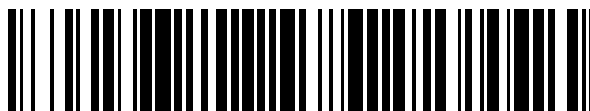


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 115**

51 Int. Cl.:
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07867308 .4**
96 Fecha de presentación: **30.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2114394**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Análogos de platino con ligandos que contienen bis-nitrilo**

30 Prioridad:
14.02.2007 US 901190 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
BIONUMERIK PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
SUITE 1250, 8122 DATAPOINT DRIVE
SAN ANTONIO, TEXAS 78229, US

72 Inventor/es:
CHEN, XINGHAI;
PETLURU, PAVANKUMAR, N.V.;
HUANG, QIULI;
NARKUNAN, KESAVARAM y
HAUSHEER, FREDERICK, H.

74 Agente/Representante:
ZUAZO ARALUZE, Alexander

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

Análogos de platino con ligandos que contienen bis-nitrilo.

5 Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional con n.º de serie 60/901.190 presentada el 14 de febrero de 2007 y titulada: "Platinum analogs with bis-nitrile-containing ligands".

10 Campo de la invención

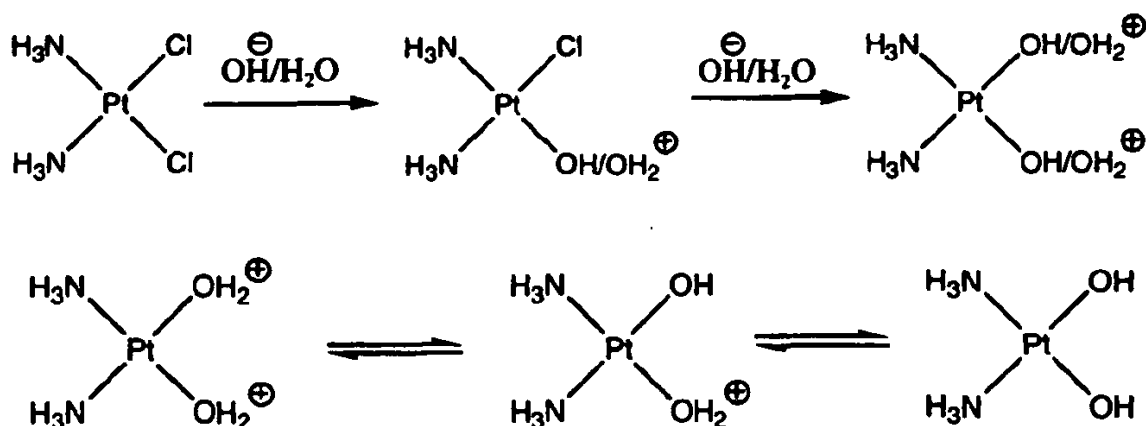
La presente invención se refiere a complejos de platino novedosos que tienen ligandos que contienen bis-nitrilo y derivados de los mismos, así como métodos para la síntesis de estos complejos de platino mencionados anteriormente y derivados de los mismos.

15

Antecedentes de la invención

El fármaco antineoplásico cisplatino (cis-diaminodicloroplatino (II) o "CDDP"), y fármacos basados en platino relacionados incluyendo carboplatino y oxaliplatino, se usan ampliamente en el tratamiento de una variedad de tumores malignos, incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de ovario, pulmón, colon, vejiga, tumores de células germinales y de cabeza y cuello. Se notifica que los análogos de platino actúan, en parte, mediante acuación para formar especies acuosas reactivas (esquema 1), algunas de las cuales pueden predominar de manera intracelular, y posteriormente formar aductos intracatenarios de ADN con bases de purina (predominantemente aductos intracatenarios entre bases de purina adyacentes y menos comúnmente como reticulaciones intercatenarias entre bases de purina) y alterando la función y la estructura del ADN, lo que es citotóxico para células cancerosas.

Esquema 1



30

El cisplatino es relativamente estable en el plasma humano, en el que una alta concentración de cloruro evita la acuación de cisplatino. Una vez que el cisplatino entra en una célula tumoral, en la que existe una concentración de cloruro mucho menor, uno o ambos de los ligandos cloruro de cisplatino se desplazan mediante agua para formar un producto intermedio acuoso reactivo (tal como se ilustró anteriormente), que a su vez puede reaccionar rápidamente con purinas de ADN para formar aductos de ADN de platino-purina estables.

35

Los supuestos mecanismos de acción antitumorales de agentes de tipo cisplatino se logran mediante: (i) atacar el ADN celular y formar aductos intra e intercatenarios; (ii) el N₇ de guanina (G) es el sitio principal de ataque, seguido por el N₇ de adenina (A); y (iii) la mayoría de aductos son del tipo intracatenario siendo el 60-70% aductos intracatenarios 1,2-GG, siendo el ~30% aductos intracatenarios 1,2-AG, y siendo el ~10% aductos intracatenarios 1,3-GG y el ~2% de reticulaciones intercatenarias 1,2-GG.

40

Tal como se mencionó anteriormente, muchos cánceres presentan grados variables de sensibilidad citotóxica a fármacos de platino, tal como se demuestra mediante regresión tumoral tras el tratamiento inicial, pero posteriormente desarrollan niveles crecientes de resistencia a platino que se manifiesta como ausencia de disminución tumoral o mediante progresión del crecimiento tumoral o metástasis durante o tras el tratamiento con el fármaco de platino (es decir, "resistencia adquirida").

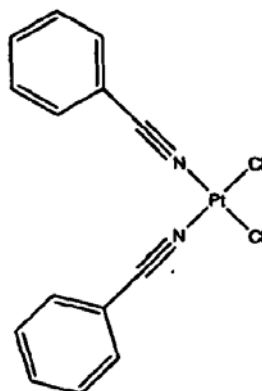
45

Una reacción secundaria no deseada de especies de platino son las reacciones con tioles y disulfuros fisiológicos así como proteínas; se piensa que tales reacciones no son beneficiosas para destruir células tumorales debido a que estas reacciones inactivan las especies de platino conduciendo así a células cancerosas resistentes a platino.

50

Por tanto, el desarrollo de compuestos de platino que no reaccionan tan fácilmente con tioles/disulfuros fisiológicos y proteínas puede ser notablemente más eficaz frente a tumores resistentes a platino que o bien cisplatino o bien los compuestos actualmente utilizados. Se buscan nuevos agentes de platino que puedan destruir de manera eficaz células tumorales pero también que no sean sensibles o sean menos sensibles a mecanismos de resistencia farmacológica mediados por tumor que se observan con otros agentes de platino.

En un intento para resolver este problema, se han desarrollado derivados de platino basados en nitrilo que han mostrado mejor actividad no sólo en las células cancerosas de tipo natural sino también en líneas de células resistentes a cisplatino y oxaliplatino. La fórmula estructural para este análogo se muestra a continuación:



Cis-benzonitrilodichloroplatinum(II)

Este análogo se da a conocer en Bull. Chem. Soc. Jpn., vol. 54 (1981), páginas 181-185 y también en los documentos de patente US 2007/0004697 y US 2007/0004798.

En general, los complejos de platino basados en ligando nitrilo son menos polares y son más hidrófobos (es decir, que repelen el agua) que los fármacos basados en platino actualmente comercializados, y por tanto pueden disolverse en disolventes menos polares incluyendo, pero sin limitarse a, dicloruro de metileno, dimetilacetamida (DMA) y similares. Esta mayor lipofilicidad puede permitir que tales análogos se capten más rápidamente por células cancerosas, mediante difusión/transporte superficial a través de la bicapa lipídica de la membrana celular, que los fármacos actuales, aumentando así la concentración disponible de las especies de platino que pueden participar en los efectos antitumorales citotóxicos sobre el ADN dentro de las células cancerosas.

Adicionalmente, el par de electrones solo en el nitrógeno en el grupo nitrilo se ubica en el orbital híbrido sp, que está más cerca del núcleo del nitrógeno que el orbital híbrido sp³ en el ligando amina en cisplatino. Por tanto, en los análogos de platino basados en bis-nitrilo, la atracción del par de electrones solo en nitrógeno con platino es mayor que en el ligando amina y platino en cisplatino. Este efecto da como resultado la disminución del efecto iónico entre platino(II) y el grupo saliente aumentando así el enlace covalente entre platino y el grupo saliente. Como resultado, los grupos salientes son más difíciles de desplazar mediante sustitución, incluyendo acuación, y por tanto pueden observarse velocidades más lentas de acuación en complejos de platino basados en nitrilo en comparación con complejos de platino y amina.

Las velocidades más lentas de acuación son igual de importantes desde puntos de vista farmacológicos, toxicológicos, químicos y mecanístico para evitar la resistencia farmacológica, prediciendo que los complejos de platino que contienen nitrilo descritos a continuación son menos reactivos químicamente que cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Por tanto, estos complejos de platino que contienen nitrilo reaccionan más lentamente con, y por tanto evitan conjugados de platino-azufre y platino-nitrógeno no deseados con, los tioles, disulfuros y proteínas/péptidos presentes *in vivo*; específicamente los tioles, disulfuros y péptidos/aminoácidos fisiológicos que contienen azufre, incluyendo, pero sin limitarse a, glutatión, cisteína, homocisteína, metionina y todos los demás que contienen azufre y que contienen imidazol (por ejemplo, histidina), o di, tri-péptidos y péptidos más grandes de arginina o lisina, que participan en la resistencia farmacológica de platino mediada por tumor.

Por tanto, estos complejos de platino basados en bis-nitrilo novedosos tienen potencial para evitar la resistencia a cisplatino mediada por tumor adquirida y *de novo* y destruir células cancerosas con resistencia natural a fármacos de platino conocidos. También se piensan que los complejos de platino descritos a continuación permiten la reducción controlada de la reactividad química de las especies de platino a un grado tal que cantidades mayores de las especies de platino también se suministran de manera intracelular. Este suministro de platino mejorado que está disponible para la formación de aductos de ADN intracelular se está mediado por la reducción sustancial en la cantidad de reacciones no eficaces y no específicas de estas especies de platino novedosas con proteínas y tioles y disulfuros fisiológicos, lo que puede atenuar los efectos antitumorales de análogos de platino convencionales.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En el presente documento se dan a conocer, análogos basados en platino novedosos con un ligando de nitrilo sustituido: $RC\equiv N$, en el que el grupo funcional $RC\equiv N$ está covalentemente unido al platino. Los análogos también tienen ligandos donadores que pueden formar puentes de hidrógeno con las bases en ADN o ARN. El esquema de reacción para la hidrólisis de los grupos salientes en estos complejos basados en platino novedosos será similar al mostrado anteriormente para cisplatino, en el que los productos intermedios en los sitios del grupo saliente incluyen OH/OH_2^+ ; OH_2^+ y OH .

En los análogos basados en platino de la presente invención, o bien uno o bien ambos de los grupos salientes se hidrolizarán en el entorno intracelular haciendo que la molécula sea lábil y adecuada para la sustitución nucleófila, así como conduciendo a la formación de aducto con la base guanina o adenina de un oligonucleótido de ADN (o posiblemente también de ARN).

