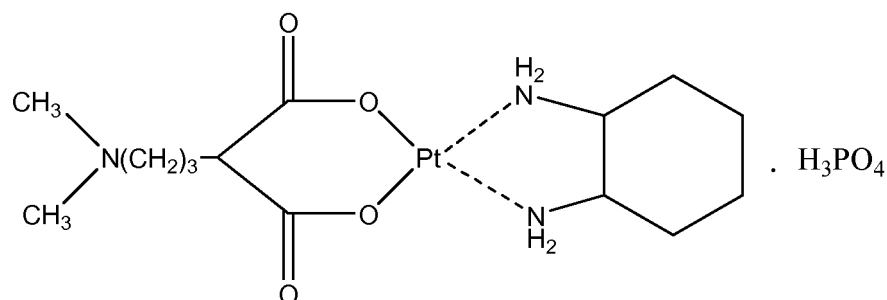
[2-(3-dimetilaminopropil)-malonato]·fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II);

5 Etapa 1, 2, 3: Igual que la [Realización 5] Etapa 1, 2, 3.

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 9] Etapa 4, 5.

Etapa 6: [2-(3-dimetilaminopropil)-malonato]·fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II)

10



La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-dimetilaminopropil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5-7 con H₃PO₄ (1M) y, a continuación, se vertió la solución acuosa de trans-hexametilendiamina-sulfato platino (II) dihidrato en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40-60 °C durante 4-8 horas y después se

15

añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (131 mg).

RMN ¹H (D₂O) (ppm): δ 3,61 (t,1H), δ 2,75 (s,6H), δ 2,69 (t,2H), δ 2,06 (a,2H), δ 1,81 (m,2H) δ 1,74 (m,2H), δ 1,49 (m,2H) δ 1,46 (m,2H), δ 1,21 (a,2H), δ 1,02 (m,2H)

20

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 200 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C33.54 % (teórico 33,87%); H5.29 % (teórico 5,44%); N8,26 % (teórico 8,47 %).

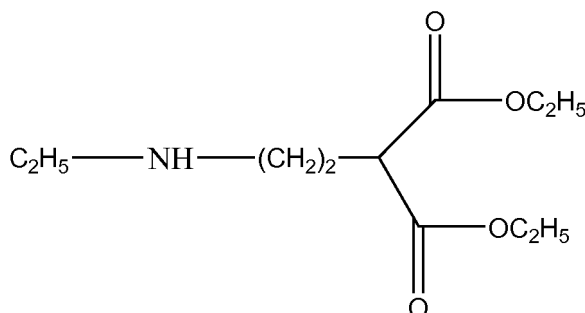
25

Ejemplo 12:

[2-(2-etilaminaetil)-malonato]·fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II);

30 Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2: Malonato de 2-(2-etilaminaetil)-dietilo



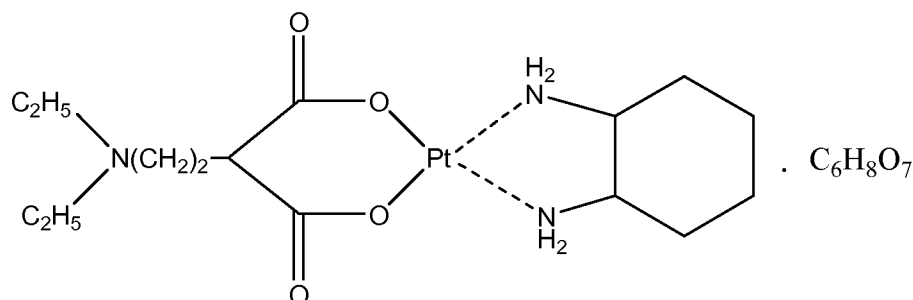
35

A la mezcla de malonato de 2-bropropil-dietilo (106,2 g, 0,4 mol), K₂CO₃ anhidro (55,0 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió etilamina (44,2 g, 1,0 mol) refrigerada y la mezcla se calentó a 40-60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; los residuos se disolvieron con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre MgSO₄ anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (85,4 g); el

40

aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (36,8 g) y el rendimiento fue de 39,7%.

Etapa 6: [2-(2-dietilamina etil)-malonato]-citrato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II)



- 5 La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dietilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con ácido cítrico (1M) y, a continuación, se vertió trans-hexametilendiamina-sulfato de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (155 mg).
- 10 RMN ¹H (D₂O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,78 (m,4H), δ 2,70 (t,2H), 2,06 (a,2H), 1,81 (m,2H), δ 1,70 (m,2H), 1,46 (m,2H), 1,21 (a,2H), δ 1,06 (t,6H) 1,00 (m,2H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 180 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C35.01 % (teórico 35,29%); H5.43 % (teórico 5,69%); N8,51 % (teórico 8,24 %).

15

Ejemplo 14:

- 20 [Realización 14] 2-(3-dietilaminapropil)-malónico fosfato de cis-(1,2-trans-hexametilendiamina) de platino (II)

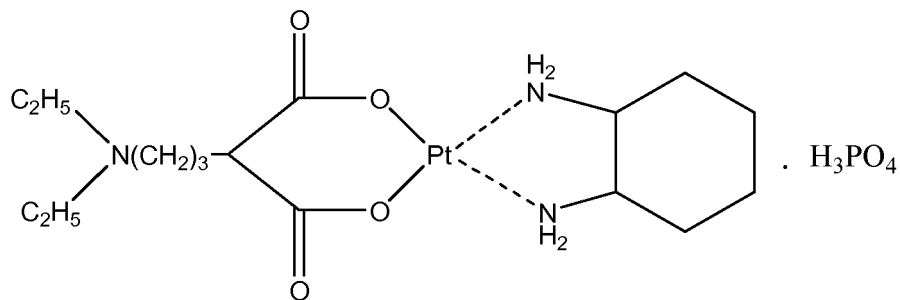
Etapa 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 6] Etapa 2, 3.

25

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 9] Etapa 4, 5.

Etapa 6: [2-(3-dietilaminapropil)-malonato] fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II)



30

La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dietilaminapropil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H₃PO₄ (1M) y, a continuación, se vertió trans-hexametilendiamina-sulfato de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (145 mg).

35

RMN ¹H (D₂O) (ppm): δ 3,61 (t,1H), δ 2,78(c,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,06 (a,2H), δ 1,81 (m,2H), δ 1,72 (m,2H), δ 1,46 (m,2H), δ 1,49 (m,2H) δ 1,21 (a,2H), δ 1,08 (t,6H), δ 1,02 (m,2H).

40

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 156 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C36.37 % (teórico 36,64%); H6.13 % (teórico 5,92%); N8,22 % (teórico 8,02 %).

Ejemplo 15:

2-(2-di-n-propilamina etil)-malónico fosfato de cis-(1,2-trans-hexametilendiamina) de platino (II)

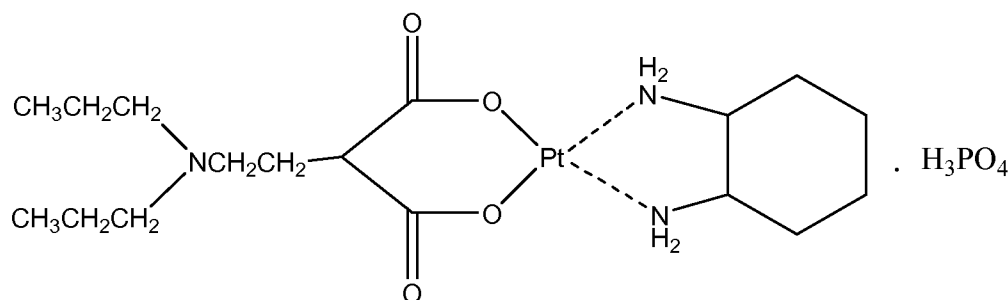
5 Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 7] Etapa 2, 3.

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 9] Etapa 4, 5.

10

Etapa 6: [2-(2-di-n-propilamina etil)-malonato] fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II)



15 La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-di-n-propilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5~7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió trans-hexametilendiamina-sulfato de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40~60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (151 mg).

20 RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,60 (t,1H), δ 2,77 (t,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,06 (a,2H), δ 1,81 (m,2H), δ 1,78 (m,2H), δ 1,46 (m,2H), δ 1,25 (m,4H), δ 1,21 (a,2H), δ 1,03 (t,6H) δ 1,00 (m,2H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 131 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C37.97 % (teórico 37,92%); H6.34 % (teórico 6,13%); N7,62 % (teórico 7,81 %).

25

Ejemplo 16:

30 [Realización 16] [2-(3-di-n-propilaminapropil)-malonato] fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II)

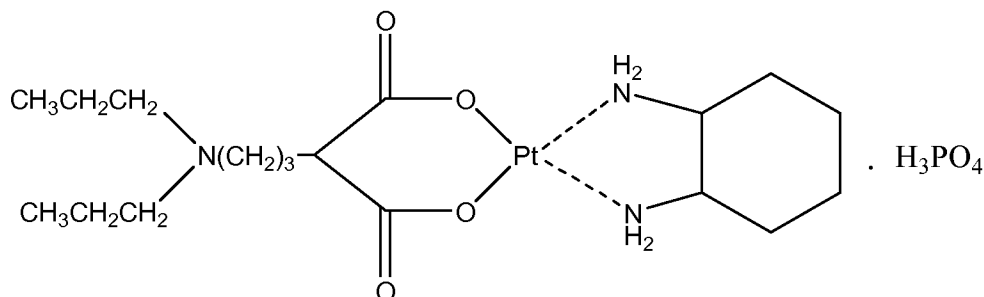
Etapa 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

35 Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 8] Etapa 2, 3.

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 9] Etapa 4, 5.

Etapa 6: [2-(3-di-n-propilamina propil)-malonato] fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclohexametilendiamina)] de platino (II)

40



La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-di-n-propilaminapropil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5~7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió trans-hexametilendiamina-sulfato de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40~60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se

45

purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (160 mg).

RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,77 (t,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,06 (a,2H), δ 1,81 (m,2H), δ 1,74 (m,2H), δ 1,49 (m,2H) δ 1,46 (m,2H), δ 1,25 (m,4H), δ 1,21 (a,2H), δ 1,03 (t,6H), δ 1,00 (m,2H).

- 5 Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 109 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C39.14 % (teórico 39,13%); H6.38 % (teórico 6,34%); N7,69 % (teórico 7,61 %).

10 Ejemplo 17:

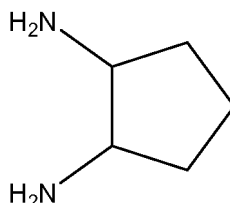
[2-(3-dietilaminopropil)-malonato]-fosfato de [cis-(1,2-trans-diaminociclopentano)] de platino (II);

Etapa 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

15

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 6] Etapa 2, 3.

Etapa 4 de síntesis: 1,2-trans-diaminociclopentano



20

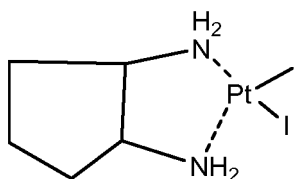
A la solución de ciclopenteno (6,81 g, 100 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadió gota a gota lentamente Br_2 (16,5 g, 103 mmol) a -5 – -10 °C y se agitó durante 1–3 horas, se lavó la capa orgánica con una solución de bicarbonato sódico saturado (10 ml x 3 veces) y se secó con MgSO_4 anhidro durante 2–3 horas; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo 1,2-trans-dibromociclopentano (20,56 g) como un aceite amarillo transparente; y el rendimiento es del 90,18 %. Análisis elemental: C26,51 % (teórico 26,32 %); H3,62 % (teórico 3,51 %).

25

Se añadió 1,2-trans-dibromo ciclopentano (11,5 g, 50 mmol) y 30 % de solución de etanol amónico (30 ml) en un reactor de presión de 100 ml; la mezcla se calentó a 40 – 60 °C y se agitó durante 6–8 horas; Después de retirar el disolvente al vacío para dar 1,2-trans-ciclopentilamina (4,015 g) como un aceite transparente amarillo claro; y el rendimiento fue del 79,6%. Análisis elemental: C60.21 % (teórico 60%); H12.12 % (teórico 12%); N28,21 % (teórico 28 %).

30

35 Etapa 5: 1,2-trans-diaminociclopentano-diyodo-platino (II)



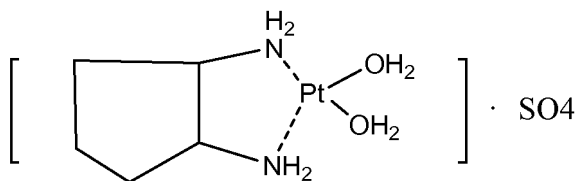
Se añadió una solución de KI (6,630 g, 40 mmol) (50 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,073 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40 – 60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,2 - trans-diaminociclopentano (501 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,56 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 93,1%.