Estos análogos de bis-nitrilo-platino también pueden transportarse más fácilmente al interior de células tumorales, debido a su lipofilicidad aumentada. Por tanto, es probable que estos análogos novedosos sean útiles como agentes antineoplásicos, y para modular o interferir con la síntesis o replicación o transcripción de ADN o traducción o función de ARN *in vitro* o *in vivo*, ya que pueden potencialmente formar un complejo de coordinado de platino con un ADN o ARN intacto o naciente e interferir así con la síntesis, transcripción o replicación celular de polinucleótidos de ácido nucleico.

Descripción detallada de la invención

No se pretende que las realizaciones preferidas descritas en el presente documento sean exhaustivas, o limiten la invención a las formas precisas dadas a conocer. Se eligen y se describen para ilustrar mejor los principios de la invención, y su aplicación y uso práctico para permitir mejor que otros expertos en la técnica sigan sus enseñanzas.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo saliente" es un grupo que puede reemplazarse por un nucleófilo u otro grupo funcional y en la presente invención los grupos salientes son grupo cloruro (Cl^-).

Tal como se usa en el presente documento el término "nitrilo" significa un compuesto orgánico que contiene el grupo $-C\equiv N$.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sustituido" modifica los fragmentos (restos) identificados reemplazando cualquiera, algunos o todos los átomos de hidrógeno por un resto (restos) tal como se identifica en la memoria descriptiva. Las sustituciones para átomos de hidrógeno para formar análogos sustituidos incluyen halo, alquilo, nitro, amino (también amino N-sustituido y N,N-disustituido), sulfonilo, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, bencilo, benzoxilo, benzoilo y trifluorometilo.

El término "agente antineoplásico" o "agente quimioterápico" se refiere a un agente que inhibe, previene o detiene el crecimiento o la metástasis de neoplasmas, o destruye células neoplásicas directamente mediante necrosis o mediante apoptosis de neoplasmas.

Tal como se usa en el presente documento, el término " CI_{50} " representa la concentración inhibitoria media de un inhibidor que se requiere para la inhibición al 50% de, por ejemplo, enzimas, células, receptores celulares o microorganismos. Los valores de CI_{50} dependen de las condiciones en las que se miden. La CI_{50} se utiliza comúnmente como una medida de la eficacia del fármaco. Según la FDA, CI_{50} representa la concentración de un fármaco que se requiere para la inhibición al 50% *in vitro*.

Tal como se define en la presente invención, una "cantidad eficaz" o una "cantidad farmacéuticamente eficaz" en referencia a los compuestos o composiciones de la presente invención se refiere a la cantidad suficiente para inducir un resultado biológico, farmacológico o terapéutico deseado en un sujeto con enfermedad neoplásica. Este resultado puede ser la prevención, mitigación, reducción de gravedad, acortamiento del tiempo hasta la resolución o alivio de los signos, síntomas, o ejercer un efecto médicamente beneficioso sobre la fisiopatología o patogénesis subyacente de un efecto secundario, toxicidad, trastorno o estado esperado u observado, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En la presente invención, el resultado incluirá generalmente la prevención, retraso, mitigación, disminución o inversión de toxicidad asociada con agente quimioterápico, y un aumento de la frecuencia, número o tratamientos y/o duración de terapia quimioterápica.

Tal como se usa en el presente documento, "prevenir" significa prevenir el comienzo o el desarrollo de mayor gravedad de un signo o estado adverso en un sujeto, por completo o en parte, o mejorar o controlar tal signo o estado adverso en el sujeto, ya que implican cualquier efecto secundario adverso asociado con agente

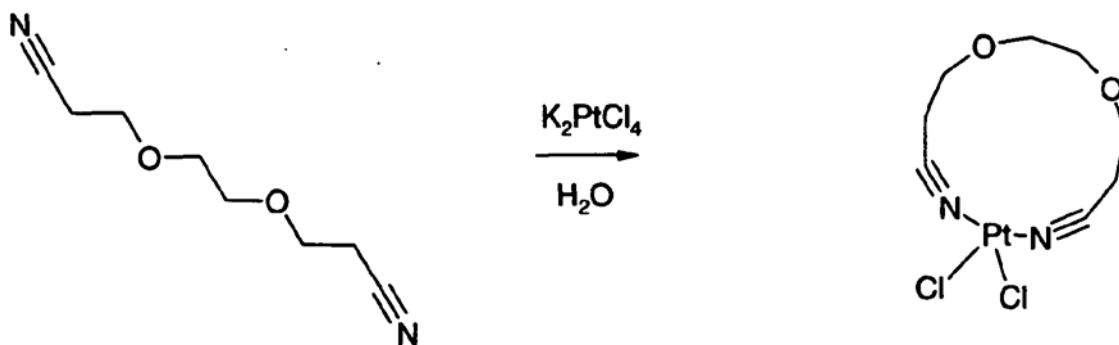
quimioterápico de este tipo.

I. Procedimientos sintéticos para los compuestos bis-nitrilo de la presente invención

- 5 Debe observarse que siguiendo la nomenclatura de la IUPAC, el término "BNPxxxx" se refiere al número BNP interno de BioNumerik Pharmaceuticals, Inc., que sirve para permitir la rápida identificación de los diversos compuestos. Estos números BNP también se utilizan para la identificación en la siguiente tabla 1, más adelante.

Cis-(3-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-propionitrilo)dicloroplatino (II) (BNP 3015)

10

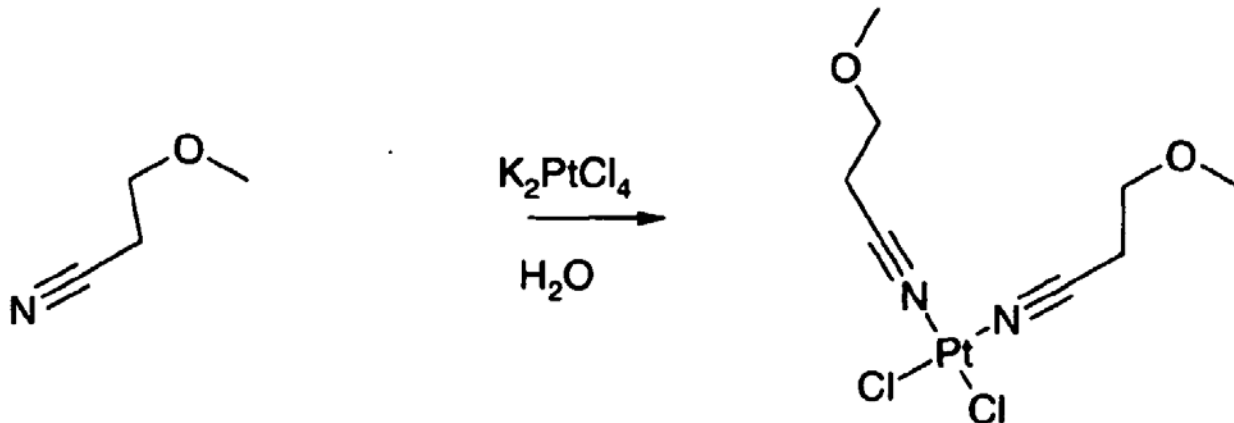


15

A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (500 mg, 1,2 mmol) en agua desionizada (5 ml), se le añadió 3-[2-(2-cianoetoxi)-etoxi]-propionitrilo (203 mg, 1,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y éter, y finalmente se secaron a vacío produciendo el producto diseñado. ^1H -RMN (DMF- d_7 , 300 MHz): δ 3,82-3,76 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,27-3,15 (m, 6H); ^{195}Pt (DMF- d_7 , 64,5 MHz): δ -2244,3.

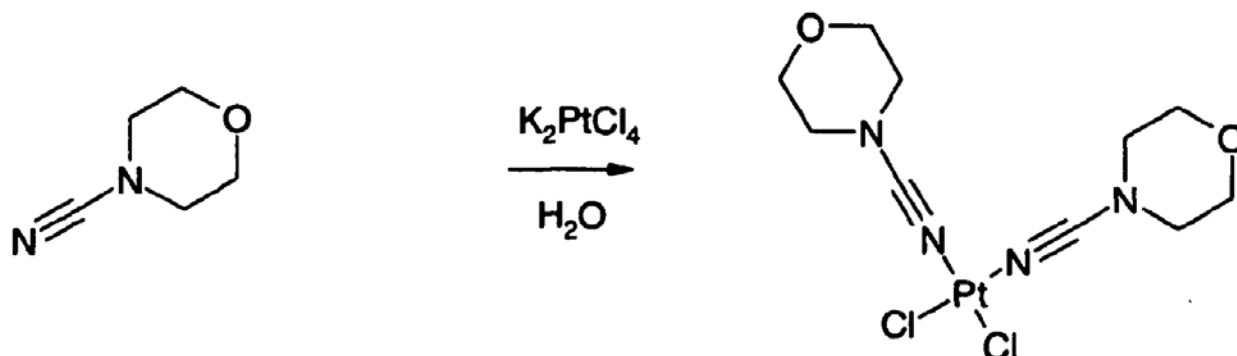
Cis-bis(3-metoxi-propionitrilo)dicloroplatino (II) (BNP 2509)

20

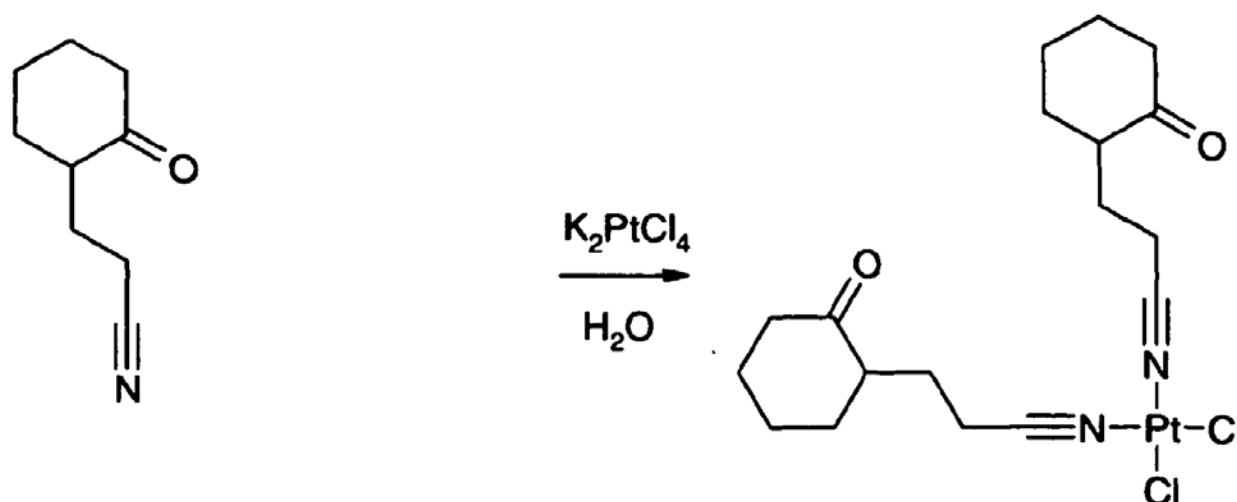


25

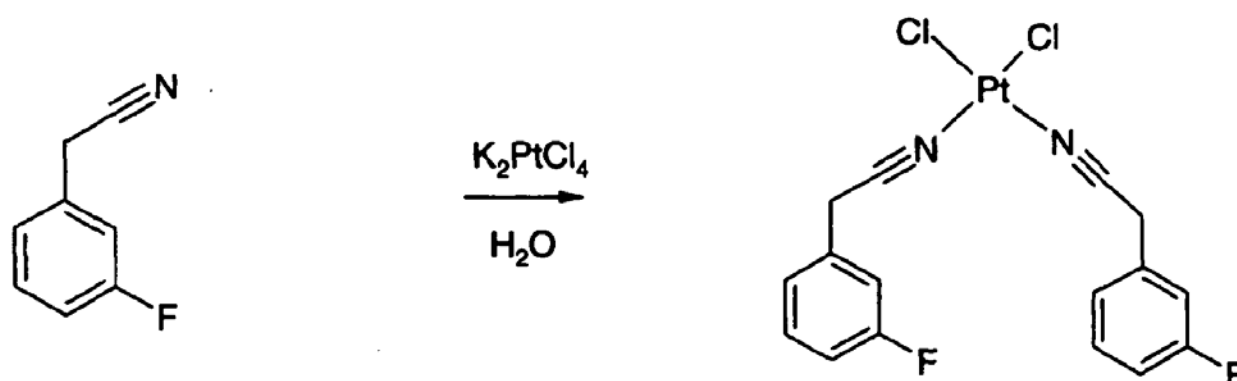
A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (450 mg, 1,2 mmol) en agua desionizada (15 ml), se le añadió 3-metoxipropionitrilo (950 mg, 11,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y éter, y finalmente se secaron a vacío produciendo el producto diseñado. ^1H -RMN (DMF- d_7 , 300 MHz): δ 3,71(t, 4H, J=5,7 Hz), 3,54(t, 4H, J=5,7 Hz), 3,37(s, 6H). ^{195}Pt (DMF- d_7 , 64,5 MHz): δ -2336,8.

Cis-bis(morfolin-4-carbonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3019):

5 A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (400 mg, 0,96 mmol) en agua desionizada (5 ml), se le añadió morfolin-4-carbonitrilo (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y dietil éter, y finalmente se secaron a vacío produciendo el producto diseñado. ^1H -RMN (DMF- d_7 , 300 MHz): δ 3,79-3,76 (m, 8H), 3,52-3,48 (m, 8H); ^{195}Pt (DMF- d_7 , 64,5 MHz): δ -2146,0.

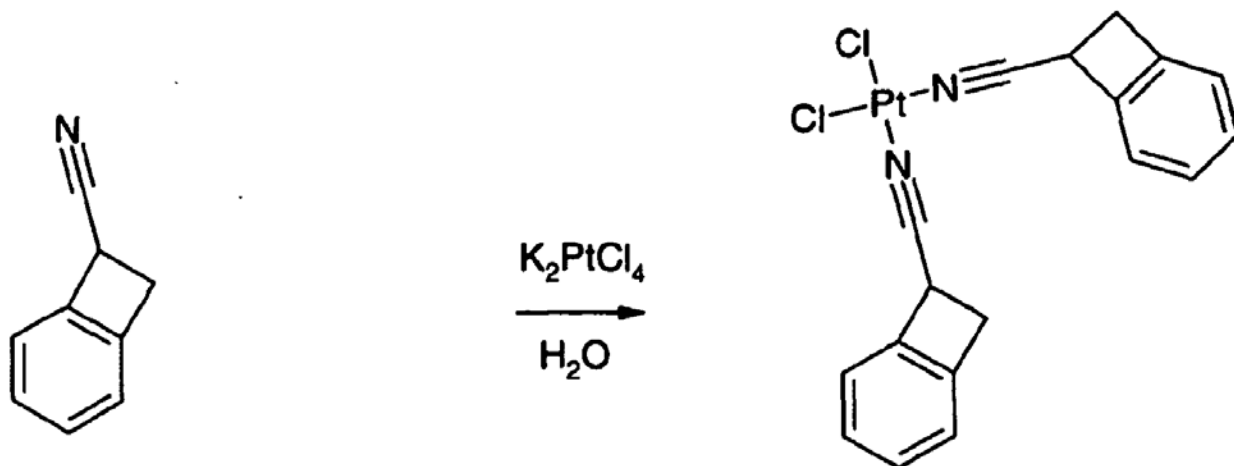
Cis-bis[3-(2-oxo-ciclohexil)-propionitrilo]dicloroplatino (II) (BNP3020):

15 A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (400 mg, 0,96 mmol) en agua desionizada (5 ml), se le añadió 3-(2-oxociclohexil)-propionitrilo (1 g, 6,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y dietil éter, se cristalizaron en diclorometano y dietil éter, y finalmente se secaron a vacío produciendo el producto diseñado. ^1H -RMN (DMF- d_7 , 300 MHz): δ 3,22-3,15 (m, 4H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,35-2,02 (m, 8H), 1,92-1,54 (m, 8H), 1,46-1,32 (m, 2H); ^{195}Pt (DMF- d_7 , 64,5 MHz): δ -2240,7.

Cis-bis[(3-fluoro-fenil)-acetonitrilo]dicloroplatino (II) (BNP3028)

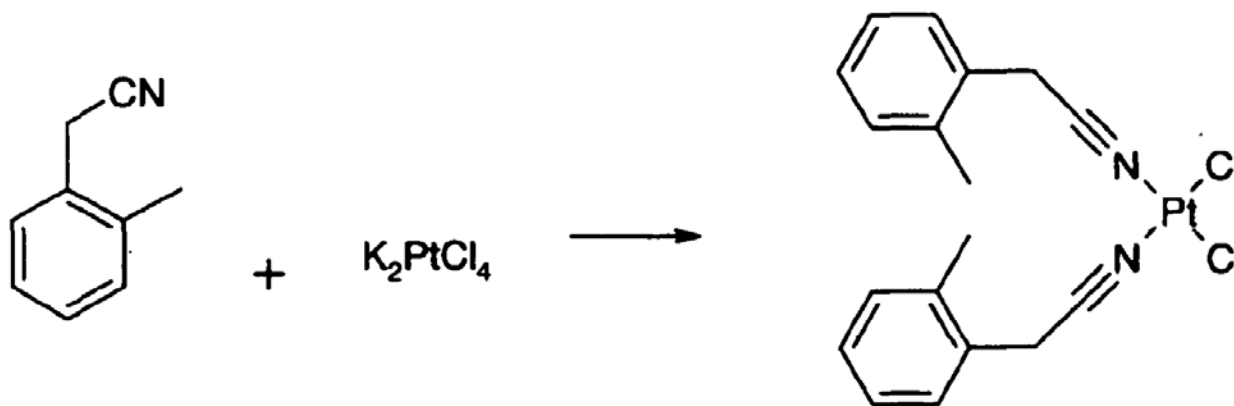
A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (400 mg, 0,96 mmol) en agua desionizada (15 ml), se le añadió (3-fluorofenil)-acetonitrilo (1,0 g, 7,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y dietil éter, y finalmente se secaron a vacío produciendo el producto diseñado puro. ^1H -RMN (DMF-d7, 300 MHz): δ 7,55-7,22 (m, 8H), 3,48 (s, 4H); ^{195}Pt (DMF-d7, 64,5 MHz): δ -2279,3.

Cis-bis(biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-carbonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3030):

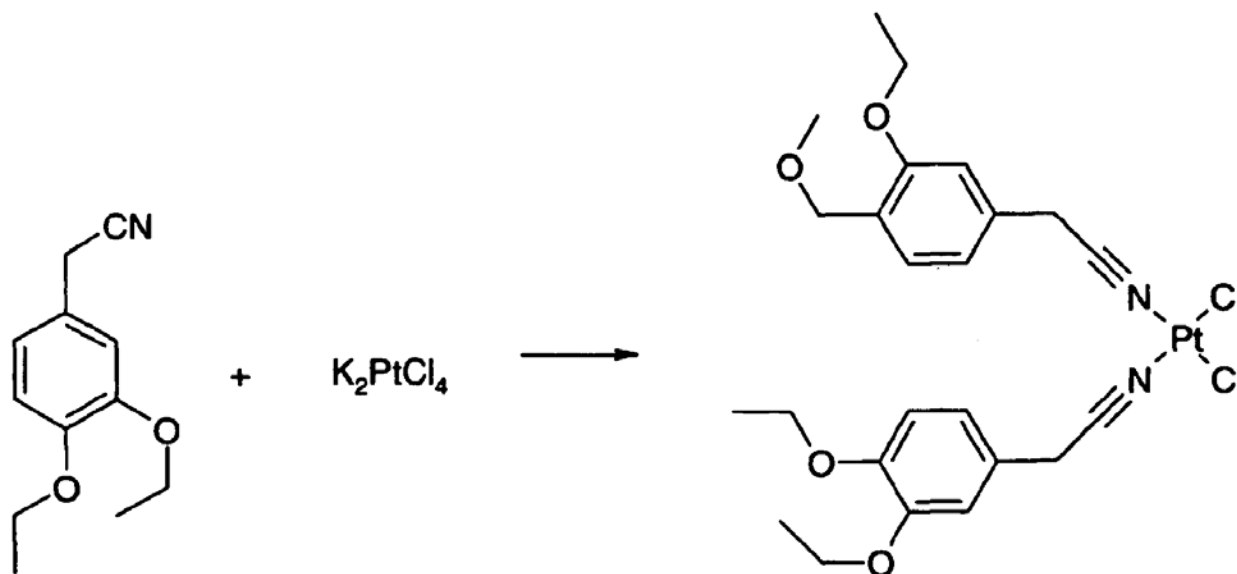


A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (450 mg, 1,08 mmol) en agua desionizada (15 ml), se le añadió biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-carbonitrilo (1,0 g, 7,74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y dietil éter, y finalmente se secaron a vacío produciendo el producto diseñado puro. ^1H -RMN (DMF-d7, 300 MHz): δ 7,45-7,26 (m, 8H), 5,16-5,13 (m, 2H), 3,92-3,62 (m, 4H); ^{195}Pt (DMF-d7, 64,5 MHz): δ -2257,9.