40

45

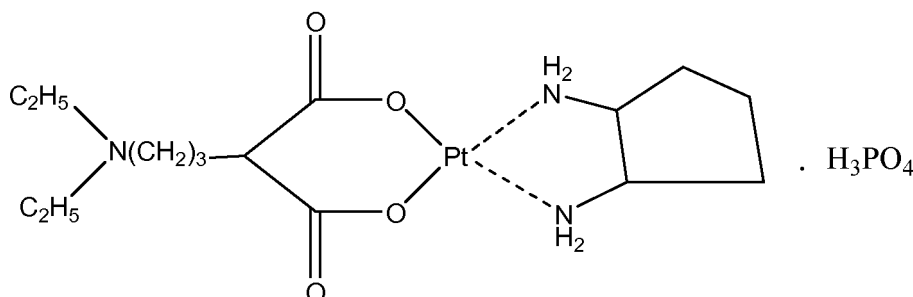
Análisis elemental: C10.78 % (teórico 10,93%); H2.31 % (teórico 2,19%); N4,98 % (teórico 5,10 %).

Etapla 6: Sulfato de 1,2-trans-diaminociclopentano·dihidrato platino (II)



5 Agitando Ag_2SO_4 (625 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,2-trans-diaminociclopentano·diyodo-platino (II) (1,10 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua of agua (40 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del producto.

10 Etapla 7: [2-(3-dietilamina propil)-malonato]·fosfato de [cis-(1,2-trans-diaminociclopentano)] de platino (II)



15 La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-dietilaminapropil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió 1,2-trans-hexametilendiamina-sulfato de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (153 mg).

20 RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,61 (t,1H), δ 2,78(c,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,08 (a,2H), δ 1,83 (m,2H), δ 1,72 (m,2H), δ 1,49 (m,2H) δ 1,42 (m,2H), δ 1,20 (m,1H), δ 1,08 (t,6H), δ 1,02 (m,1H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 178 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C35,58 % (teórico 35,29 %); H5,61 % (teórico 5,69 %); N8,37 % (teórico 8,24 %).

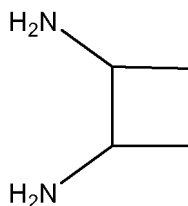
Ejemplo 18:

30 2-(3-dietilaminapropil)-malónico succinato de cis-(1,2-trans-aminociclobutil) de platino (II)

Etapla 1: Igual que la [Realización 3] Etapla 1.

Etapla 2, 3: Igual que la [Realización 6] Etapla 2, 3.

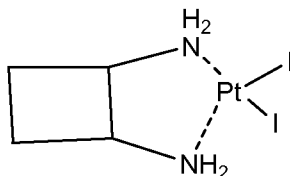
35 Etapla 4: 1,2-trans-aminociclobutilo



40 A la solución de ciclobuteno (5,39 g, 100 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadió gota a gota lentamente Br_2 (16,5 g, 103 mmol) a -5–10 °C y se agitó durante 1–3 horas, se lavó la capa orgánica con una solución de bicarbonato sódico saturado (10 ml x 3 veces) y se secó con MgSO_4 anhidro durante 2–3 horas; Después de retirar el disolvente al vacío se obtuvo 1,2-trans-dibromociclobutano (20,37 g) como un aceite amarillo claro transparente; y el rendimiento fue del 95,19%. Análisis elemental: C22,53 % (teórico 22,43%); H2,61 % (teórico 2,80 %).

se añadió 1,2-trans-dibromo ciclobutano (10,65 g, 50 mmol) y 30 % de solución de etanol amónico (30 ml) en un reactor de presión de 100 ml; la mezcla se calentó a 40–60 °C y se agitó durante 6–8 horas, después de retirar el disolvente al vacío para dar 1,2-trans-diaminociclobutano (3,723 g) como un aceite transparente amarillo claro; y el rendimiento es del 86,58%. Análisis elemental: C55,57 % (teórico 55,81%); H11,90 % (teórico 11,63%); N32,17 % (teórico 32,56 %).

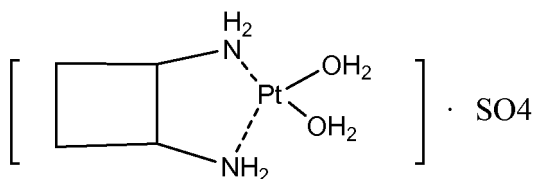
Etapas 5: 1,2-trans-aminociclobutil-diyodo-platino (II)



Se añadió una solución de KI (6,630 g, 40 mmol) (50 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,075 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,2-trans-diaminociclobutano (501 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantendrá en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,49 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 90,8%.

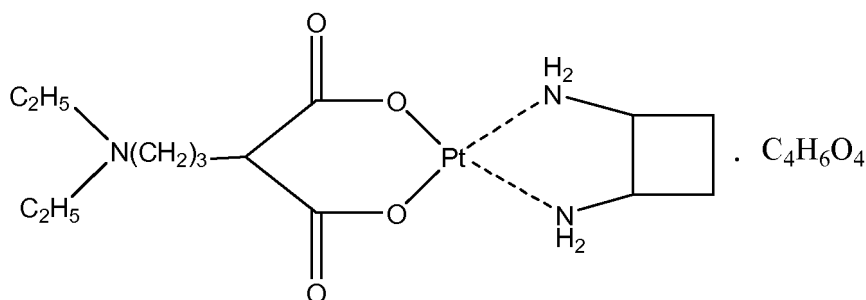
Análisis elemental: C8,75 % (teórico 8,97%); H1,91 % (teórico 1,87%); N5,98 % (teórico 5,23 %).

Etapas 6: Sulfato de 1,2-trans-aminociclobutil-de platino (II) dihidrato



Agitando Ag_2SO_4 (625 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,2-trans-diaminociclobuteno-diyodo-platino (II) (1,07 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua de agua (40 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del producto.

Etapas 7: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato]-succinato de [cis-(1,2-trans-diaminociclobuteno)] de platino (II)



La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-dietilaminopropil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con ácido succínico ($C_4H_6O_4$, 1M) y, a continuación, se vertió 1,2-trans-ciclobutildiamina de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (143 mg).

RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,78(c,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,08 (a,2H), δ 1,85 (m,2H), δ 1,72 (m,2H), δ 1,49 (m,2H), δ 1,44 (m,2H), δ 1,08 (t,6H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 208 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C34,57 % (teórico 33,87%); H5,62 % (teórico 5,44%); N8,39 % (teórico 8,47 %).

Ejemplo 19:

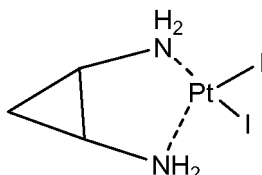
[2-(3-dietilaminopropil)-malonato] fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclopropildiamina)] de platino (II)

5 Etapa 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 6] Etapa 2, 3.

Etapa 4: 1,2-trans-ciclopropil diamina-diyodo-platino (II)

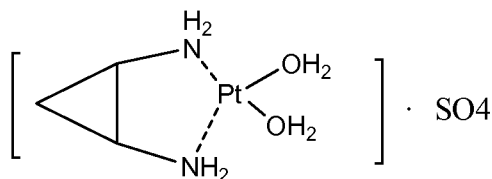
10



15 Se añadió una solución de KI (6,630 g, 40 mmol) (50 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,075 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,2-trans-ciclopropildiamina (361 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,39 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 91,8%.

20 Análisis elemental: C6,97 % (teórico 6,91%); H1,41 % (teórico 1,54%); N5,47 % (teórico 5,37 %).

Etapa 5: Sulfato 1,2-trans-ciclopropil diamina-dihidrato de platino (II)

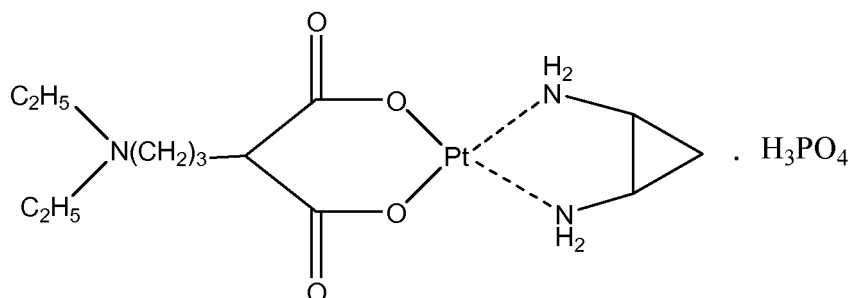


25

Agitando Ag_2SO_4 (624 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,2-trans-ciclopropildiamina diyodo-platino (II) (1,04 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua de agua (30 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del producto.

30

Etapa 6: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] fosfato de [cis-(1,2-trans-ciclopropildiamina)] de platino (II)



35 La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-dietilaminopropil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió 1,2-trans-ciclopropildiamina-sulfato de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (137 mg).

40 RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,61 (t,1H), δ 2,78(c,4H), δ 2,70 (t,2H), 2,10 (a,2H), 1,87 (m,1H), δ 1,75 (m,2H), δ 1,48 (m,2H), 1,43 (m,1H), 1,09 (t,6H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 218 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C32,53 % (teórico 32,37%);

45

H5,12 % (teórico 5,19%); N8,99 % (teórico 8,71 %).

Ejemplo 20:

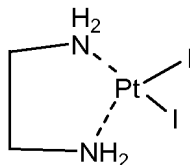
5 2-(2-dimetilaminaetil)-malónico-tosilato de cis-1,2-etilendiamina de platino (II);

Etapas 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapas 2, 3: Igual que la [Realización 2] Etapa 2, 3.

10

Etapas 4: 1,2-etilendiamina diiodo-platino (II)



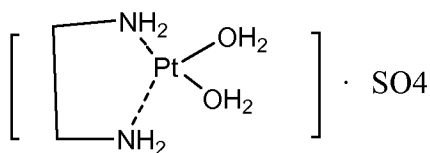
15 Se añadió una solución de KI (6,64 g, 40 mmol) (40 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,076 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,2-etilendiamina (301 mg, 5 mmol) refrigerada en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantendrá en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,254 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 89,8%.

20

Análisis elemental: C4,77 % (teórico 4,72%); H1,41 % (teórico 1,57%); N5,41 % (teórico 5,50 %).

Etapas 5: Sulfato de 1,2-etilendiamina de platino (II) dihidrato

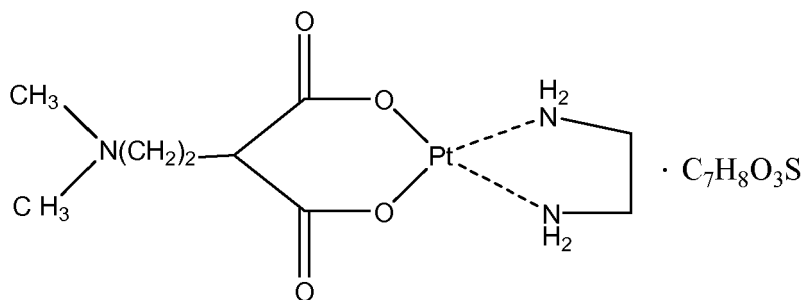
25



Agitando Ag_2SO_4 (625 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,2-etilendiamina-diiodo-platino (II) (1,02 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua (30 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del producto.

30

Etapas 6: [2-(2-dimetilaminaetil)-malonato] tosilato de [cis-1,2-etilendiamina] de platino (II)



35

La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-dimetilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con ácido p-toluenosulfónico ($C_7H_8O_3$, 1M) y, a continuación, se vertió sulfato de 1,2-etilendiamina de platino (II) dihidrato acuosa en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4–8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

40

RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,63 (t,1H), δ 2,68 (s,6H), δ 2,55 (t,2H), δ 2,24–2,32 (a,4H), δ 1,74 (m,2H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 269 mg/ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la álcali libre: C24,95 % (teórico 25,23 %); H4,32 % (teórico 4,44 %); N9,92 % (teórico 9,81 %).

45

Ejemplo 21:

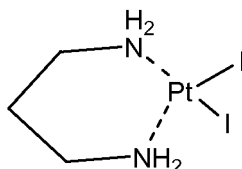
2-(2-dietilamina etil)-malónico fosfato de cis-1,3-propano diamina de platino (II);

5 Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 5] Etapa 2, 3.

Etapa 4: 1,3-propano diamina·diyodo-platino (II)

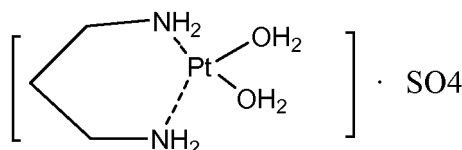
10



15 Se añadió una solución de KI (6,64 g, 40 mmol) (40 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,073 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,3-propanodiamina (disponible comercialmente) refrigerada (372 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,281 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces); el rendimiento fue del 87,6%.