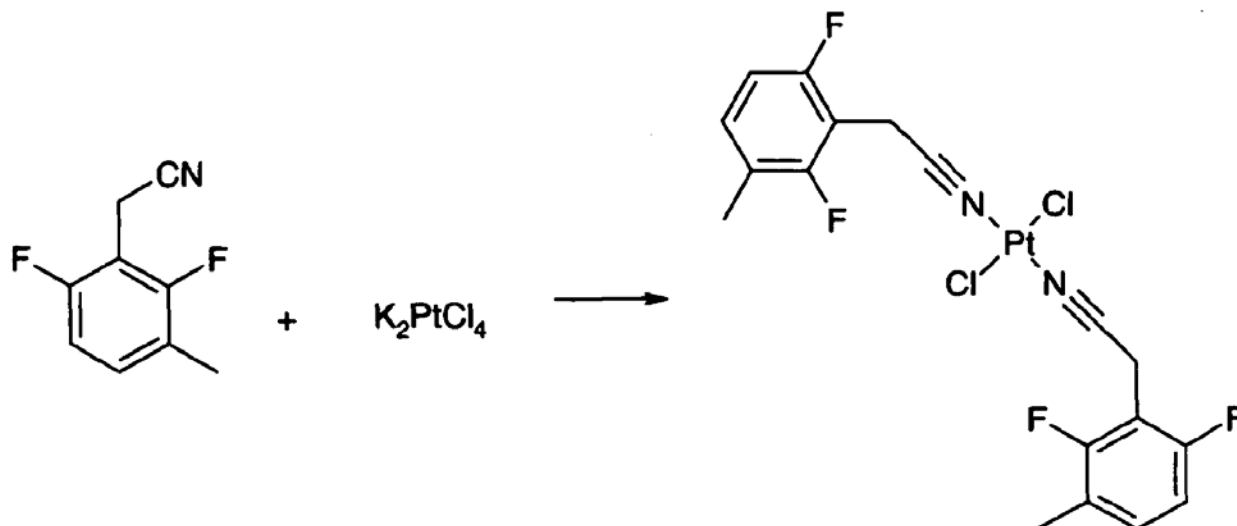
Cis-bis(o-tolilacetonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3024):



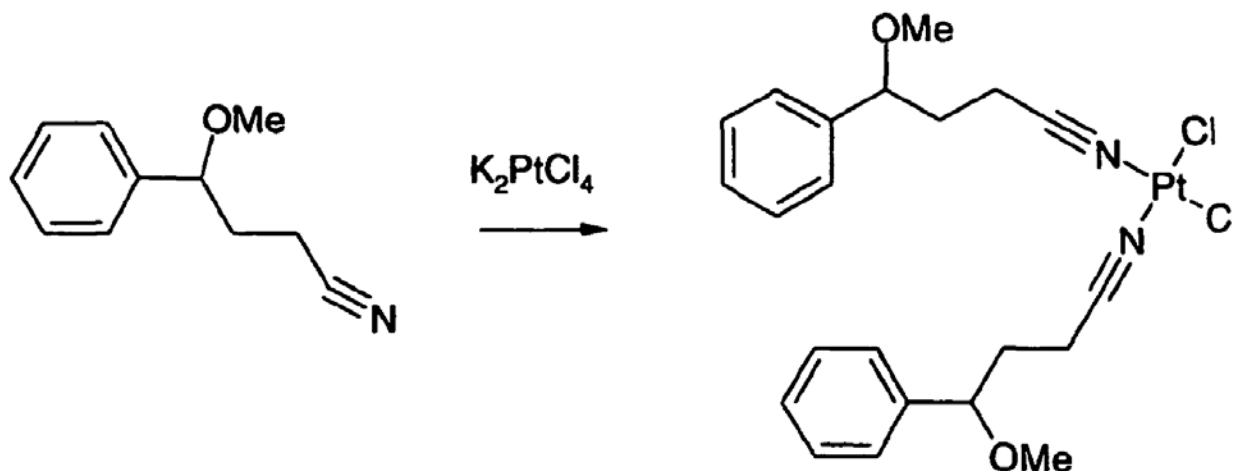
Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción de o-tolilacetonitrilo (1,0 g, 7,6 mmol) y tetracloroplatinato de potasio (0,5 g, 1,2 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente durante tres días. Hubo formación de un sólido gris en la fase orgánica. Se aisló el sólido de color gris mediante filtración, se lavó con dietil éter. Se disolvió en diclorometano y se añadió lentamente éter a la disolución anterior para precipitar el producto. Se aisló el precipitado mediante filtración dando 0,24 g de producto de platino. ^1H -RMN (300 MHz, DMF-d7): δ 7,45 - 7,30 (m, 8H), 4,68 (s, 4H), 2,39 (s, 6H); ^{195}Pt RMN (64,4 MHz, DMF-d7): δ -2257,4; EM ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 552,29.

Cis-bis[(3,4-dietoxi-fenil)acetonitrilo]dicloroplatino (II) (BNP3035)

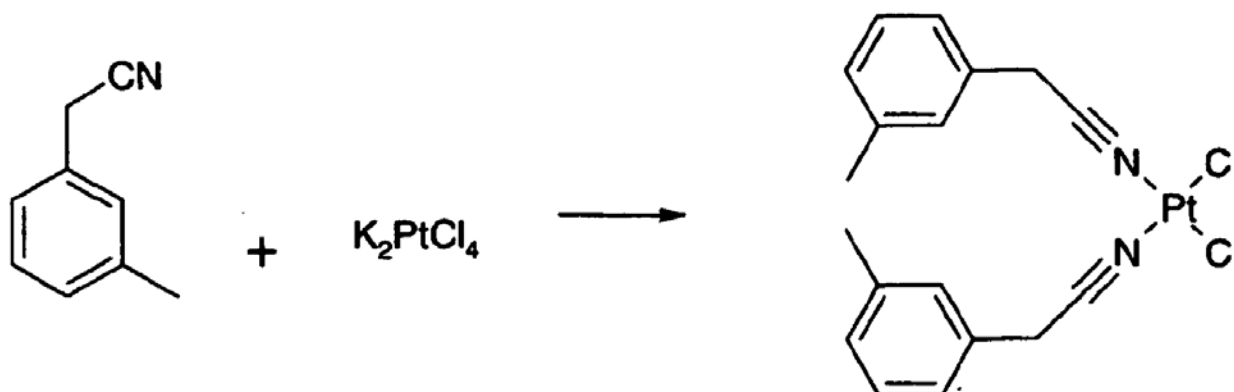
Se calentó la mezcla de reacción de 3,4-dietoxi-fenilacetonitrilo (0,75 g, 3,6 mmol) y tetracloroplatinato de potasio (0,5 g, 1,2 mmol) en agua (5 ml) hasta 60°C y se agitó vigorosamente durante 24 horas. Se aisló el sólido de color gris formado mediante filtración, se lavó en dietil éter y diclorometano. Se obtuvieron 30 mg del producto de platino. ^1H -RMN (300 MHz, DMF- d_7): δ 7,10 - 6,96 (m, 6H), 4,69 (s, 4H), 4,08 (m, 8H), 1,35 (m, 12H); ^{195}Pt RMN (64,4 MHz, DMF- d_7): δ -1985,1.

10 Trans-bis(2,6-difluoro-3-metilfenilacetonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3036/t):

Se calentó la mezcla de reacción de 2,6-difluoro-3-metilfenilacetonitrilo (0,68 g, 4,1 mmol) y tetracloroplatinato de potasio (0,5 g, 1,2 mmol) en agua (5 ml) hasta 90°C y se agitó vigorosamente durante 48 horas. Precipitó un sólido gris de la mezcla de reacción. Se retiró el sobrenadante con una pipeta. Se lavó el residuo restante con éter. Se aisló el sólido de color gris mediante filtración. Se disolvió el sólido aislado en diclorometano y se dejó que el disolvente se evaporara lentamente hasta que quedaba una pequeña cantidad de disolución. Se formó un cristal en forma de aguja de color verde claro junto con la evaporación del disolvente. Se aisló dando 0,18 g de producto de platino. ^1H -RMN (300 MHz, DMF- d_7): δ 7,45 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 4,86 (s, 4H), 2,64 (s, 6H); ^{195}Pt RMN (64,4 MHz, DMF- d_7): δ -2369,5.

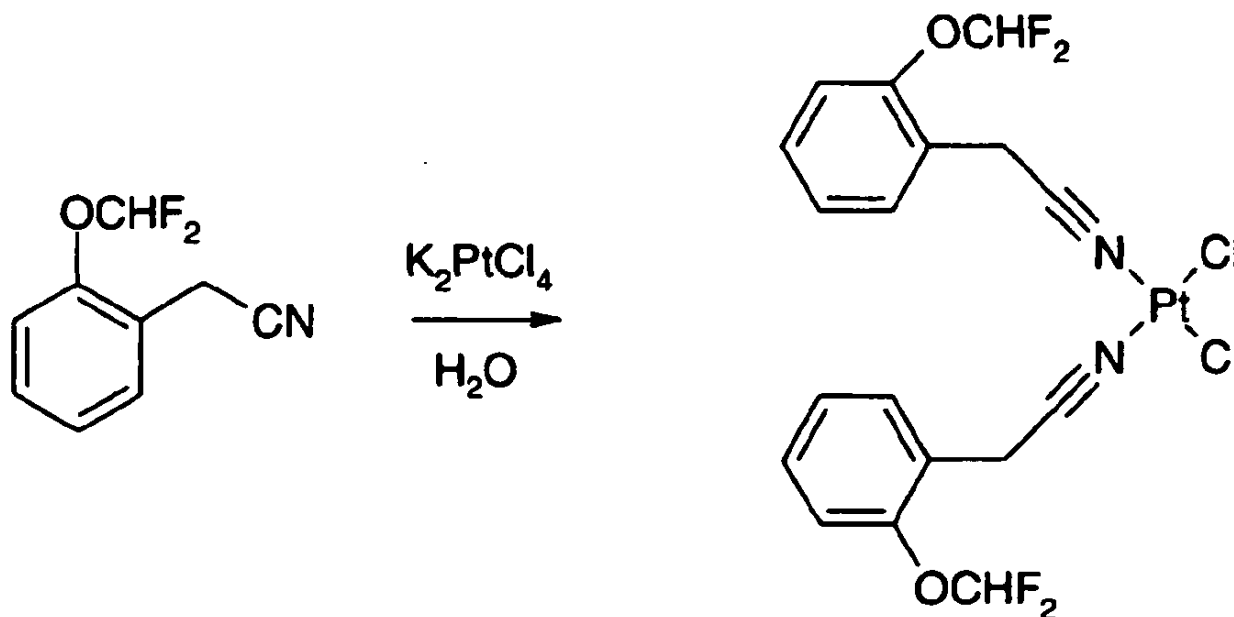
Cis-bis(4-metoxi-4-fenilbutironitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3017):

5 A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1 mmol) en agua desionizada (3 ml), se le introdujo gota a gota 4-metoxi-4-fenilbutironitrilo (800 mg, 4,6 mmol) y se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 6 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y éter (10 ml), se agitó vigorosamente durante 10 minutos y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con éter (10 ml) y agua (10 ml) y finalmente se
 10 secaron a vacío durante 12 horas produciendo 250 mg del producto requerido. ^1H -RMN (DMF- d_7 , 300 MHz): δ 7,50 - 7,22 (m, 10H), 4,44 - 4,32 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,32 - 3,10 (m, 4H), 2,20 - 2,00 (m, 4H); ^{195}Pt (DMF- d_7 , 64,5 MHz): δ -2239,3.

Cis-bis(m-tolilacetronitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3026):

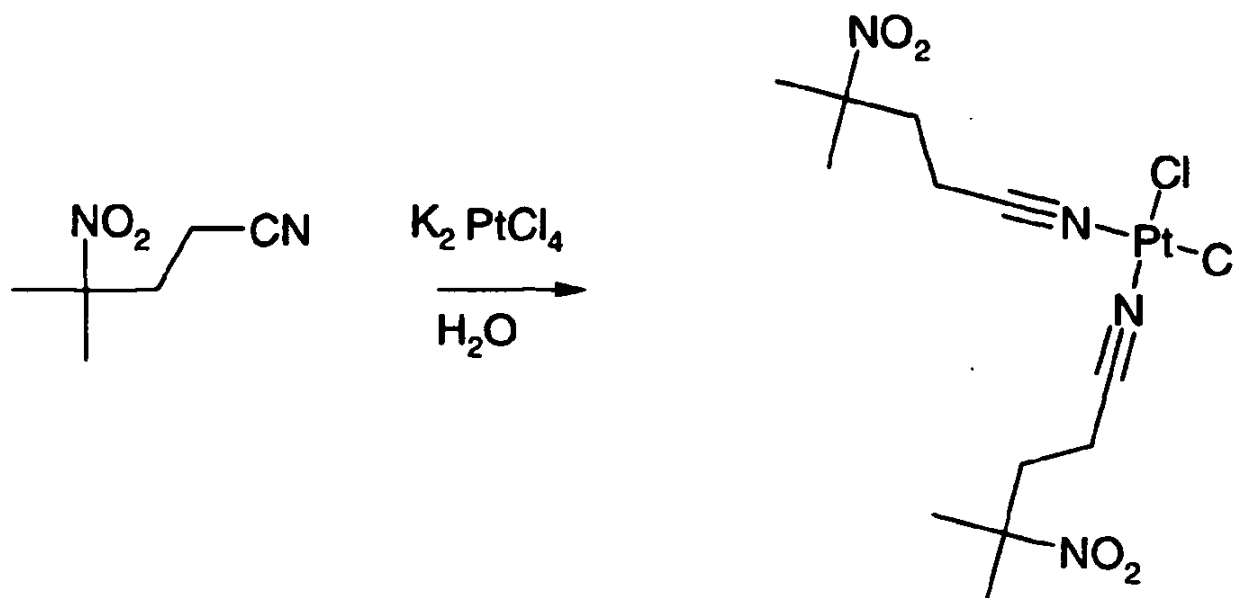
15 A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1 mmol) en agua desionizada (3 ml), se le introdujo gota a gota m-tolilacetronitrilo (660 mg, 5 mmol) y se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 5 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y éter (10 ml), se agitó vigorosamente durante 10 minutos y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con éter (10 ml) y agua (10 ml), y finalmente se secaron
 20 a vacío durante 12 horas produciendo 193 mg del producto requerido. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,26 - 7,00 (m, 8H), 4,11 (s, 4H), 2,32 (s, 6H); ^{195}Pt (CDCl_3 , 64,5 MHz): δ -2280,8.

Cis-bis[2-(difluorometoxi)fenilacetnitrilo]dicloroplatino (II) (BNP3038)

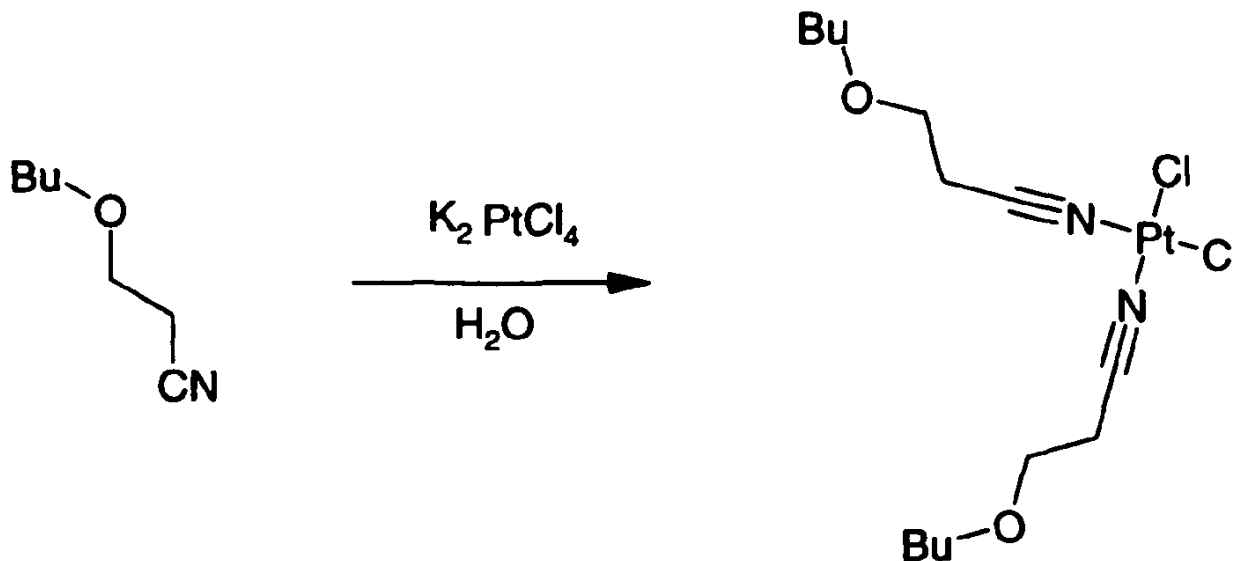


A una disolución de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1 mmol) en agua desionizada (3 ml), se le introdujo gota a gota 2-(difluorometoxi)fenilacetnitrilo (735 mg, 5 mmol) y se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 8 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y éter (10 ml), se agitó vigorosamente durante 10 minutos y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con éter (10 ml) y agua (10 ml), y finalmente se secaron a vacío durante 12 horas produciendo 50 mg del producto requerido. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 - 7,10 (m, 8H), 6,65 (t, $J = 72,6$ Hz, 2H), 4,17 (s, 4H); ^{195}Pt (CDCl_3 , 64,5 MHz): δ -2297,1.

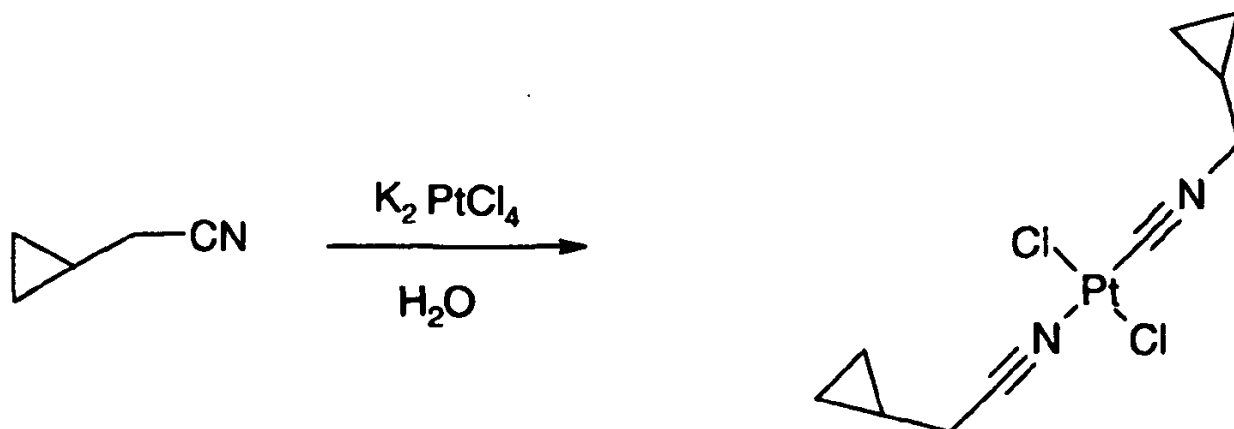
Cis-bis(4-metil-4-nitro-veleronitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3018):



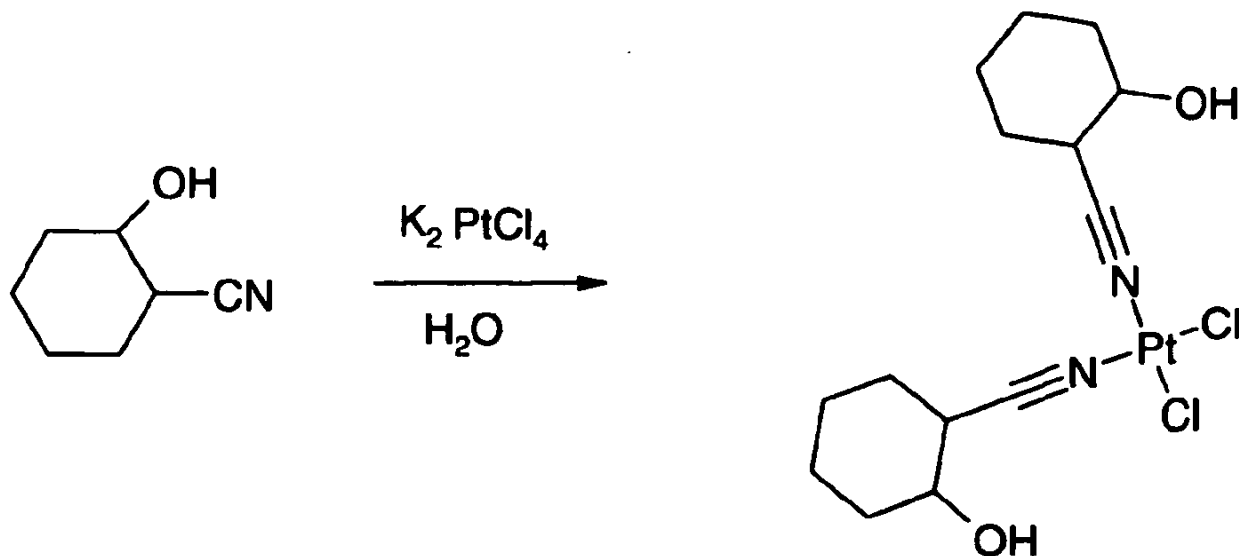
Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1,0 mmol) y 4-metil-4-nitroveleronitrilo (4 mmol) en agua desionizada durante 3 días a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y éter, que se purificaron mediante recristalización produciendo el producto puro (180 mg). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 2,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 1,68 (s, 12H); ^{195}Pt RMN (64,5 MHz, CDCl_3): δ -2294.

Cis-bis(3-butoxipropanonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3022):

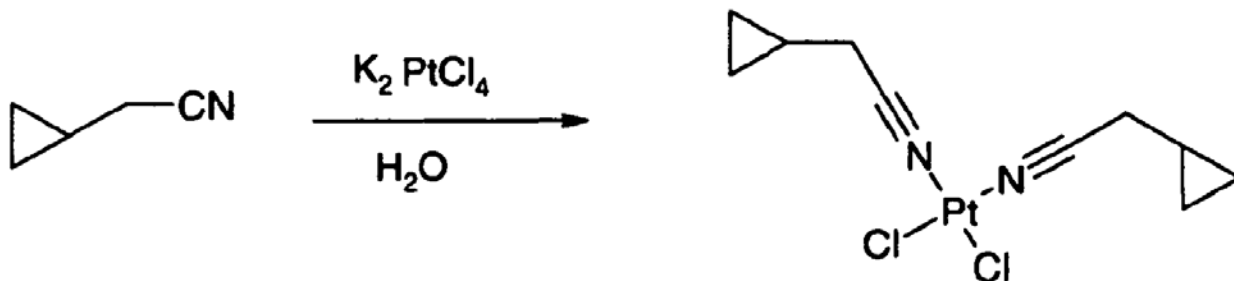
- 5 Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1,0 mmol) y 3-butoxipropanonitrilo (10 mmol) en agua desionizada durante 5 días a 60°C. Se liofilizó la disolución acuosa dando un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante recristalización produciendo el producto puro (120 mg). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,70 (t, $J=6,3$ Hz, 4H), 3,50 (t, $J=6,3$ Hz, 4H), 3,05 (t, $J=6,3$ Hz, 4H), 1,55-1,60 (m, 4H), 1,30-1,45 (m, 4H), 0,93 (t, $J=7,2$ Hz, 6H); ^{195}Pt RMN (64,5 MHz, CDCl_3): δ -2294,3.