20 Análisis elemental: C6,77 % (teórico 6,88 %); H1,79 % (teórico 1,91 %); N5,43 % (teórico 5,35 %).

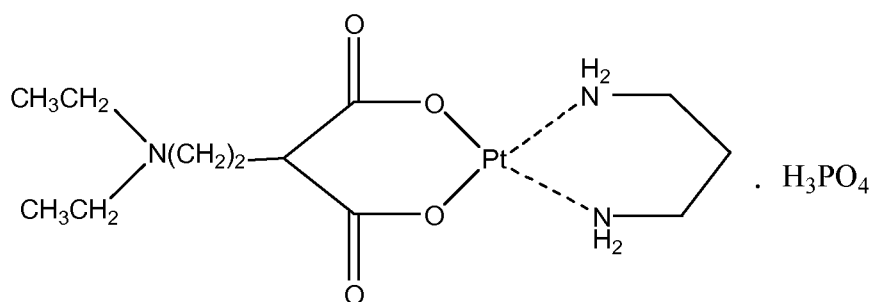
Etapa 5: Sulfato de 1,3-propil diamina·de platino (II) dihidrato



25

Agitando Ag_2SO_4 (625 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,3-propildiamina·diyodo-platino (II) (1,04 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua (30 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del producto.

30 Etapa 6: [2-(2-dietilaminaetil)-malonato]·fosfato de [cis-1,3-propil diamina] de platino (II)



35 La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-dietilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de 1,3-propildiamina de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (142 mg).

40 RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,60 (t,1H), δ 2,78(c,4H), δ 2,70 (m,2H), δ 2,26 (t,4H), δ 1,70 (m,2H), δ 1,45 (m,2H), δ 1,08 (t,6H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 231 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C30,91 % (teórico 30,64 %); H5,32 % (teórico 5,32 %); N8,98 % (teórico 8,94 %).

45

Ejemplo 22:

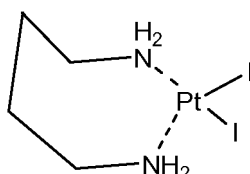
[2-(2-di-n-propilamina etil)-malonato] fosfato de [cis-1,4-butanodiamina] de platino (II);

5 Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 7] Etapa 2, 3.

Etapa 4: 1,4-butildiamina·diyodo-platino (II)

10



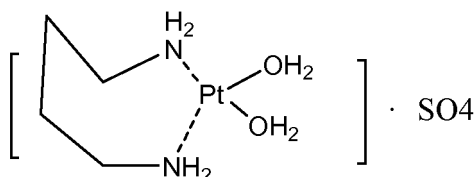
15

Se añadió una solución de KI (6,635 g, 40 mmol) (40 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,071 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,4-butildiamina (disponible comercialmente) refrigerada (372 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,365 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 88,1%.

20

Análisis elemental: C8,69 % (teórico 8,94 %); H2,39 % (teórico 2,23 %); N5,44 % (teórico 5,21 %).

Etapa 5: Sulfato de 1,4-butildiamina·dihidrato de platino (II)

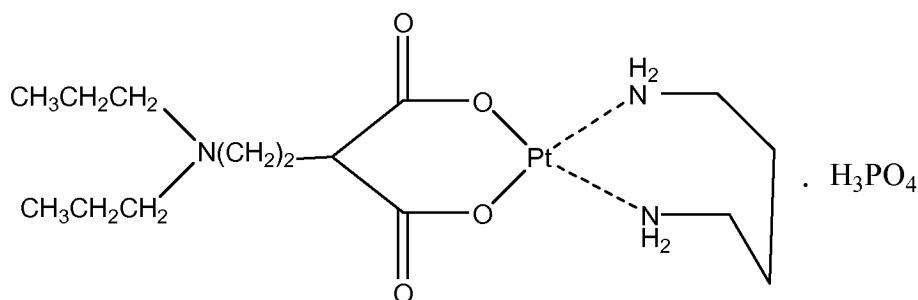


25

Agitando Ag_2SO_4 (624 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,4-butildiamina·diyodo-platino (II) (1,04 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua (30 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del producto.

30

Etapa 6: [2-(2-di-n-propilamina etil)-malonato]·fosfato de [1,4-butildiamina] de platino (II) fosfato



35

La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-di-n-propilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de 1,4-butildiamina de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (149 mg).

40

RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,60 (t,1H), δ 2,72 (m,4H), δ 2,52 (m,4H), δ 2,36 (t,2H), δ 1,82 (m,2H), δ 1,55 (t,4H), δ 1,39 (m,4H), δ 1,05 (t,6H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 181 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C34,93 % (teórico 35,16%); H6,22 % (teórico 6,05%); N8,17 % (teórico 8,20 %).

45

Ejemplo 23:

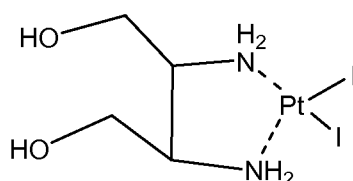
2-(2-etilic etilamina)-malónico fosfato de cis-1,2-(1,2-dihidroxi metil)-etildiamina de platino (II);

5 Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 5] Etapa 2, 3.

Etapa 4: 1,2-(1,2-dihidroxi metil)-etildiamina-diiodo-platino (II)

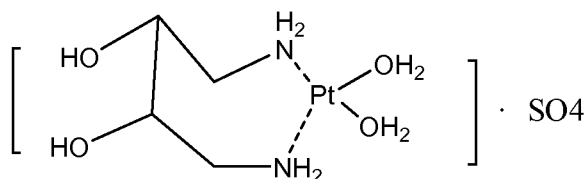
10



15 Se añadió una solución de KI (6,637 g, 40 mmol) (40 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,073 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,2-(1,2-dihidroxi metil)etildiamina (601 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,163 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 79,96%.

20 Análisis elemental: C8,65 % (teórico 8,44 %); H2,39 % (teórico 2,11%); N5,03% (teórico 4,92 %).

Etapa 5: Sulfato de 1,2-(1,2-dihidroxi metil)-etildiamina de platino (II) dihidrato

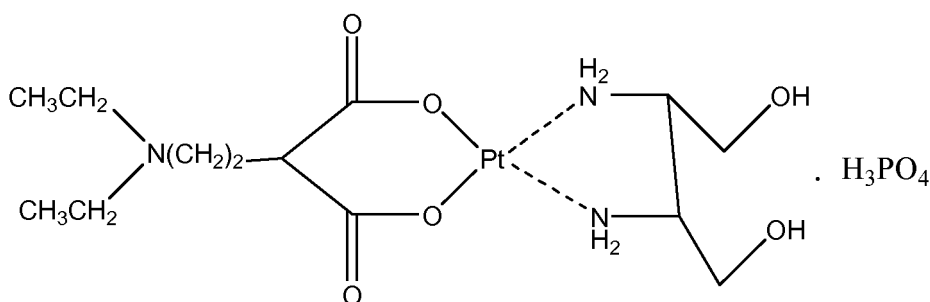


25

Agitando Ag_2SO_4 (624 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,2-(1,2-dihidroxi metil)etildiamina diiodo-platino (II) (1,04 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua (30 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del compuesto del título.

30

Etapa 6: [2-(2-dietilaminaetil)-malonato]·fosfato de [cis-1,2-(1,2-dihidroxi metil)-etildiamina] de platino (II)



35 La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dietilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de 1,2-(1,2-dihidroxi metil)etildiamina de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4–8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (132 mg).

40 RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,60 (t,1H), δ 3,03 (d,4H), δ 2,77–2,92 (m,4H), δ 2,67 (m,2H), δ 2,40 (t,2H) δ 1,75 (t,2H), δ 1,08 (t,6H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 206 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C30,43 % (teórico 30,23 %);

45

H5,22 % (teórico 5,23%); N8,16 % (teórico 8,14 %).

Ejemplo 24:

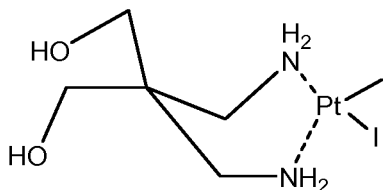
5 2-(2-dimetilaminaetil)-malónico fosfato de cis-1,3-(2,2-hidroximetil)-propano diamina de platino (II);

Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 2] Etapa 2, 3.

10

Etapa 4: 1,3-(2,2-dihidroximetil)-propil diamina·diyodo-platino (II)



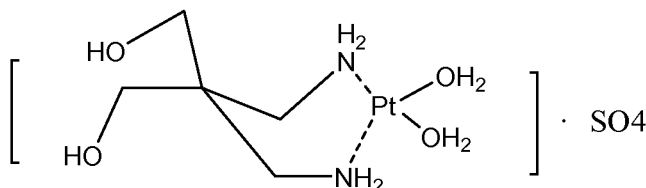
15 Se añadió una solución de KI (6,637 g, 40 mmol) (40 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,0734 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,3-(2,2-dihidroximetil)-propildiamina (671 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantendrá en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,163 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 79,96%.

20

Análisis elemental: C10,37 % (teórico 10,29%); H2,49 % (teórico 2,40%); N5,01 % (teórico 4,80 %).

Etapa 5: Sulfato de 1,3-(2,2-hidroximetil)-propano diamina-de platino (II) dihidrato

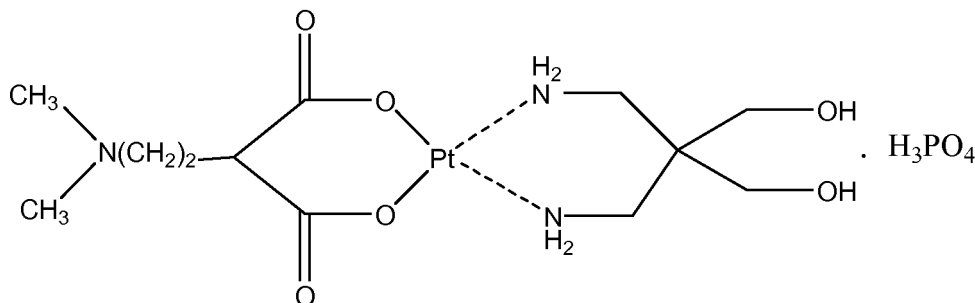
25



Agitando Ag_2SO_4 (624 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,3-(2,2-dihidroximetil)-propil diamina·diyodo-platino (II) (1,04 g, 2 mmol) y se añadió otra parte del agua (30 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del compuesto del título.

30

Etapa 6: [2-(2-dimetilaminaetil)-malonato]-Fosfato de [cis-1,3-(2,2-hidroximetil)-propanodiamina] de platino (II)



35

La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dimetilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de 1,3-(2,2-dihidroximetil)propildiamina de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4–8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (137 mg).

40

RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 3,49 (s,4H), δ 2,75 (s,6H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,57 (s,4H), δ 1,70 (m,2H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 231 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de

sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C28,49 % (teórico 28,69%); H5,20 % (teórico 4,98%); N8,19 % (teórico 8,37 %).

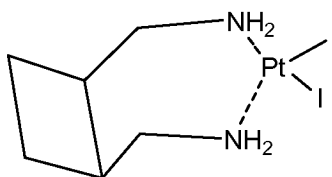
5 Ejemplo 25:

2-(2-dimetilaminaetil)-malónico fosfato de cis-1,2-diaminometilciclobutano de platino (II);

Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 2] Etapa 2, 3.

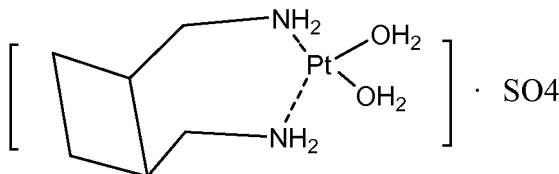
Etapa 4: Trans-1,2-diaminometilciclobutano-diiodo-platino (II)



Se añadió una solución de KI (6,64 g, 40 mmol) (40 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,075 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió trans-1,2-diaminometilciclobutano (571 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantendrá en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,251 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 79,96%.

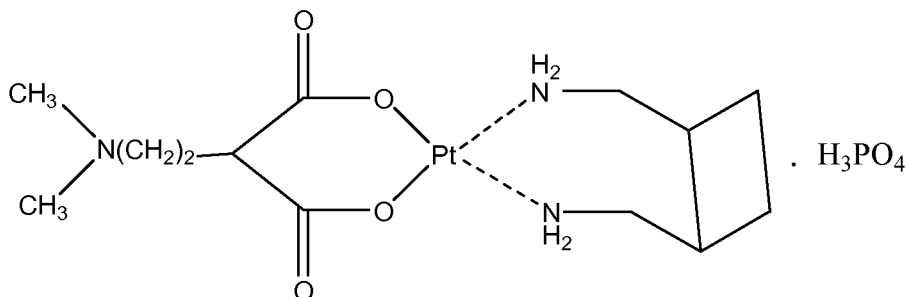
Análisis elemental: C12,61 % (teórico 12,79%); H2,45 % (teórico 2,49 %); N5,11 % (teórico 4,97 %).