10 Trans-bis(ciclopropanoacetonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3014/t):

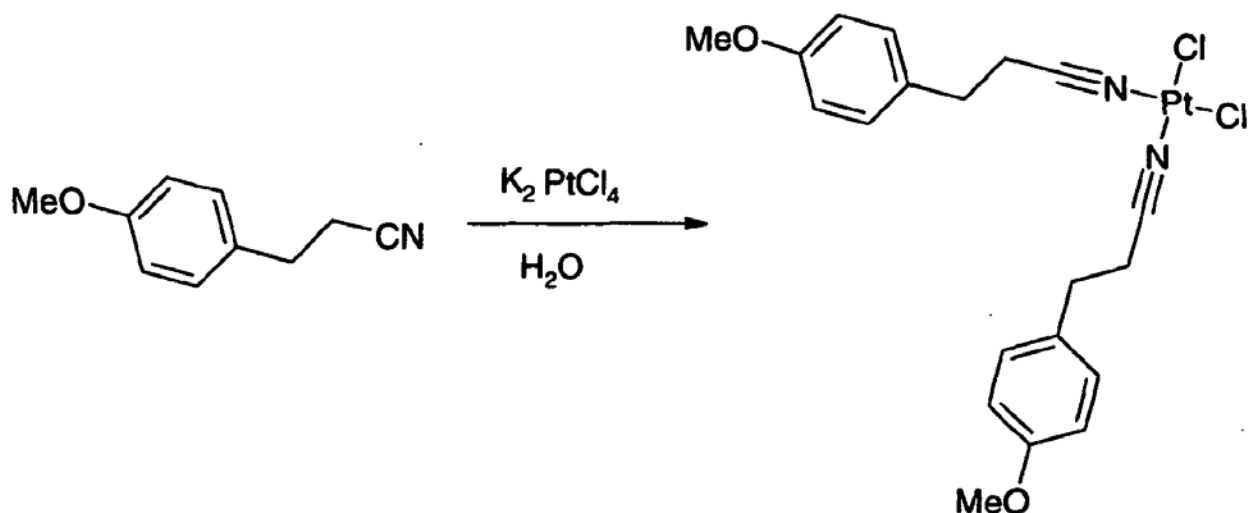
- 15 Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1,0 mmol) y ciclopropanoacetonitrilo (5 mmol) en agua desionizada durante 6 horas a 65°C. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y éter, que se purificó adicionalmente mediante recristalización produciendo el producto puro (250 mg). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,86-2,82 (m, 4H), 1,22-1,14 (m, 2H), 0,78-0,72 (m, 4H), 0,44-0,38 (m, 4H); ^{195}Pt RMN (64,5 MHz, CDCl_3): δ -2340,0.

Cis-bis(2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3013):

Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1,0 mmol) y 2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo (4 mmol) en agua desionizada durante 1 día a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y éter, que se purificó adicionalmente mediante recristalización produciendo el producto puro (157 mg). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,77 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 6H), 1,10-1,40 (m, 6H); ^{195}Pt RMN (64,5 MHz, $CDCl_3$): δ -2240,0.

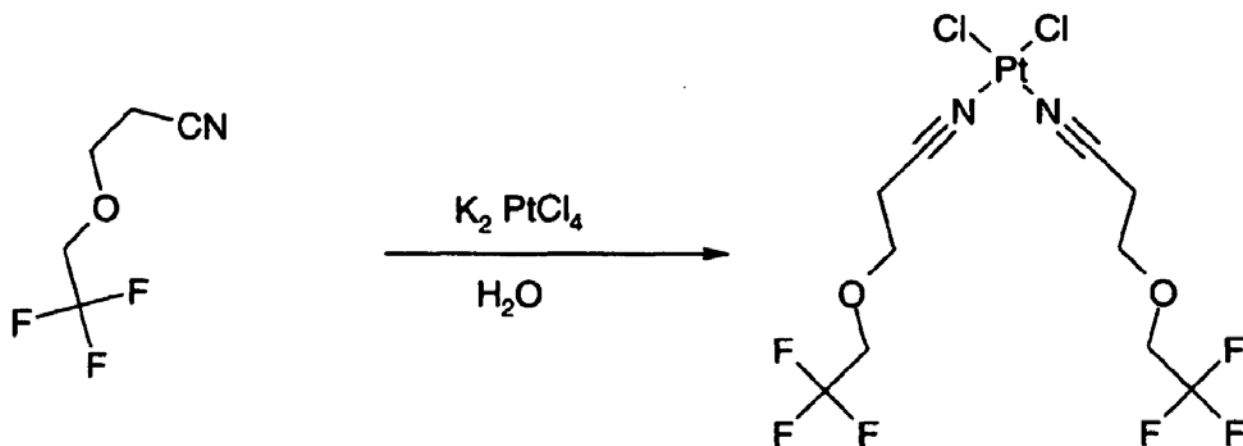
Cis-bis(ciclopropanoacetonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3014/c):

Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1,0 mmol) y ciclopropanoacetonitrilo (5 mmol) en agua desionizada durante dos días a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y éter, que se purificó adicionalmente mediante recristalización produciendo el producto puro (198 mg). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,93-2,90 (m, 4H), 1,26-1,14 (m, 2H), 0,76-0,68 (m, 4H), 0,48-0,38 (m, 4H), ^{195}Pt RMN (64,5 MHz, $CDCl_3$): δ -2273,5.

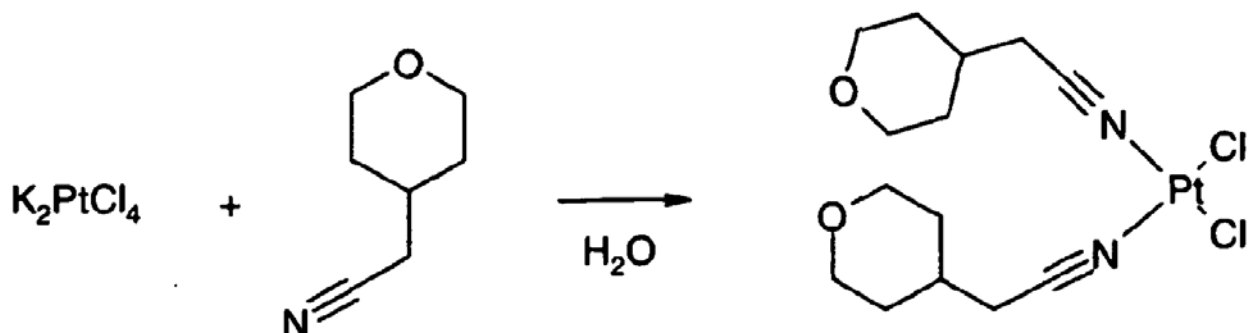
Trans-bis(4-metoxifenilpropionitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3034/t):

- 5 Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1,0 mmol) y 3-(4-metoxifenil)propionitrilo (5 mmol) en agua desionizada durante 6 horas a 65°C. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (3 veces con 20 ml) y se filtró en un matraz de Buckner. Se lavaron los sólidos secuencialmente con agua y éter, que se purificó adicionalmente mediante recristalización produciendo el producto puro (290 mg). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (d, J=8,4 Hz, 4H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 4H), 3,81 (s, 6H), 3,09-2,92 (m, 8H); ¹⁹⁵Pt RMN (64,5 MHz, CDCl₃): δ -2340,7.

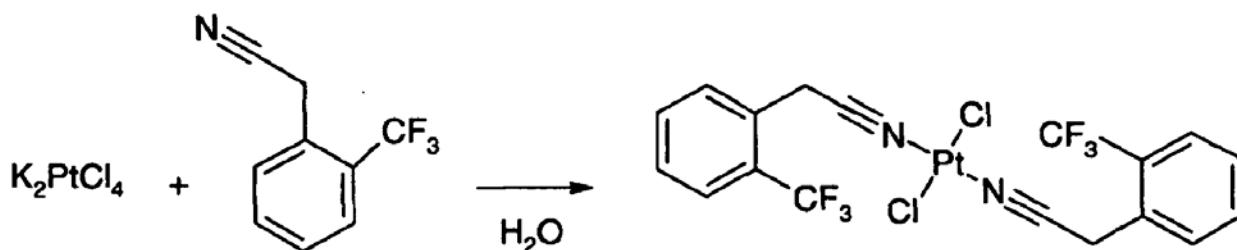
10

Cis-bis(3-trifluoroetoxi-propionitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3032):

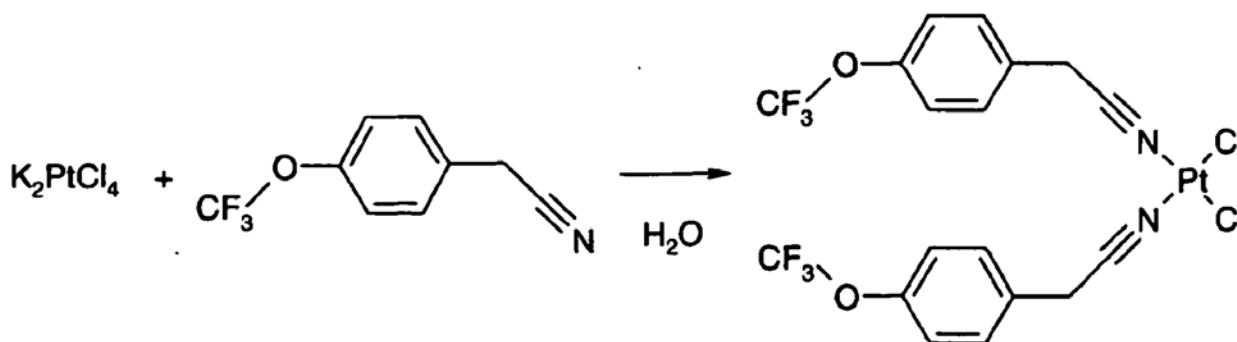
- 15 Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (415 mg, 1,0 mmol) y 3-trifluoroetoxipropionitrilo (4 mmol) en agua desionizada durante 5 días a temperatura ambiente. Se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (tres veces). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y se concentraron dando un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante recristalización produciendo el producto puro (275 mg). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,90-4,10 (m, 8H), 3,22-3,08 (m, 4H); ¹⁹⁵Pt RMN (64,5 MHz, CDCl₃): δ -2371,6.

Cis-bis-(4-cianometiltetrahidropiran)dicloroplatino (II) (BNP3027)

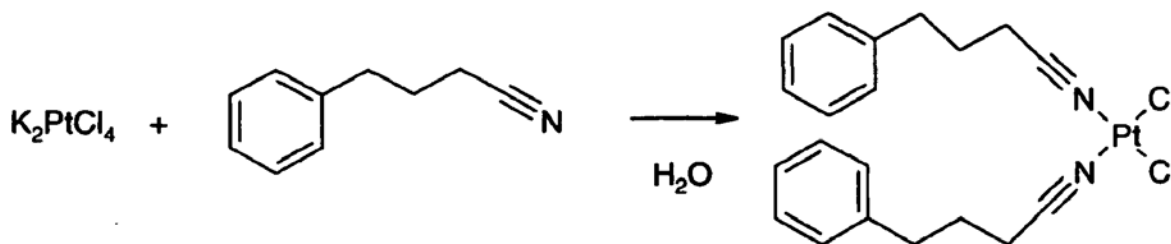
Se disolvió tetracloroplatinato de potasio (II) (1,00 g, 2,40 mmol) en 10 ml de agua a temperatura ambiente. Se añadió 4-cianometiltetrahidropirano (1,20 g, 9,60 mmol) a esta disolución. Se agitó la reacción a 50°C durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el sólido residual con etil éter, entonces se extrajo con diclorometano, y se secó a vacío. Se filtró el precipitado amarillo, se lavó con etil éter y se secó a vacío. Se obtuvo el producto diseñado (0,246 g). ^{195}Pt -RMN (64,5 MHz, acetona-d): δ -1994,6; EM ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 539,31.

Trans-bis-[2-(trifluorometil)-fenilacetonitrilo]dicloroplatino (BNP3037/t)

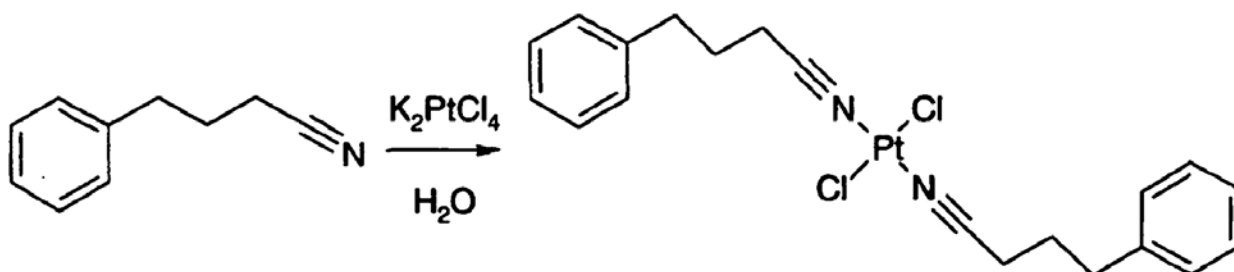
Se disolvió tetracloroplatinato de potasio (II) (500 mg, 1,20 mmol) en 10 ml de agua a temperatura ambiente. A esto se le añadió 2-(trifluorometil)-fenilacetonitrilo (889 mg, 2,40 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 5 días. Se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el sólido residual con etil éter, entonces se extrajo con diclorometano, y se secó a vacío. Se disolvió el sólido amarillo en diclorometano, y se mantuvo en el refrigerador. Se filtraron los cristales amarillos y se secaron. Se obtuvieron 249 mg del producto deseado (36%). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,75 - 7,52 (m, 8H), 4,43 (d, J = 20,7 Hz, 4H); ^{195}Pt -RMN (64,5 MHz, CDCl_3): δ -2377,7.

Cis-bis-[4-(trifluorometoxi)-fenilacetonitrilo]dicloroplatino (II) (BNP3031)

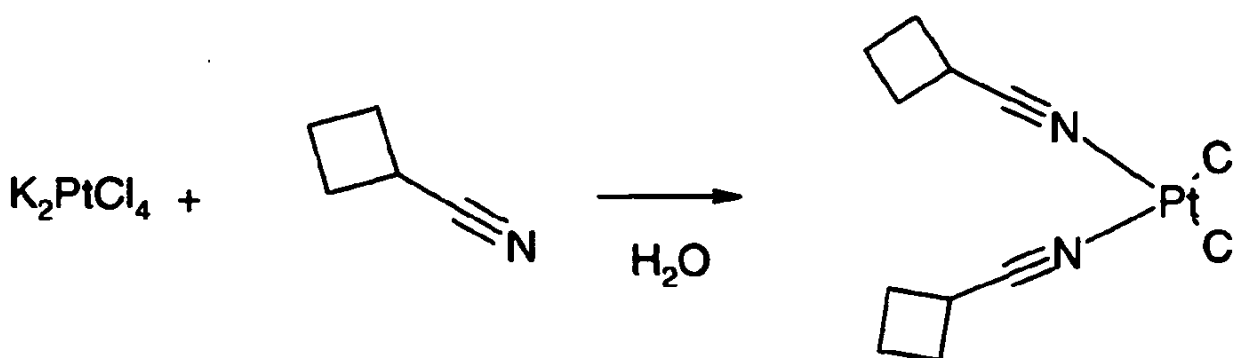
Se disolvió tetracloroplatinato de potasio (II) (500 mg, 1,20 mmol) en 10 ml de agua a temperatura ambiente. A esto se le añadió 4-(trifluorometoxi)-fenilacetonitrilo (966 mg, 2,40 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 1 día. Se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el sólido residual con etil éter, entonces se extrajo con diclorometano y se secó a vacío. Se disolvió el sólido amarillo en diclorometano y se mantuvo en el refrigerador. Se filtraron los cristales amarillos y se secaron. Se obtuvo el producto deseado (230 mg). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 4,20 (s, 4H); ^{195}Pt -RMN (64,5 MHz, CDCl_3): δ -2281,9.

Cis-bis-(4-fenilbutironitrilo)dicloroplatino (II), BNP3029/c

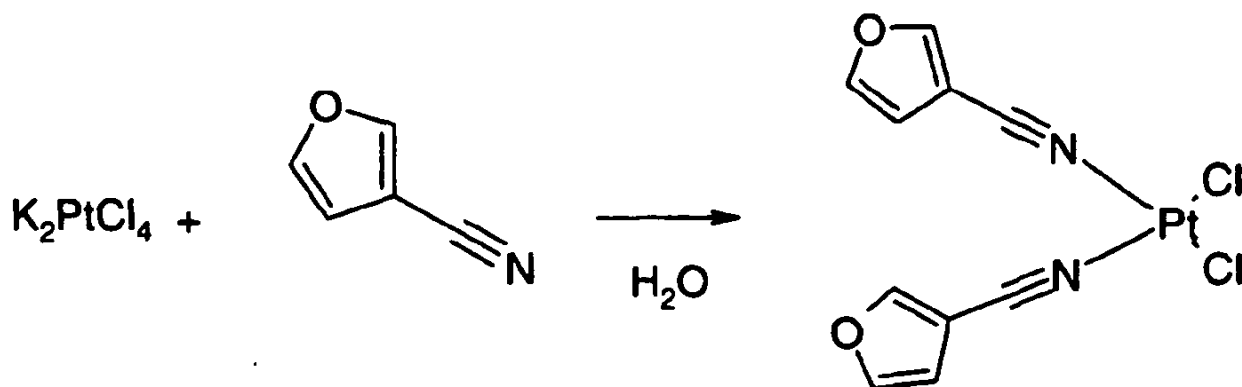
- 5 Se disolvió tetracloroplatinato de potasio (II) (1,00 g, 2,40 mmol) en 15 ml de agua a temperatura ambiente. A esto se le añadió 4-fenilbutironitrilo (1,40 g, 9,64 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 1 día. Se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el sólido residual con etil éter, entonces se extrajo con diclorometano y se secó a vacío. Se disolvió el sólido amarillo en diclorometano y se mantuvo en el refrigerador. Se filtraron los cristales marrones y se secaron. Se obtuvo el producto diseñado (286 mg). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 - 7,15 (m, 10H), 2,83 - 2,74 (m, 8H), 2,13 - 2,03 (m, 4H); ^{195}Pt -RMN (64,5 MHz, CDCl_3): δ -2262,5.

Trans-bis-(4-fenilbutironitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3027):

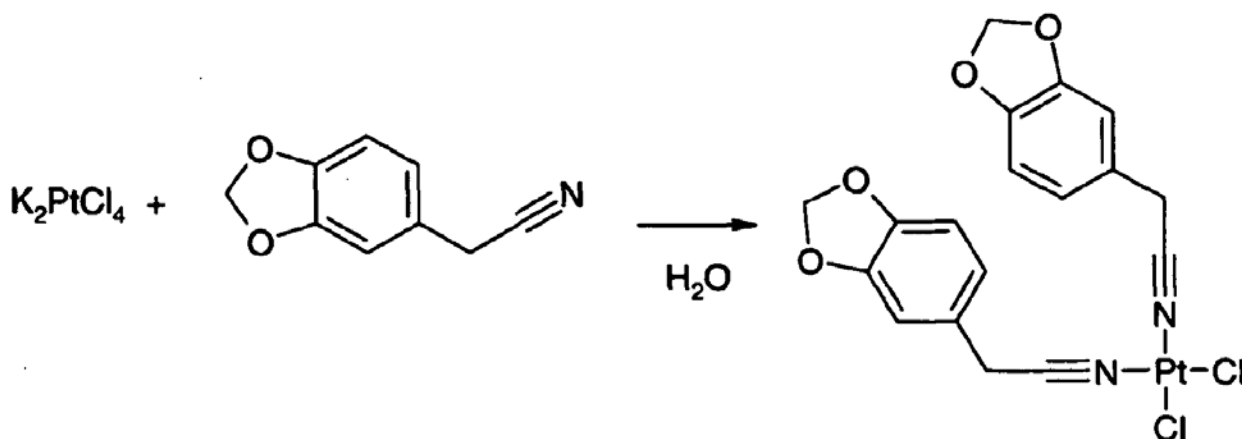
- 15 Se disolvió tetracloroplatinato de potasio (II) (500 mg, 1,20 mmol) en 10 ml de agua a temperatura ambiente. A esto se le añadió 4-fenil-butironitrilo (697 mg, 4,80 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 5 días. Se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el sólido residual con dietil éter, entonces se extrajo con diclorometano y se secó a vacío. Se disolvió el sólido amarillo en diclorometano y se mantuvo en el refrigerador. Se filtraron los cristales marrones y se secaron. Se obtuvo el producto diseñado (286 mg). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 - 7,16 (m, 10H), 2,79 - 2,69 (m, 8H), 2,04 - 1,97 (m, 4H); ^{195}Pt -RMN (64,5 MHz, CDCl_3): δ -2336,4.

Cis-bis-(ciclobutanocarbonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3021):

- 25 Se disolvió tetracloroplatinato de potasio (II) (500 mg, 1,20 mmol) en 10 ml de agua a temperatura ambiente. A esto se le añadió ciclobutanocarbonitrilo (390 mg, 4,80 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el sólido residual con etil éter, entonces se extrajo con diclorometano y se secó a vacío. Se purificó adicionalmente el producto bruto mediante recristalización produciendo el producto puro (337 mg). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,69 - 3,58 (m, 2H), 2,57 - 2,41 (m, 8H), 2,24 - 2,00 (m, 4H); ^{195}Pt -RMN (64,5 MHz, CDCl_3): δ -2268,8.