Etapa 5: Sulfato de trans-1,2-diaminometilciclobutano-de platino (II) dihidrato



Agitando Ag_2SO_4 (624 mg, 2 mmol) en agua (30 ml), se añadió trans-1,2-diaminometilciclobutano-diiodo-platino (II) (1,12g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua (30 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del compuesto del título.

Etapa 6: [2-(2-dimetilaminaetil)-malonato]-fosfato de [cis-trans-1,2-diaminometilciclobutano] de platino (II)



La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dimetilaminaetil)malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de trans-1,2-diaminometilciclobutano-de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (151 mg).

RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,75 (s,6H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,23 (d,4H), δ 1,95 (m,2H), δ 1,70 (m,2H), δ 1,44 (m,4H)

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 185 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C32.49 % (teórico 32,37%); H5.36 % (teórico 5,19%); N8,75 % (teórico 8,71 %).

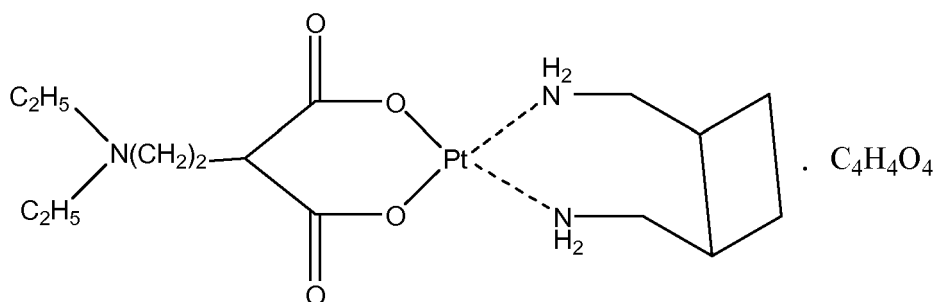
Ejemplo 26:

2-(2-dietilaminaetil)-malónico fosfato de cis-1,4-(trans-2,3-ciclobutil)-butanodiamina de platino (II);

Etapas 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapas 2, 3: Igual que la [Realización 5] Etapa 2, 3.

Etapas 4, 5: Igual que la [Realización 25] Etapa 4, 5.



Etapas 6: La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dietilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5~7 con ácido fumárico ($C_4H_4O_4$, 1M) y, a continuación, se vertió sulfato de trans -1,2-diaminometilciclobutano de platino (II) dihidrato acuosa en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40~60°C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (153 mg). RMN 1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,78 (m,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,23 (d,4H), δ 1,89 (m,2H), δ 1,72 (m,2H), δ 1,08 (t,6H), δ 1,44 (m,4H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 176 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C35.41 % (teórico 35,29%); H5.50 % (teórico 5,69%); N8,17 % (teórico 8,24%).

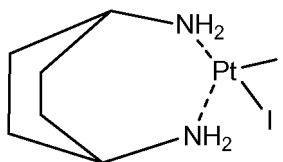
Ejemplo 27:

2-(2-dietilaminaetil)-malónico fosfato de cis-1,4-ciclohexil diamina de platino (II);

Etapas 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapas 2, 3: Igual que la [Realización 5] Etapa 2, 3.

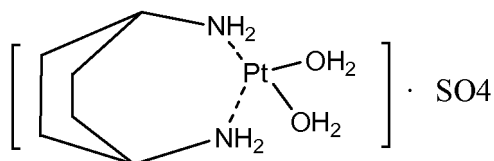
Etapas 4: 1,4-ciclohexil diamina diyodo-platino (II)



Se añadió una solución de KI (6,64 g, 40 mmol) (40 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,071 g, 5 mmol) en agua (50 ml), la mezcla se agitó y se calentó a 40~60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5~2 horas y, a continuación, se añadió 1,4-ciclohexildiamina (572 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5~2 horas. El producto sólido amarillo (2,163 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 76,84%.

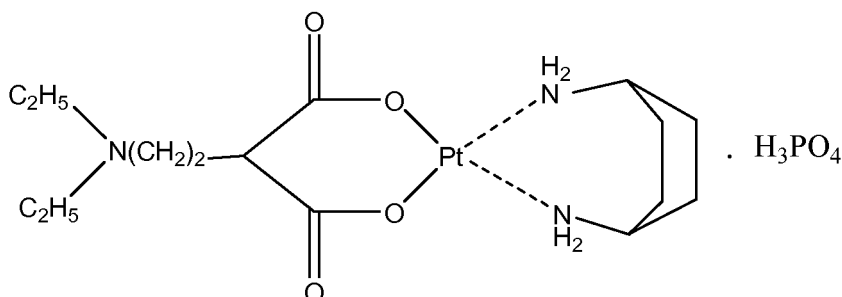
Análisis elemental: C12,74 % (teórico 12,79 %); H2,45 % (teórico 2,49 %); N5,17 % (teórico 4,97 %).

Etapa 5: Sulfato de 1,4-ciclohexanodiamina· de platino (II) dihidrato



5 Agitando Ag_2SO_4 (624 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,4-ciclohexanodiamina·diyodo-platino (II) (1,125 g, 2 mmol) y se añadió otra parte de agua (30 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del compuesto del título.

10 Etapa 6: [2-(2-dietilamina etil)-malonato]-fosfato de [cis-1,4-ciclohexildiamina] de platino (II)



15 La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dietilaminaetil)malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de sulfato de trans1,4-ciclohexanodiamina de-platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

20 RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,78 (m,4H), δ 2,70 (t,2H), 2,05 (m,2H), δ 1,72 (m,2H), δ 1,53-1,78 (m,8H), δ 1,08 (t,6H).

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 145 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C35.51 % (teórico 35,29%); H5.57 % (teórico 5,69%); N8,06 % (teórico 8,24 %).

Ejemplo 28:

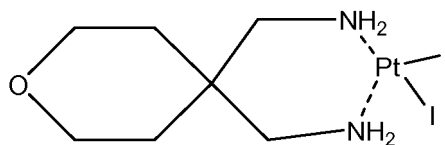
2-(2-dietilamina etil)-malónio fosfato de cis-1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil))-propanodiamina de platino (II);

30

Etapa 1: Igual que la [Realización 1] Etapa 1.

Etapa 2, 3: Igual que la [Realización 5] Etapa 2, 3.

35 Etapa 4: 1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil))-propil diamina·diyodo-platino (II)

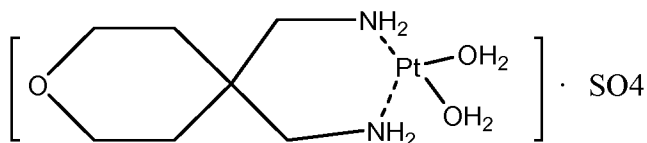


40 Se añadió una solución de KI (6,64 g, 40 mmol) (40 ml) a cloroplatinita de potasio (K_2PtCl_4) (2,071 g, 5 mmol) en agua (50 ml) la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C alejado de la luz y oxígeno durante 0,5–2 horas y, a continuación, se añadió 1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil))-propildiamina (572 mg, 5 mmol) en agua (50 ml); la mezcla de reacción se mantuvo en esta condición durante 0,5–2 horas. El producto sólido amarillo (2,547 g) se obtuvo por filtración por succión y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 3 veces) y éter dietílico (10 ml x 3 veces), el rendimiento fue del 85,91%.

45

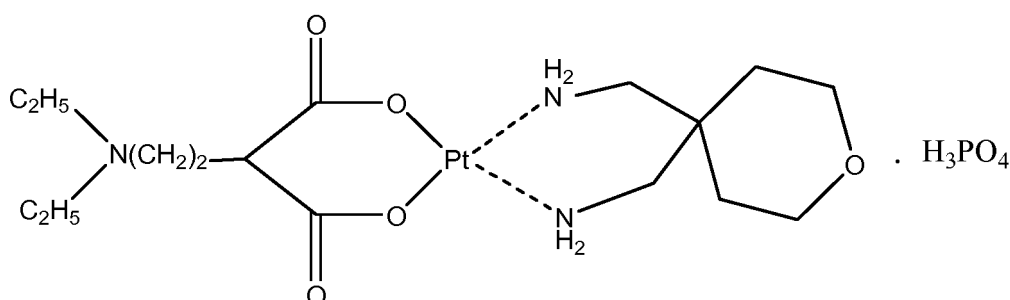
Análisis elemental: C14,35 % (teórico 14,17%); H2,75 % (teórico 2,70%); N4,72% (teórico 4,72 %).

Etapla 5: Sulfato de 1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil))-propildiamina-dihidrato de platino (II)



Agitando Ag_2SO_4 (623 mg, 2 mmol) en agua (30 ml) se añadió 1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil))-propil diamina-diiodo-platino (II) (1,125 g, 2 mmol) y se añadió otra parte del agua (30 ml) a la mezcla de reacción; la mezcla se agitó y se calentó a 40–60 °C durante 4–8 horas. Después de eliminar el depósito de AgI por succión, el filtrado era la solución acuosa del compuesto del título.

Etapla 6: [2-(2-dietilaminaetil)-malonato]·fosfato de [cis-1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil))-propildiamina] de platino (II)



La solución de la sal disódica de ácido 2-(2-dietilaminaetil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de 1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil)propildiamina de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–60 °C durante 4-8 horas y después se añadió 2,5 g de sílice en la misma; la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (159 mg).
RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,70 (t,4H), δ 3,60 (t,1H), δ 2,78 (m,4H), δ 2,70 (t,2H), δ 2,12 (s,4H), δ 1,89 (m,2H) δ 1,52 (t,4H), δ 1,08 (t,6H).

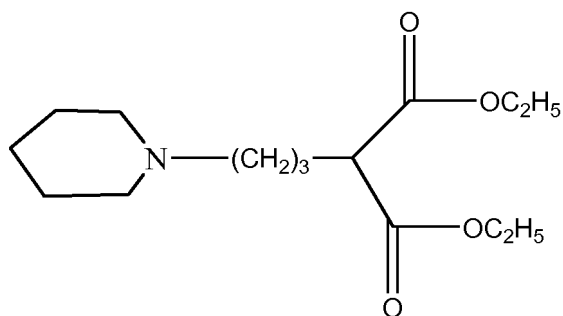
Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 178 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinatoacetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C35,27 % (teórico 35,56%); H5,51 % (teórico 5,74%); N8,04 % (teórico 7,78 %).

Ejemplo 29:

Fosfato de 2-(3-(1-piperidil)-propil)-malónico fosfato de cis-diamino platino (II)

Etapla 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

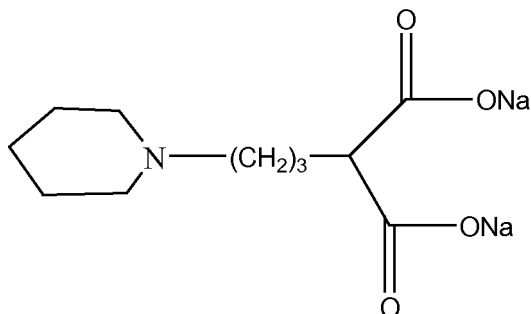
Etapla 2: Malonato de 2-(3-(1-piperidil)-propil)-dietilo



A la mezcla de malonato de 2-bropropil-dietilo (113,7 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,40 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió una solución de piperidina (85,0 g, 1,0 mol) y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se eliminó por filtración la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; el residuo se disolvió con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó

sobre MgSO_4 anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (99,3 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (35,57 g) y el rendimiento fue de 31,2%.

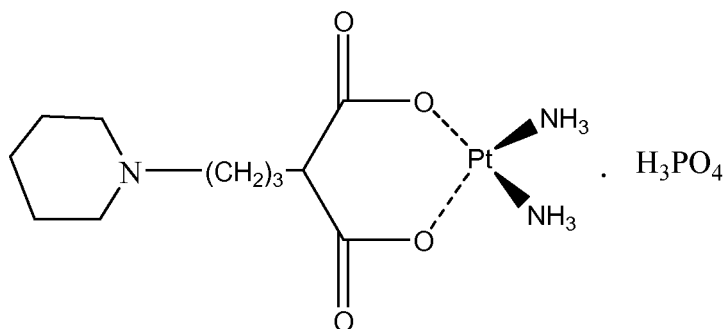
5 Etapa 3 Sal disódica de malonato de 2-(3-(1-piperidil)-propil)-dietilo



10 Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(3-(1-piperidil)-propil)-dietilo (572 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45-60 horas, se obtuvo la sal disódica de malonato de 2-(3-(1-piperidil)-propil)-dietilo.

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapa 4, 5.

15 Etapa 6: Fosfato de [2-(3-(1-piperidil)-propil)-malonato] Fosfato de [cis-diamina] de platino (II);



20 La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-(1-piperidil)-propil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5-7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40-75 °C durante 4-6 horas, la mezcla se concentró a un volumen determinado y el residuo se dejó reposar a temperatura ambiente; el compuesto del título (136 mg) se obtuvo por succión.

25 Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 159 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante base libre. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato, succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C28,24 % (teórico 28,79 %); H4,93 % (teórico 5,05 %); N9,02 % (teórico 9,23 %).

30 RMN ^1H (D_2O) (ppm): δ 3,62 (t,1H), δ 2,83 (m,4H), δ 2,70 (m,2H), δ 1,85(m,2H) δ 1,77 (m,4H), δ 1,52 (m,2H), δ 1,37 (m,2H).

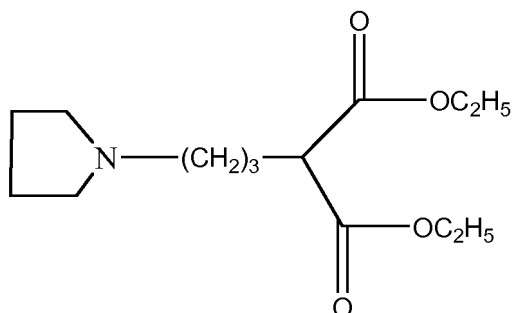
Ejemplo 30:

Fosfato de 2-(3-(1-pirrolidil)-propil)-malónico fosfato de cis-diamino de platino (II)

35

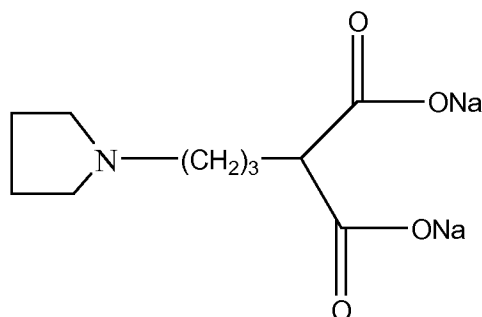
Etapa 1: Igual que la [Realización 3] Etapa 1.

Etapa 2: Malonato de 2-(3-(1-pirrolidil)-propil)-dietilo



- 5 A la mezcla de malonato de 2-bropropil-dietilo (113,6 g, 0,4 mol), K_2CO_3 anhidro (55,73 g, 0,4 mol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió una solución de pirrolidina (71,1 g, 1,0 mol) y la mezcla se calentó a 40–60 °C durante 2-6 horas; se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró al vacío; el residuo se disolvió con 1000 ml de acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturada (250 ml x 3 veces) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro durante la noche; después de la eliminación del disolvente al vacío, se obtuvo un aceite amarillo claro (95,9 g); el aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (31,87 g) y el rendimiento fue de 29,4%).

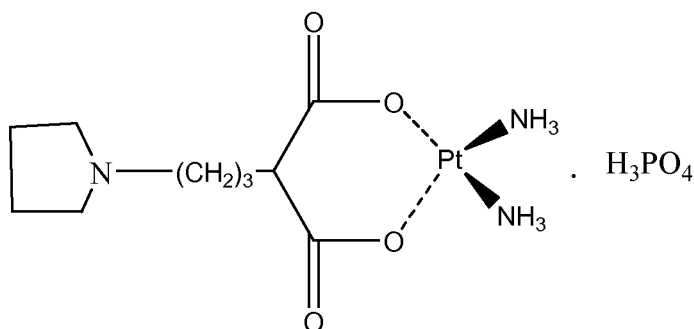
Etapa 3: Sal disódica de malonato de 2-(3-(1-pirrolidil)-propil)-dietilo



- 15 Se añadió una solución 2M de NaOH (2,5 ml) a malonato de 2-(3-(1-pirrolidil)-propil)-dietilo (545 mg, 2 mmol) en matraces de 20 ml; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45–60 horas, se obtuvo la sal disódica de ácido 2-(3-(1-pirrolidil)-propil)-malónico.

Etapa 4, 5: Igual que la [Realización 1] Etapa 4, 5.

Etapa 6: Fosfato de [2-(3-(1-pirrolidil)-propil)-malonato] Fosfato de [cis-diamina] de platino (II);



- 25 La solución de la sal disódica de ácido 2-(3-(1-pirrolidil)-propil)-malónico (2 mmol) se reguló a un pH de 5–7 con H_3PO_4 (1M) y, a continuación, se vertió sulfato de sulfato de cis-diamina de platino (II) dihidrato acuoso en la mezcla de reacción; la mezcla se calentó en un baño de agua a 40–75 °C durante 4-6 horas, la mezcla se concentró a un volumen determinado y el residuo se dejó reposar a temperatura ambiente; el compuesto del título (123 mg) se obtuvo por succión.

Dicho compuesto es soluble en agua. La solubilidad es 160 mg/ ml. Puede convertirse fácilmente en otros tipos de sales orgánicas o inorgánicas mediante ionización. Puede ser, aunque sin limitación, sulfato, mesilato, tartrato,

succinato, acetato, citrato, tosilato, fumarato, etc. Análisis elemental de la base libre: C26.73 % (teórico 26,98%); H4.96 % (teórico 4,76%); N9,38 % (teórico 9,52 %).

RMN ¹H (D₂O) (ppm): δ 3,61 (t,1H), δ 2,85 (m,4H), δ 2,71 (m,2H), δ 1,85 (m,2H), δ 1,79 (m,4H), δ 1,51 (m,2H).

5 Ensayo 1: Efecto tóxico del complejo de platino sobre ratones normales

Se adquirieron ratones Kunming de 4~6 semanas de edad y un peso de 18~22 g, 50 % machos y 50 % hembras. El compuesto de platino de la realización se disolvió con una solución al 5 % de glucosa. Se realizó una sola administración intravenosa (control: carboplatino y cisplatino) con dosis diferentes. Se observaron la mortalidad y la toxicidad después de la administración. La observación sumó un total de 14 días, Se calculó la DL₅₀ con el método de Bliss de acuerdo con la mortalidad. Los resultados se muestran en la tabla 1:

Tabla 1: Los resultados de la inyecciones intravenosa de cisplatino, carboplatino y los compuestos de platino de la realización a una DL₅₀ de rata

Compuesto control y de la realización	Valor de DL ₅₀ (mmol/kg)	Compuesto de la realización	Valor de DL ₅₀ (mmol/kg)
cisplatino	0,044	Compuesto 15	0,469
Carboplatino	0,336	Compuesto 16	0,524
Compuesto 1	0,722	Compuesto 17	0,616
Compuesto 2	0,791	Compuesto 18	0,784
Compuesto 3	0,824	Compuesto 19	0,802
Compuesto 4	0,802	Compuesto 20	0,753
Compuesto 5	0,853	Compuesto 21	0,716
Compuesto 6	0,749	Compuesto 22	0,882
Compuesto 7	0,791	Compuesto 23	0,702
Compuesto 8	0,806	Compuesto 24	0,509
Compuesto 9	0,724	Compuesto 25	0,520
Compuesto 10	0,593	Compuesto 26	0,758
Compuesto 11	0,509	Compuesto 27	0,729
Compuesto 12	0,609	Compuesto 28	0,767
Compuesto 13	0,908	Compuesto 29	0,784
Compuesto 14	0,902	Compuesto 30	0,802
Conclusión: La toxicidad aguda de los compuestos a la misma concentración molar en la realización es mucho menor que las de cisplatino y carboplatino.			

15 Ensayo 2: Efectos de la citotoxicidad de los compuestos que contienen platino de la realización sobre las células tumorales

Se observó la acción tóxica de los compuestos que contienen platino de la realización sobre las células tumorales mediante el procedimiento colorimétrico MTT. Se preparó una suspensión celular individual de varios tipos de células tumorales en fase de crecimiento exponencial, se inoculó en placas de 96 pocillos a una densidad de 4×10^4 /pocillo, se cultivaron durante 24 horas para permitir que se adhirieran a la pared con medio de cultivo 1640 con 10 % de suero bovino fetal (medio completo) a 37 °C; el volumen de cultivo final fue de 100 µl. Se observó la morfología celular después de cultivar durante 24 horas. Para la dosificación de los compuestos de platino, dado que los valores de CI₅₀ de las células son diferentes, se determinan las concentraciones siguientes mediante un preensayo: se realizó un ajuste adecuado en 200, 60, 20, 6, 2, 0,6 µg/ ml de cisplatino, 200, 60, 20, 6, 2, 0,6 µg/ ml de carboplatino y los compuestos que contienen platino de la realización según la sensibilidad a cada célula. Los resultados se muestran en las Tablas 2-7 que se exponen a continuación:

Tabla 2. La citotoxicidad (CI_{50}) de diferentes compuestos de platino de ensayo a diferentes líneas celulares
La CI_{50} (n =6) de los fármacos quimioterapéuticos a diferentes líneas celulares

Líneas celulares	CI_{50} (mM)				
	carboplatino	cisplatino	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
Cáncer de mama MCF-7 0,103	0,103	0,012	0,057	0,11	0,202
Cáncer de mama MCF-7 cepa resistente a cisplatino	0,255	0,015	0,168	0,245	0,023
Cáncer de pulmón A549 0,232	0,232	0,016	0,087	0,132	0,152
Cáncer de pulmón H292 0,055	0,055	0,0053	0,103	0,021	0,0098

Tabla 3. La citotoxicidad (CI_{50}) de diferentes compuestos de platino de ensayo a diferentes líneas celulares
La CI_{50} (n =6) de los fármacos quimioterapéuticos a diferentes líneas celulares

Líneas celulares	CI_{50} (mM)						
	carboplatino	cisplatino	Compuesto 4	Compuesto 5	Compuesto 6	Compuesto 7	Compuesto 8
cáncer de pulmón de células epiteliales BEAS-2B	0,037	0,0033	0,042	0,13	0,161	0,075	0,049
cáncer de pulmón de Lewis	0,038	0,045	0,068	0,041	0,224	0,128	0,057
cáncer de colon SW480	0,087	0,015	0,387	0,032	0,652	0,051	0,020
cáncer de pulmón H292	0,055	0,0053	0,196	0,041	0,036	0,124	0,201

5 Tabla 4. La citotoxicidad (CI_{50}) de diferentes compuestos de platino de ensayo a diferentes líneas celulares
La CI_{50} (n =6) de los fármacos quimioterapéuticos a diferentes líneas celulares

Líneas celulares	CI_{50} (mM)						
	carboplatino	cisplatino	Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11	Compuesto 12	Compuesto 13
cáncer de pulmón de células epiteliales BEAS-2B	0,037	0,0033	0,057	0,22	0,168	0,015	0,145
cáncer de pulmón de Lewis	0,038	0,045	0,069	0,143	0,213	0,057	0,036
cáncer de colon SW480	0,087	0,015	0,071	0,094	0,057	0,203	0,080
cáncer de pulmón H292	0,055	0,0053	0,063	0,054	0,006	0,241	0,316

Tabla 5. La citotoxicidad (CI_{50}) de diferentes compuestos de platino de ensayo a diferentes líneas celulares
La CI_{50} (n =6) de los fármacos quimioterapéuticos a diferentes líneas celulares

Líneas celulares	CI_{50} (mM)						
	carboplatino	cisplatino	Compuesto 14	Compuesto 15	Compuesto 16	Compuesto 17	Compuesto 18
Células testiculares ST	0,195	0,00899	0,251	0,012	0,016	0,302	0,147
Cáncer gástrico MGC803	0,625	0,0025	0,213	0,149	0,216	0,556	0,367
cáncer de colon SW480	0,087	0,015	0,078	0,092	0,077	0,205	0,281
cáncer de pulmón H292	0,055	0,0053	0,161	0,651	0,402	0,249	0,224

Tabla 6. La citotoxicidad (CI_{50}) de diferentes compuestos de platino de ensayo a diferentes líneas celulares

La CI_{50} (n =6) de los fármacos quimioterapéuticos a diferentes líneas celulares

	CI_{50} (mM)						
Líneas celulares	carboplatino	cisplatino	Compuesto 19	Compuesto 20	Compuesto 21	Compuesto 22	Compuesto 23
Células testiculares ST	0,195	0,00899	0,251	0,012	0,016	0,302	0,147
Cáncer gástrico MGC803	0,625	0,0025	0,213	0,149	0,216	0,556	0,367
Cáncer de esófago ECA109	0,052	0,073	0,088	0,193	0,174	0,215	0,212
cáncer de pulmón H292	0,055	0,0053	0,062	0,351	0,205	0,102	0,084

Tabla 7. La citotoxicidad (Cl_{50}) de diferentes compuestos de platino de ensayo a diferentes líneas celulares
 La Cl_{50} (n =6) de los fármacos quimioterapéuticos a diferentes líneas celulares

Líneas celulares	Cl_{50} (mM)									
	carboplatino	Compuesto 24	Compuesto 25	Compuesto 26	Compuesto 27	Compuesto 28	Compuesto 29	Compuesto 30		
Células testiculares ST	0,195	0,153	0,114	0,312	0,360	0,138	0,127	0,114		
Cáncer gástrico MGC803	0,625	0,217	0,341	0,234	0,453	0,162	0,201	0,313		
Cáncer de esófago ECA10 9	0,052	0,125	0,196	0,163	0,350	0,256	0,263	0,147		
cáncer de pulmón H292	0,055	0,065	0,053	0,136	0,158	0,099	0,074	0,076		

A partir de las tablas 2-7 se muestra que los compuestos 1-30 de la realización tienen efectos citotóxicos equivalentes o más fuertes *in vitro* que el carboplatino.