Cis-bis (3-furonitrilo)dicloroplatino (II) (BNP2507)

- 5 Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (1,0 g, 2,4 mmol) y 3-furonitrilo (1,0 g, 10,7 mmol) en agua desionizada (8 ml) y dietil éter (2 ml) a temperatura ambiente durante 28 horas. Se filtró la suspensión resultante. Se lavó el sólido con agua y dietil éter, y se secó a vacío. Se extrajo el sólido seco con cloruro de metileno (3 veces con 10 ml). Se concentraron los extractos combinados hasta aproximadamente 5 ml a presión reducida. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con cloruro de metileno (1 ml) y se secó a vacío dando 138 mg de producto puro como sólido amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, DMF-d7): δ 7,03 (dd, J1 = 1,95, J2 = 0,75 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 8,80 (t, J = 0,75 Hz, 2H); ¹⁹⁵Pt RMN (64,5 MHz, DMF-d7) δ: -2260,2.

Cis-bis(3,4-(metilendioxi)fenilacetronitrilo)dicloroplatino (II) (BNP3016)

- 15 Se agitó una mezcla de tetracloroplatinato de potasio (500 mg, 1,2 mmol) y 3,4-(metilendioxi)fenilacetronitrilo (600 mg, 3,7 mmol) en agua desionizada (10 ml) a temperatura ambiente durante 7 días. Se filtró la suspensión resultante y se agitó el sólido en una mezcla de agua (10 ml) y dietil éter (15 ml) durante 15 minutos. Se filtró el sólido y se lavó con agua nueva y dietil éter. Entonces se agitó en cloruro de metileno (15 ml) durante 20 minutos, se filtró, se lavó con cloruro de metileno nuevo y se secó a vacío dando 230 mg de producto puro como sólido amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMF-d7): δ 4,60 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,948 (s, 1H), 6,951 (s, 1H), 7,04 (s, 1H); ¹⁹⁵Pt RMN (64,5 MHz, DMF-d7): δ -2265,3.

II. Ejemplos específicos de datos experimentales

Los siguientes datos, tal como se ilustra en la tabla 1, muestran los resultados de usar los compuestos de platino que contienen bis-nitrilo de la presente invención en diversas líneas celulares. Todos los experimentos son con 1 hora de exposición al fármaco, Cl₅₀ en μM. Se han sometido a prueba los compuestos de platino mediante el factor de resistencia en la línea celular CP3 (CP3 Rfact) y la línea celular C25 (C25 Rfact). Los términos (CP3 Rfact) y (C25 Rfact) se determinan utilizando las siguientes ecuaciones, en las que WT representa de tipo natural.

• CP3 Rfact = Cl₅₀ en A2780/CP3 ÷ Cl₅₀ en A2780/WT

• C25 Rfact = Cl₅₀ en A2780/C25 = Cl₅₀ en A2780/WT

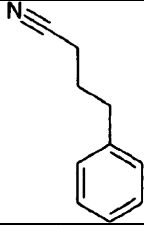
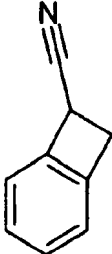
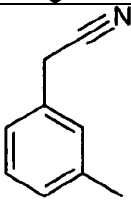
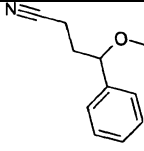
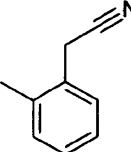
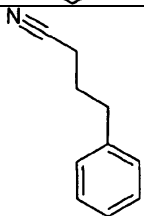
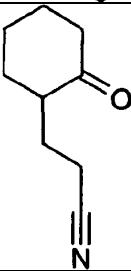
Diversos compuestos se han sometido a prueba múltiples veces, y se tomó el promedio de la Cl₅₀, este número de veces que se realizó el experimento se ilustra en la columna designada "promedio de". Además, los compuestos con

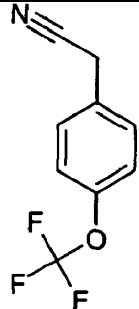
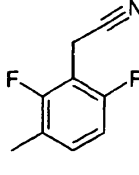
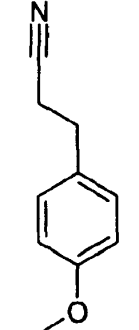
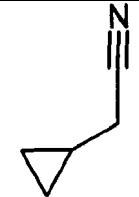
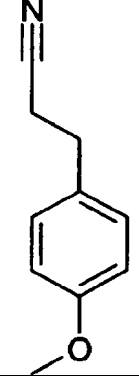
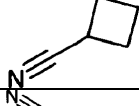
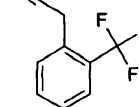
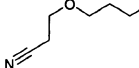
“---” en la columna de Cl_{50} indican que las Cl_{50} son $>100 \mu M$.

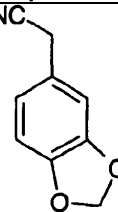
Los 8 compuestos más prometedores con números de factores de resistencia (Rfact) de <2 en las líneas celulares CP3 y C25 son los siguientes: (1) BNP3030, (2) BNP3020, (3) BNP3031, (4) BNP3029/c, (5) BNP3029/t, (6) BNP3017, (7) BNP3026, (8) BNP3024.

5

Tabla 1

N.º BNP	Ligandos	Peso en mol.	Cl_{50} en A2780/WT	Cl_{50} en A2780/CP3	CP3 Rfact	Cl_{50} en A2780/C25	C25 Rfact	Promedio de	Pureza
BNP3029/t		556,41	16,22	19,25	1,19	17,70	1,09	3	94,2
BNP3030		524,32	51,38	61,85	1,20	58,85	1,15	2	95,4
BNP3026		528,35	21,60	28,50	1,32	23,98	1,11	2	99,3
BNP3017		616,46	14,03	18,75	1,34	18,05	1,29	3	97,6
BNP3024		528,35	13,93	18,60	1,34	18,70	1,34	2	99,0
BNP3029/c		556,41	4,40	6,88	1,56	5,45	1,24	2	99,9
BNP3020		568,40	51,60	84,3	1,63	61,55	1,19	1	98,7

BNP3031		668,29	18,43	35,88	1,95	23,23	1,26	2	99,9
BNP3036/t		601,02	23,70	54,15	2,28	35,25	1,49	1	99,3
BNP3034/t		588,41	17,55	41,15	2,34	28,05	1,60	1	99,1
BNP3014/C		430,25	23,33	55,67	2,39	45,35	1,94	3	98,9
BNP3034/c		588,41	18,35	44,50	2,43	28,10	1,53	1	99,9
BNP3021		428,23	13,90	41,30	2,97	29,2	2,10	1	93,4
BNP3037/t		636,30	87,10	---	-	68,70	0,79	1	99,6
BNP3022		520,37	73,75	---	-	65,00	0,88	1	97,0

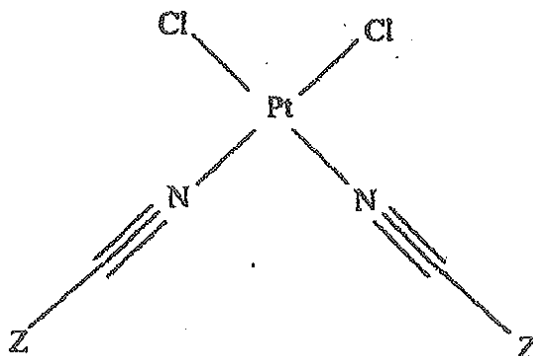
BNP3014/t		430,25	68,10	---	-	91,95	1,35	1	93,1
BNP3016		588,31	62,40	75,60	1,21	66,50	1,07	2*	87,1

REIVINDICACIONES

1. Análogo de bis-nitrilo-platino seleccionado del grupo que consiste en:

cis-(3-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-propionitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(3-metoxi-propionitrilo)dicloroplatino (II);
 cis-bis(morfolin-4-carbonitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis[3-(2-oxo-ciclohexil)-propionitrilo]dicloroplatino (II); cis-
 bis[(3-fluoro-fenil)-acetonitrilo]dicloroplatino (II); cis-bis(biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-
 carbonitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(o-tolilacetoneitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis[3,4-dietoxi-
 fenil]acetoneitrilo]dicloroplatino (II); trans-bis(2,6-difluoro-3-metilfenilacetoneitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(4-
 metoxi-4-fenilbutironitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(m-tolilacetoneitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis[2-
 (difluorometoxi)fenilacetoneitrilo]dicloroplatino (II); cis-bis(4-metil-4-nitro-veleronitrilo)dicloroplatino (II); cis-
 bis(3-butoxiopropanonitrilo)dicloroplatino (II); trans-bis(ciclopropanoacetoneitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(2-
 hidroxyciclohexanocarbonitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(ciclopropanoacetoneitrilo)dicloroplatino (II); trans-
 bis(4-metoxifenilpropionitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(3-trifluoroetoxipropionitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis-
 (4-cianometiltetrahidropiran)dicloroplatino (II); trans-bis[2-(trifluorometil)-fenilacetoneitrilo]dicloroplatino; cis-
 bis-[4-(trifluorometoxi)-fenilacetoneitrilo]dicloroplatino (II); cis-bis-(4-fenilbutironitrilo)dicloroplatino (II); trans-
 bis-(4-fenilbutironitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis-(ciclobutanocarbonitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(3-
 furonitrilo)dicloroplatino (II); cis-bis(3,4-(metilendioxi)fenilacetoneitrilo)dicloroplatino (II); y sales
 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Análogo de bis-nitrilo-platino que tiene la siguiente fórmula estructural:



en la que ambos grupos sustituyentes Z son idénticos y se seleccionan del grupo que consiste en: 3-[2-(2-
 cianoetoxi)-etoxi]-propionitrilo; 3-metoxi-propionitrilo; morfolin-4-carbonitrilo; (3-fluoro-fenil)-acetoneitrilo;
 biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-carbonitrilo; O-tolilacetoneitrilo; (3,4-dietoxi-fenil)acetoneitrilo; 2,6-difluoro-3-
 metilfenilacetoneitrilo; 4-metoxi-4-fenilbutironitrilo; m-tolilacetoneitrilo; 2-(difluorometoxi)fenilacetoneitrilo; 4-
 metil-4-nitro-veleronitrilo; 3-butoxiopropanonitrilo; ciclopropanoacetoneitrilo; 3-[2-(2-cianoetoxi)-etoxi]-
 propionitrilo; 4-metoxifenilpropionitrilo; 3-trifluoroetoxipropionitrilo; 4-cianometiltetrahidropirano; 2-
 (trifluorometil)-fenilacetoneitrilo; 4-(trifluorometoxi)-fenilacetoneitrilo; 4-fenilbutironitrilo; ciclobutanocarbonitrilo;
 3-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-propionitrilo; cis-(3-furonitrilo); o cis-(3,4-metilendioxi)fenilacetoneitrilo.

3. Composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un análogo anticancerígeno de bis-
 nitrilo-platino según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 mezclado con uno o más vehículos
 farmacéuticamente aceptables.
4. Análogo de bis-nitrilo-platino según la reivindicación 1 ó 2, o composición según la reivindicación 3, para su
 uso en terapia.
5. Análogo de bis-nitrilo-platino según la reivindicación 1 ó 2, o composición según la reivindicación 3, para su
 uso en el tratamiento del cáncer.