Ensayo 3: Investigación de la actividad antitumoral *in vivo* de los compuestos que contienen platino

(1) En ratones atímicos macho de 17–20 g de 4–6 semanas de edad se inoculó en la axila de la pata delantera 0,2 ml de la línea celular de cáncer de colon SW480 en suspensión de células individuales, la concentración de la inoculación fue 1×10^7 / ml, se agruparon aleatoriamente 24 horas después de la inoculación, a 10 ratones por grupo; a cada grupo se administraron por vía intravenosa 4 mg/kg (grupo de control positivo), solución salina normal isométrica (grupocontrol negativo) y el grupo del compuesto 1-8 de la realización, respectivamente, se administró de forma continua, el fármaco se administró en días alternos, un total de 4 veces y todas las inyecciones por vía intraperitoneal; tras 10 días, se extrajo el tumor subcutáneo para pesar y se calculó la tasa de inhibición tumoral (véase la Tabla 8). La fórmula del cálculo de la tasa de inhibición tumoral es:

$$\text{tasa de inhibición tumoral en \%} = \frac{\text{peso promedio del tumor del grupo control} - \text{peso promedio del tumor del grupo}}{\text{peso promedio del tumor del grupo control}} \times 100$$

Tabla 8. Resultados de la investigación sobre la actividad contra la línea SW480 de cáncer de colon de los compuestos diana

compuestos	tamaño del animal (fijado)	dosis (mg/kg)	tasa de inhibición tumoral en (%) (x±SD)
carboplatino	10	4	20,5±3,27
Compuesto 1	10	4	33,8±11,58*
Compuesto 2	10	4	30,2±10,33*
Compuesto 3	10	4	24,7±9,56
Compuesto 4	10	4	25,3±10,34
Compuesto 5	10	4	21,9±7,52
Compuesto 6	10	4	24,9±9,01
Compuesto 7	10	4	28,5±7,65*
Compuesto 8	10	4	29,7±8,81*

* Compárese con el grupo de 4 mg de carboplatino, $p < 0,05$

(2) se inoculó en ratones atímicos macho de 4–6 semanas de edad con un peso de 17–20 g 50 µl de la línea celular SW480 de cáncer de colon en suspensión celular individual a una concentración de inoculación de 1×10^7 / ml por vía subcutánea en la pata delantera izquierda, se agruparon aleatoriamente 5 días después, a 10 ratones por grupo; a cada grupo se administraron por vía intravenosa 3,5 mg/kg de cisplatino (grupo de control positivo), solución salina normal isométrica (grupo de control negativo), 3, 5, 10, 15 mg/kg del grupo del compuesto de la realización 1 y 3, 5, 10, 15 mg/kg del grupo de compuesto de la realización 8, respectivamente, se administró de forma continua durante 3 días y toda la inyección por vía intraperitoneal; se extrajo el tumor subcutáneo para pesar 24 horas después de la retirada del fármaco y se calculó la tasa de inhibición tumoral (véase la Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de la investigación sobre la actividad contra la línea SW480 de cáncer de colon de los compuestos diana

compuestos	tamaño del animal (fijado)	dosis (mg/kg)	tasa de inhibición tumoral en (%) (x±SD)
cisplatino	10	3	62,9±9,01
cisplatino	10	5	71,1±10,76
Compuesto 1	10	3	43,9±10,51 ▲
Compuesto 1	10	5	46,8±8,89 ▲
Compuesto 1	10	10	79,9±9,30*
Compuesto 1	10	15	86,8±11,21*
Compuesto 8	10	3	40,4±5,02 ▲
Compuesto 8	10	5	73,6±9,18 ▲
Compuesto 8	10	10	74,4±12,25
Compuesto 8	10	15	82,8±10,07*

* Compárese con el grupo de 5 mg de cisplatino, $p < 0,05$

▲ Compárese con el grupo de 3 mg de cisplatino, la acción es débil.

(3) se inoculó en ratones atímicos macho de 4–6 semanas de edad con un peso de 17–20 g, 0,2 ml de la línea celular H292 de cáncer de pulmón en suspensión celular individual a una concentración de inoculación de 1×10^8 / ml por vía subcutánea en la parte trasera cerca de la axila, se agruparon aleatoriamente tras 2 semanas, a 10 ratones por grupo; a cada grupo se administraron por vía intravenosa 15 mg/kg de carboplatino (grupo de control positivo), solución salina normal isométrica (grupo de control negativo) y el grupo del compuesto 9-16 de la realización a 15 mg/kg, respectivamente; se administró cada 2 días, un total de 4 veces y todas las inyecciones por vía intraperitoneal; el ensayo finaliza 30 días después de la inoculación; se extrajo el tumor subcutáneo para pesar y se calculó la tasa de inhibición tumoral (véase la Tabla 10).

10 Tabla 10. Resultados de la investigación sobre la actividad contra la línea H292 de cáncer de pulmón de los compuestos diana

compuestos	tamaño del animal (fijado)	dosis (mg/kg)	tasa de inhibición tumoral (%)
carboplatino	10	15	55,2±12,89
Compuesto 9	10	15	79,2±14,99**
Compuesto 10	10	15	55,3±11,21
Compuesto 11	10	15	35,9±7,13 ▲
Compuesto 12	10	15	76,3±20,67*
Compuesto 13	10	15	56,1±9,81
Compuesto 14	10	15	39,8±8,51 ▲
Compuesto 15	10	15	59,0±11,02
Compuesto 16	10	15	35,2±6,43 ▲

* Compárese con el grupo de 15 mg de carboplatino, $p < 0,05$

** Compárese con el grupo de 15 mg de carboplatino, $p < 0,01$

▲ Compárese con el grupo de 15 mg de carboplatino, la acción es débil.

(4) se inoculó en ratones atímicos macho de 4–6 semanas de edad con un peso de 17–20 g, 0,2 ml de la línea celular tumoral MCF-7 de cáncer de mama en suspensión celular individual a una concentración de inoculación de 1×10^6 / ml por vía subcutánea en la parte trasera cerca de la axila, se agruparon aleatoriamente tras 2 semanas, a 10 ratones por grupo; a cada grupo se administraron por vía intravenosa 15 mg/kg de carboplatino (grupo de control positivo), solución salina normal isométrica (grupo de control negativo) y el grupo del compuesto 17-24 de la realización a 15 mg/kg, respectivamente; se administró cada 2 días, un total de 4 veces y todas las inyecciones por vía intraperitoneal; el ensayo finaliza 30 días después de la inoculación; se extrajo el tumor subcutáneo para pesar y se calculó la tasa de inhibición tumoral (véase la Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de la investigación sobre la actividad contra la línea MCF-7 de cáncer de mama de los compuestos diana

compuestos	tamaño del animal (fijado)	dosis (mg/kg)	tasa de inhibición tumoral (%)
carboplatino	10	15	40,1±10,34
Compuesto 17	10	15	39,8±12,12
Compuesto 18	10	15	45,0±9,87
Compuesto 19	10	15	52,6±10,5*
Compuesto 20	10	15	54,52±10,25*
Compuesto 21	10	15	40,3±9,65
Compuesto 22	10	15	40,9±8,97
Compuesto 23	10	15	44,1±15,12
Compuesto 24	10	15	44,8±11,31

* Compárese con el grupo de 15 mg de carboplatino, $p < 0,05$

(5) se inoculó en ratones atímicos macho de 4–6 semanas de edad con un peso de 17–20 g, 0,2 ml de la línea celular de cáncer de Lewis en suspensión celular individual a una concentración de inoculación de 1×10^7 / ml por vía subcutánea en la parte trasera cerca de la axila, se agruparon aleatoriamente tras 2 semanas, a 10 ratones por grupo; a cada grupo se administraron por vía intravenosa 15 mg/kg de carboplatino (grupo de control positivo), solución salina normal isométrica (grupo de control negativo), 15 mg/kg de los compuestos 25-37 de la realización, respectivamente; se administró cada 2 días, un total de 4 veces y todas las inyecciones por vía intraperitoneal; el ensayo finaliza 30 días después de la inoculación; se extrajo el tumor subcutáneo para pesar y se calculó la tasa de inhibición tumoral (véase la Tabla 12).

Tabla 12. Los resultados de la investigación sobre la actividad de Lewis contra cáncer de pulmón del compuesto diana

compuestos	tamaño del animal (fijado)	dosis (mg/kg)	tasa de inhibición tumoral (%)
carboplatino	10	15	70,2±10,09
Compuesto 25	10	15	80,1±9,65*
Compuesto 26	10	15	72,4±16,78
Compuesto 27	10	15	71,3±10,54
Compuesto 28	10	15	73,3±17,92

* Compárese con el grupo de 15 mg de carboplatino, $p < 0,05$

Ejemplo de Preparación 1: Preparación de la inyección

5

Prescripción 1

fosfato del compuesto del ejemplo 5	10 g
glucosa	50 g
Añadir agua para inyectables a	1000 ml
para producir en 1000	

10 Proceso: Se disolvieron 10 g de fosfato y 50 g de glucosa del compuesto de la realización 5 en 1000 ml de agua para inyectables a la temperatura normal en recipientes de vidrio de 2000 ml, tras la filtración con una membrana microporosa de 0,22 μm , la filtración se cargó en ampollas de 1 ml para obtener el producto a una especificación de 10 mg/ml.

Prescripción 2

15

mesilato del compuesto del ejemplo 8	10 g
glucosa	50 g
Añadir agua para inyectables a	1000 ml
para producir en 1000	

20 Proceso: Se disolvieron 10 g de mesilato y 50 g de glucosa del compuesto de la realización 8 en 1000 ml de agua para inyectables a la temperatura normal en recipientes de vidrio de 1000 ml, tras la filtración con una membrana microporosa de 0,22 μm , la filtración se cargó en un frasco con 2 ml de penicilina para obtener el producto a una especificación de 10 mg/frasco.

Ejemplo de Preparación 2: Preparación de polvo refrigerado para inyectar

Prescripción 1

25

mesilato del compuesto del ejemplo 8	10 g
Manitol	50 g
Añadir agua para inyectables a	1000 ml
para producir en 1000	

30 Proceso: Se disolvieron 10 g de compuesto y 50 g de glucosa de la realización 8 en 1000 ml de agua para inyectables a la temperatura normal en recipientes de vidrio de 1000 ml, tras la filtración con una membrana microporosa de 0,22 μm , la filtración se cargó en frascos de 2 ml de penicilina, solución de μml en cada frasco y, después, se refrigeró para obtener el producto a la especificación de 10 mg/frasco.

Prescripción 2

fosfato del compuesto del ejemplo 15	20 g
--------------------------------------	------

Manitol	50 g
Añadir agua para inyectables a	1000 ml
para producir en 1000	

- 5 Proceso: Se disolvieron 20 g de fosfato y 50 g de manitol del compuesto de la realización 15 en 1000 ml de agua para inyectables a la temperatura normal en recipientes de vidrio de 1000 ml, tras la filtración con una membrana microporosa de 0,22 μm , la filtración se cargó en frascos de 2 ml de penicilina, 1 ml de la solución en cada frasco y, después, se refrigeró para obtener el producto a la especificación de 20 mg/frasco.

Prescripción 3

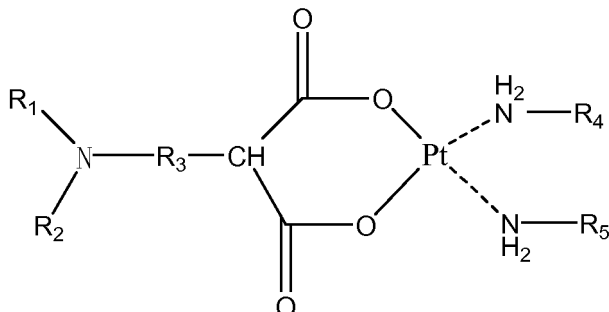
tosilato del compuesto del ejemplo 20	50 g
Añadir agua para inyectables a	1000 ml
para producir en 1000	

- 10 Proceso: Se disolvieron 50 g de tosilato del compuesto de la realización 20 en 1000 ml de agua para inyectables a la temperatura normal en recipientes de vidrio de 1000 ml, tras la filtración con una membrana microporosa de 0,22 μm , la filtración se cargó en frascos de 2 ml de penicilina, 1 ml de la solución en cada frasco y, después, se refrigeró para obtener el producto a la especificación de 50 mg/frasco.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula A, o una sal, un solvato, un racemato, un no enantiómero o un isómero geométrico farmacéuticamente aceptables del mismo

5



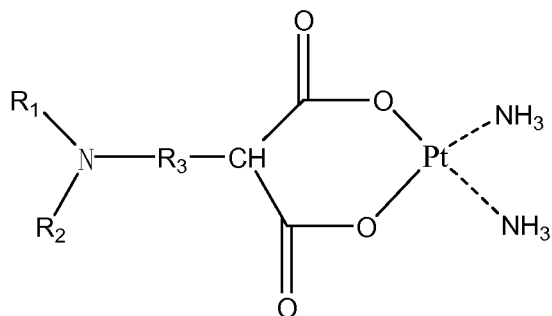
(A)

en la que:

- 10 R_1 y R_2 ,
son iguales o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno; alquilo; anillos de hidrocarburo saturados
opcionalmente sustituidos que contienen de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono;
alcoxialquilo; alquilaminoalquilo; heterociclo; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a
15 4 enlaces etilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono; y un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena
ramificada con de 1 a 4 enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono;
en donde hidrocarbilo; alcoxialquilo; alquilaminoalquilo y heterociclo están no sustituidos u opcionalmente
sustituidos, preferentemente sustituidos con halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxialquilo, anillo de
hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7
átomos de carbono, y heterociclo;
- 20 a condición de que R_1 o R_2 no contengan ningún enlace insaturado, o si R_1 y/o R_2 contienen un enlace
insaturado, el átomo del enlace insaturado no se puede conectar directamente al átomo de nitrógeno;
- R_3
se selecciona entre alquilo, un anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contienen de 1 a 3
anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono;
- 25 R_4 y R_5 ,
son iguales o diferentes, seleccionados de: hidrógeno; hidroxilo; alquilo; anillos de hidrocarburo saturados
opcionalmente sustituidos que contienen de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono;
alcoxi; alcoxialquilo; heterociclo; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces
etilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada
30 con de 1 a 4 enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono;
en donde alquilo, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces etilénicos que
contienen de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4
enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente
sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxialquilo,
35 alquilaminoalquilo y heterociclo están no sustituidos u opcionalmente sustituidos, preferentemente sustituidos con
halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, alcoxialquilo, un anillo de
hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7
átomos de carbono y heterociclo;
- R_4 y R_5
40 forman un anillo cerrado a través de los átomos conectados de R_4 y R_5 ; dicho anillo puede ser un anillo
cuaternario, pentabásico, hexahídrico, heptabásico u octatómico; dicho anillo está opcionalmente condensado
con otros anillos y opcionalmente sustituido, preferentemente sustituidos con halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo
de cadena lineal o de cadena ramificada, alcoxialquilo, un anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente
sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono y heterociclo.

45

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es como se muestra en la fórmula B,



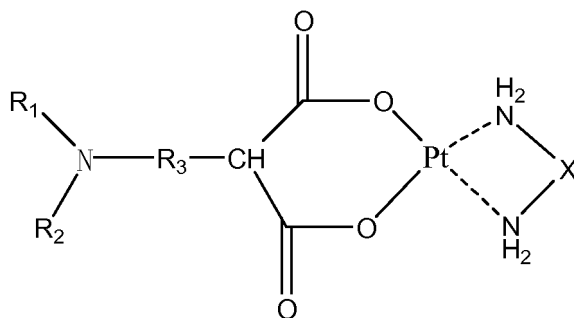
(B)

5 en la que:

R₁, R₂ y R₃ son como se ha descrito en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo o propilo; R₃ es etilo o propilo; R₄ y R₅ son hidrógeno.

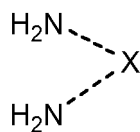
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es como se muestra en la fórmula C,



(C)

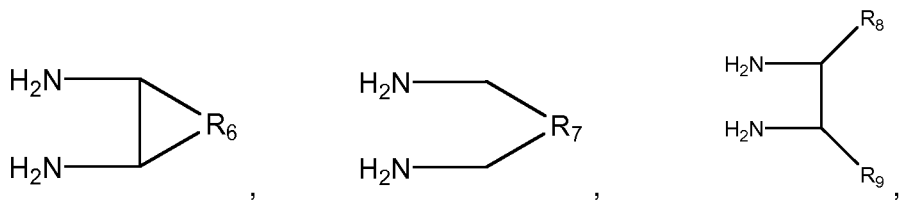
15

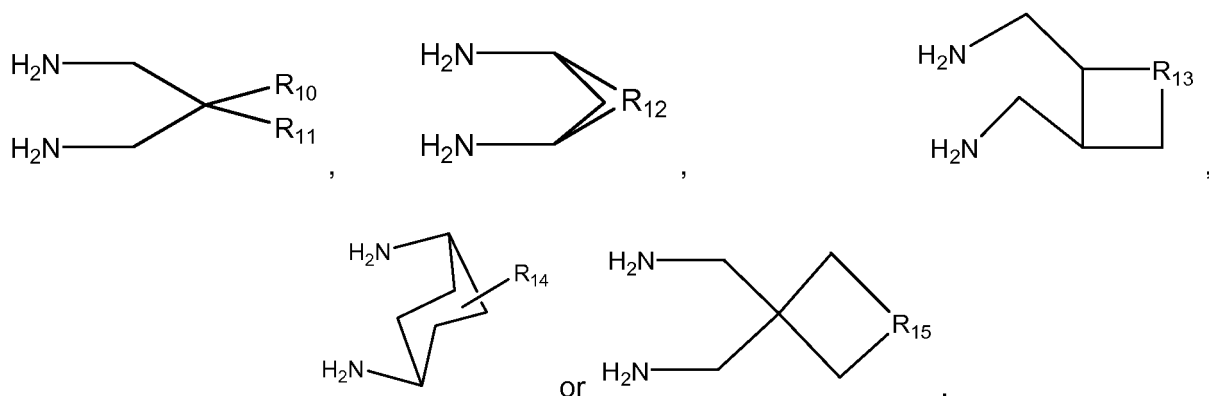
en la que,



20

es:

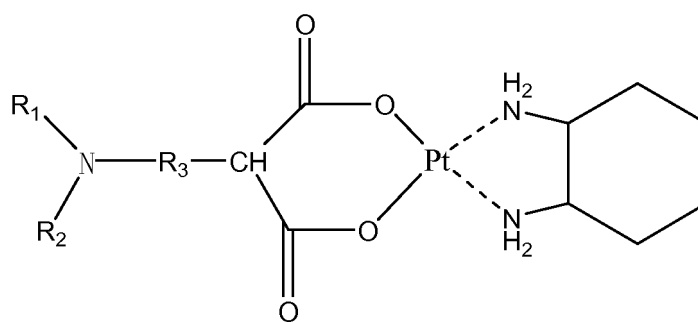




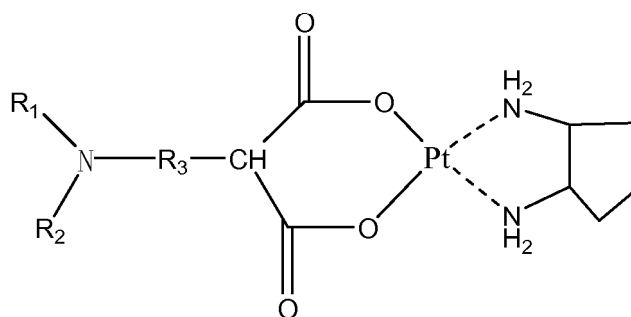
que pueden estar opcionalmente sustituidos;

- 5 R_1 y R_2 ,
son iguales o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno; alquilo; anillo de hidrocarburo saturado opcionalmente
sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxialquilo;
alquilaminoalquilo; heterociclo; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 4 enlaces
10 etilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono; un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada
con de 1 a 4 enlaces acetilénicos que contienen de 2 a 20 átomos de carbono;
en donde alquilo; alcoxialquilo; alquilaminoalquilo y heterociclo pueden estar no sustituidos u opcionalmente
sustituidos, preferentemente sustituidos con halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxialquilo, un anillo de
hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 anillos y cada anillo contiene de 3 a 7
15 átomos de carbono y heterociclo;
a condición de que R_1 o R_2 no contengan ningún enlace insaturado, o si R_1 y/o R_2 contienen un enlace
insaturado, el átomo del enlace insaturado no puede estar conectado directamente al átomo de nitrógeno;
 R_3 se selecciona entre alquilo;
 R_6 se selecciona entre $(CH_2)_n$, en donde $n=1-6$, preferentemente 3-5, de la forma más preferente 4, en donde
algunos $-CH_2-$ pueden estar sustituidos por $-O-$; en donde uno o más hidrógeno(s) de $(CH_2)_n$ están
20 opcionalmente sustituidos con flúor, alquilo, hidroxilo o alcoxi, heterociclo; el compuesto preferente se selecciona
entre $(\pm)$ trans-1,2-ciclohexanodiamina platino (II), trans-1,2-ciclopentametilendiamina platino (II), trans-1,2-
ciclobutanodiamina platino (II) y trans-1,2-ciclopropano diamina platino (II);
 R_7 se selecciona entre $(CH_2)_n$, en donde $n=0-3$, preferentemente $n = 0-2$; en donde algunos $-CH_2-$ pueden estar
sustituidos con $-O-$; en donde uno o más hidrógeno(s) de $(CH_2)_n$ están opcionalmente sustituidos con halógeno,
25 alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi y heterociclo;
 R_8 y R_9 se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, alcoxi y heterociclo; R_8 y R_9
pueden ser iguales o diferentes, preferentemente hidroximetilo;
 R_{10} y R_{11} se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, hidroxialquilo, alquilo, alcoxi y heterociclo; R_{10} y R_{11} pueden
ser iguales o diferentes, preferentemente hidroximetilo;
30 R_{12} se selecciona entre $(CH_2)_n$, en donde $n=2-4$, en donde algunos $-CH_2-$ pueden estar sustituidos con $-O-$; uno o
más hidrógenos de $(CH_2)_n$ están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o heterociclo;
 R_{13} es $-CH_2-$ o $-O-$, preferentemente $-CH_2-$;
 R_{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, heterociclo, hidroxialquilo o hidroxilo; preferentemente R_{14} es
hidrógeno;
35 R_{15} es $(CH_2)_n$, en donde $n=1-3$; $-CH_2-O-$; u $-O-$; en donde uno o más hidrógeno(s) de $(CH_2)_n$ están opcionalmente
sustituidos con alquilo, alcoxi, heterociclo, hidroxilo o hidroxialquilo; preferentemente $-CH_2-O-CH_2-$.

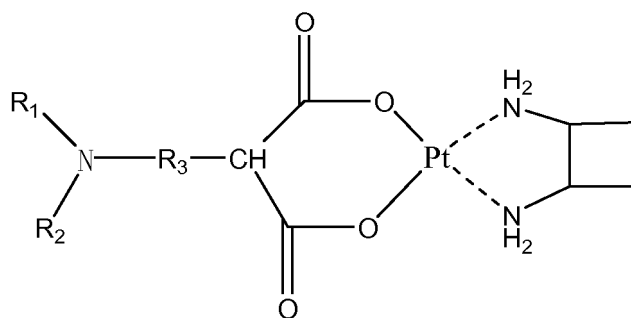
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho compuesto es de la fórmula siguiente:



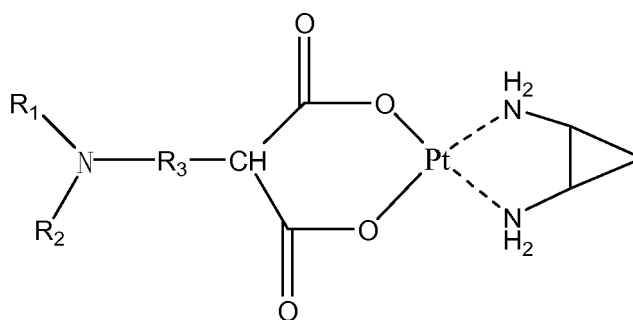
(D1)



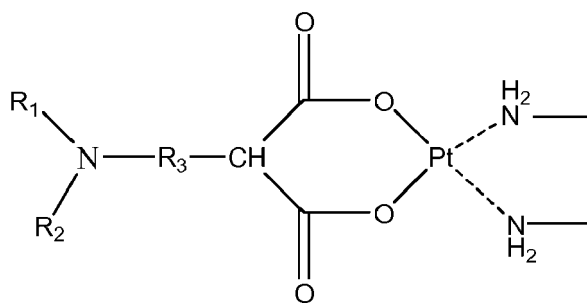
(D2)



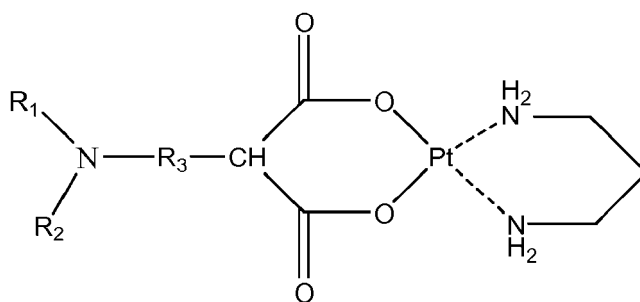
(D3)



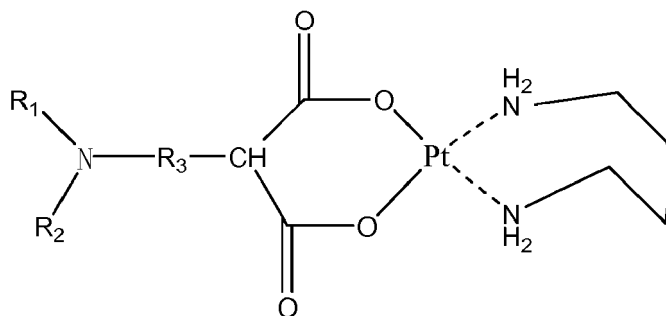
(D4)



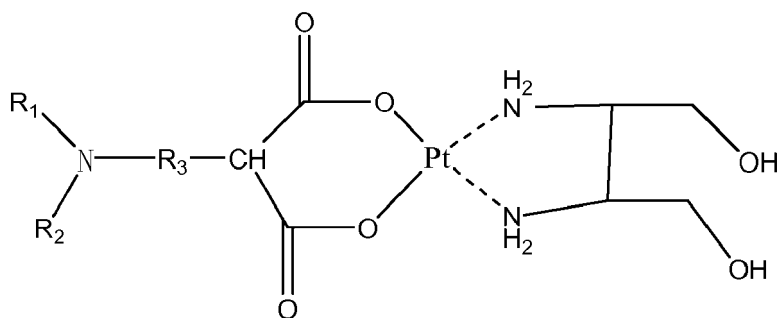
(E1)



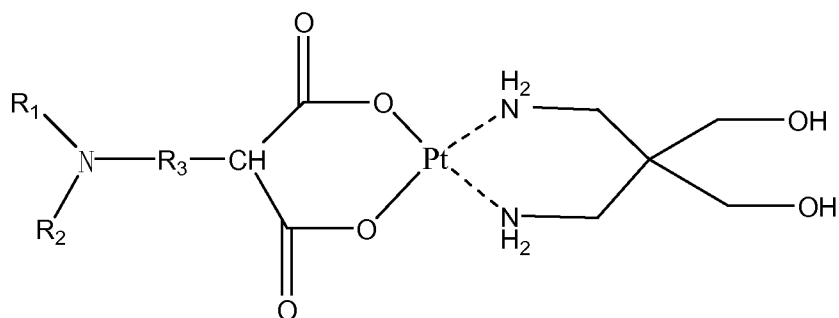
(E2)



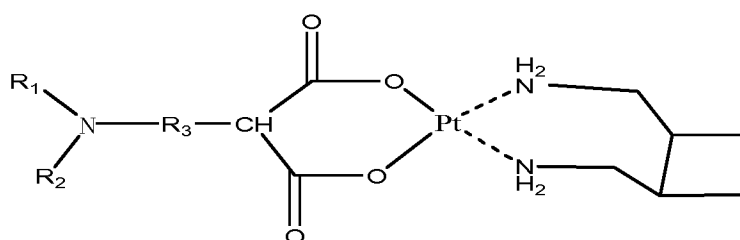
(E3)



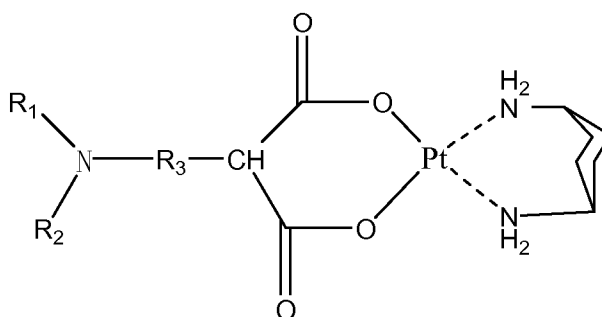
(F)



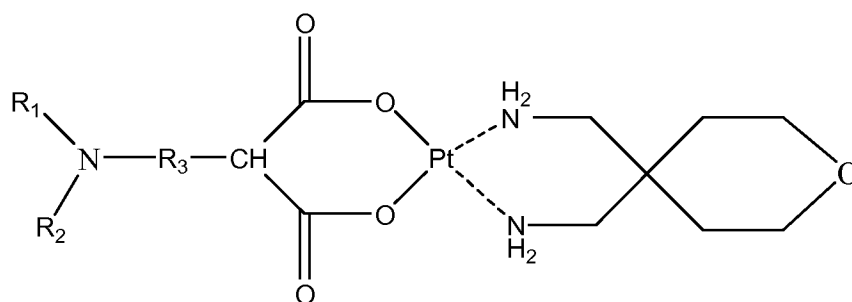
(G)



(H)



(I)



(J)

en las que R_1 y R_2 son como se ha descrito en la reivindicación 4.

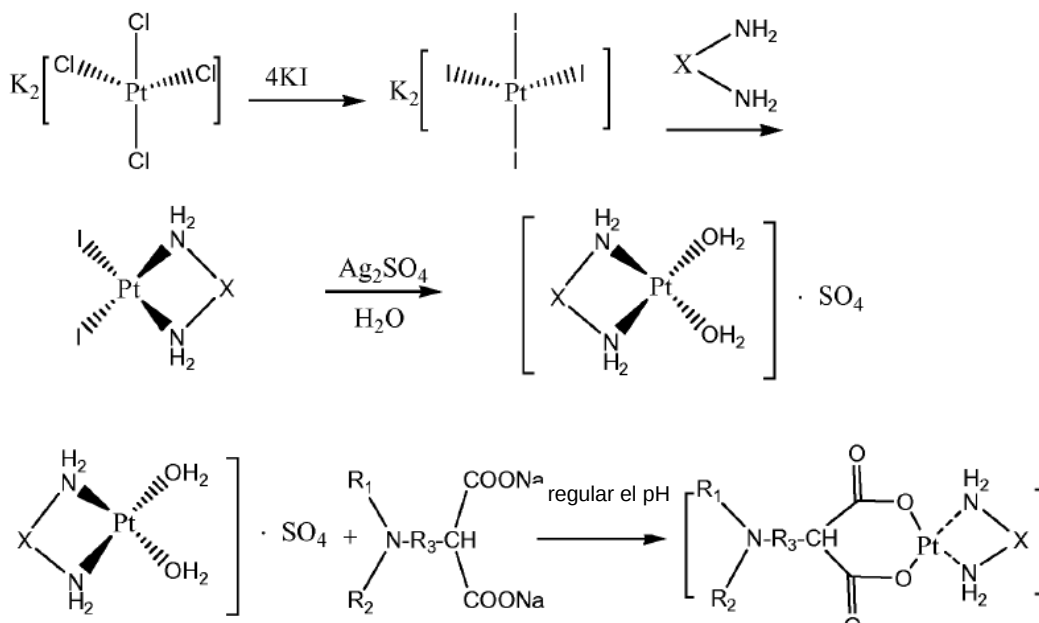
- 5 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, un solvato, un racemato, un no enantiómero o un isómero geométrico farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 compuesto 1: [2-(2-metilaminoetil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 2: [2-(2-dimetilamino etil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
compuesto 3: [2-(3-dimetilamino propil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);

- compuesto 4: [2-(3-amino propil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
 compuesto 5: [2-(2-dietilamino etil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
 compuesto 6: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
 compuesto 7: [2-(2-di-n-propilaminoetil)-malonato]-[cis-diamina] de platino (II);
 5 compuesto 8: [2-(3-di-n-propilaminopropil)-malonato] [cis-diamina] de platino (II);
 compuesto 9: [2-(2-aminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
 compuesto 10: [2-(2-dimetilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
 compuesto 11: [2-(3-dimetilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
 compuesto 12: [2-(2-etilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
 10 compuesto 13: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
 compuesto 14: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
 compuesto 15: [2-(2-di-n-propilaminoetil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
 compuesto 16: [2-(3-di-n-propilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclohexano diamina)] de platino (II);
 15 compuesto 17: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclopentildiamina)] de platino (II);
 compuesto 18: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclobutildiamina)] de platino (II);
 compuesto 19: [2-(3-dietilaminopropil)-malonato] [cis-(1,2-trans-ciclopropildiamina)] de platino (II);
 compuesto 20: [2-(2-dimetilaminoetil)-malonato] [cis-1,2-etildiamina] de platino (II);
 compuesto 21: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] de [cis-1,3-propildiamina] de platino (II);
 compuesto 22: [2-(2-di-n-propilaminoetil)-malonato] de [cis-1,4-butildiamina] de platino (II);
 20 compuesto 23: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] [cis-1,2-(1,2-dihidroximetil)-etildiamina] de platino (II);
 compuesto 24: [2-(2-dimetilaminoetil)-malonato] [cis-1,3-(2,2-hidroximetil)-propildiamina] de platino (II);
 Compuesto 25: [2-(2-dimetilaminoetil)-malonato] [cis-1,4-(trans-2,3-ciclobutil)-butanodiamina] de platino (II);
 compuesto 26: [2-(2-dietilaminoetil)-malónico] [cis-1,4-(trans-2,3-ciclobutil)-butano diamina] de platino (II);
 compuesto 27: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato] cis-1,4-ciclohexano diamina] de platino (II);
 25 compuesto 28: [2-(2-dietilaminoetil)-malonato]-[cis-1,3-(2,2-(4-oxaciclohexil))-propildiamina] de platino (II).

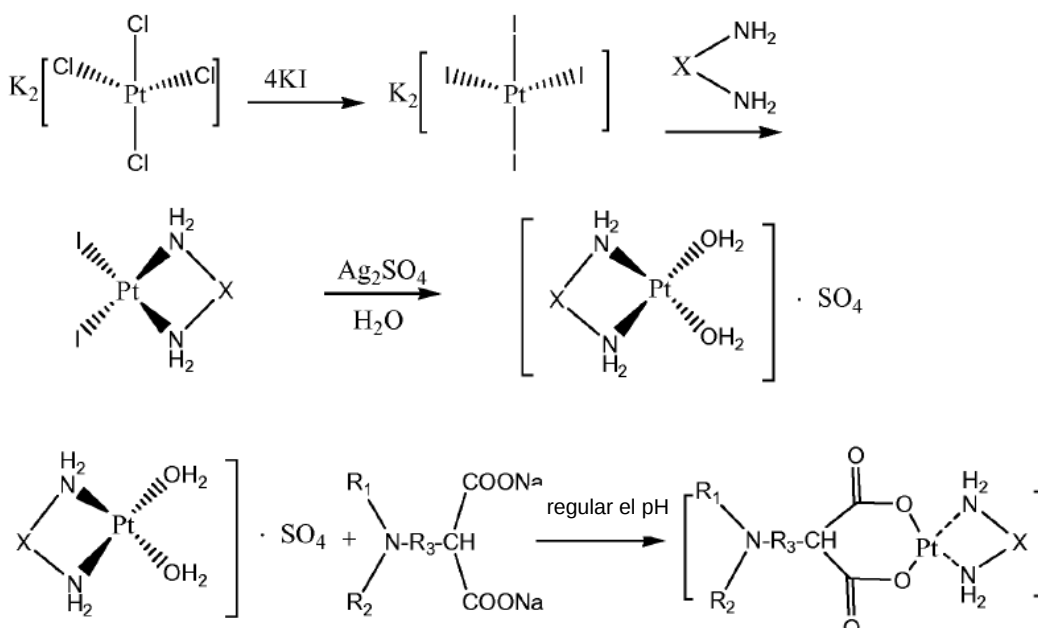
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho compuesto está en forma de sal farmacéuticamente aceptable; la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre nitrato, carbonato, sulfato, fosfato, mesilato, sal trifluorometanosulfónico, tosilato, sulfonato de benceno, acetato, fumarato, tartrato, oxalato, maleato, malato, succinato, lactato, citrato, glutamato o aspartato.

8. Una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde dicha composición está en cualquier forma de dosificación adecuada, preferentemente en forma de inyección; y puede contener o no uno o más de otro u otros fármacos adecuados para el tratamiento del cáncer.

9. Un procedimiento de preparación del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 incluye las siguientes etapas:



o incluye las siguientes etapas



10. El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, su solvato, su racemato, su no enantiómero, su isómero geométrico farmacéuticamente aceptables o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar el fármaco para el tratamiento de enfermedades de proliferación celular, en donde las enfermedades de proliferación celular son, preferentemente, cánceres, y el cáncer es, preferentemente, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de ovario, osteosarcoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cerebroma, cáncer de próstata o melanoma.

11. Un kit que incluye la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 e instrucciones, en donde dicho kit puede comprender uno o más fármacos diferentes para el tratamiento del cáncer.