

Modalidade e n.º (11) 100.272 I	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
------------------------------------	-----	----------------------	----------------------------------

Requerente (71): SUNKYONG INDUSTRIES LTD., coreana, industrial, com sede em # 600 Jungia-Dong, Changan-Ku, Suwon Kyungki-Do 440-745, Coreia

Inventores (72):  
 DAE-KEE KIM, GANGHYEOK KIM, JONGSIK GAM, YONG BAIK CHO, HUN TAEK KIM, JOO HO TAI e KEY HYUP KIM

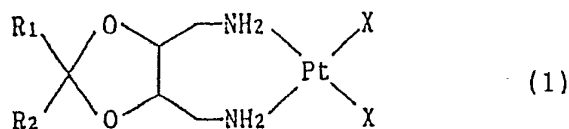
Reivindicação de prioridade(s) (30)		
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido
23.03.1991	KR	91-4627
03.05.1991	KR	91-7207
31.07.1991	KR	91-13205
11.11.1991	KR	91-19969
27.12.1991	KR	91-24631
27.12.1991	KR	91-24632

Figura (para interpretação do resumo)

Epigrafe: (54)  
 "NOVO COMPLEXO DE PLATINA(II) E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

A invenção descreve novos compostos complexos de platina(II) que possuem uma poderosa actividade anti-tumor e os quais são representados pela fórmula geral



na qual

os símbolos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), respecti-

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

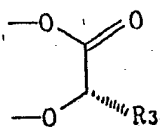
Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

-2-

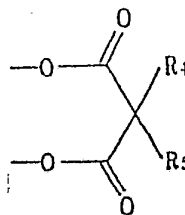
vamente, ou quando considerados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um grupo cicloalcano;

os dois símbolos X formam conjuntamente um grupo representado pela fórmula geral



(a)

ou



(b)

em que

o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

os símbolos  $R_4$  e  $R_5$ , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), respectivamente, ou conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um grupo ciclobutano;



Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

-3-

e as configurações absolutas nos respectivos centros quirálicos no radical 4,5-bis(amino-metil)-1,3-dioxolano são (4R,5R) ou (4S,5S).

Descrevem-se também processos para a preparação dos seis compostos e a sua utilização no tratamento de cancro em animais ou em seres humanos. Além disso a invenção descreve também novos intermediários úteis para a preparação de complexos de platina(II) e ainda processos para a preparação desses intermediários.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

(Dr. -Jorge Garin)

5

"NOVO COMPLEXO DE PLATINA (II) E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

Âmbito da invenção

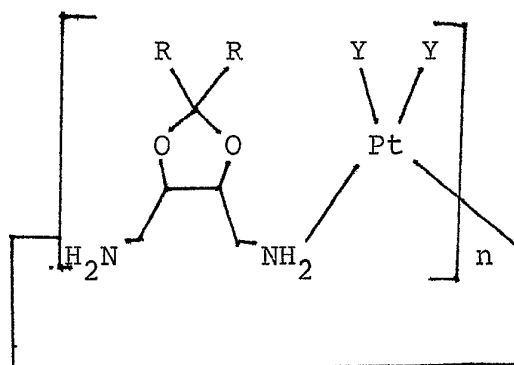
A presente invenção refere-se a novos complexos de platina(II) que demonstram possuir uma poderosa actividade anti-tumor com fraca toxicidade e também boa solubilidade em água, refere-se ainda aos processos para a preparação desses complexos e às composições farmacêuticas que incorporam como ingrediente activo anti-tumor um dos referidos complexos de platina(II). A presente invenção descreve também novos intermediários úteis para a preparação dos referidos complexos de platina(II).

Descrição da técnica anterior

Os complexos de coordenação de platina que constituem agentes citotóxicos, inicialmente identificados por Rosenberg e pelos seus colaboradores em 1965, encontram-se completamente documentados na literatura (B. Rosenberg et al., "Nature", 222, 1969; p. 385). Um dos complexos de coordenação de platina que se conhece melhor é o complexo cis-dicloro-diamina-platina(II), conhecido também pela designação de cis-DDP ou cisplatina. Ficou provado que a cisplatina é eficaz em numerosos cancros dos seres humanos tais como o cancro testicular, do ovário, da bexiga e cancros da cabeça e da garganta; todavia, existem graves problemas associados à toxicidade que obrigam a limitar as doses, incluindo situações graves de nefrotoxicidade, mielossupressão, náuseas e vômitos e ainda neurotoxicidade, especialmente a

ototoxicidade e a neuropatia periférica. Por outro lado, a cisplatina não é suficientemente solúvel em água apenas se dissolvendo muito ligeiramente, o que faz com que seja difícil a sua administração intravenosa. Em consequência, foram sintetizados numerosos derivados da cisplatina em pesquisas destinadas a proporcionar melhores agentes anti-cancro com toxicidade reduzida e com melhor solubilidade em água. Todavia, não se conseguiu desenvolver nenhum complexo de coordenação de platina que satisfizesse esses critérios.

A título de exemplo, refere-se a patente de invenção norte-americana Nº 4783452, atribuída a A. H. Haines e colaboradores, que descreve compostos derivados de cisplatina representados pela fórmula estrutural

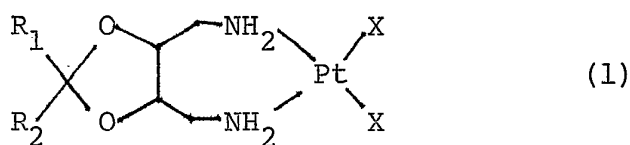


na qual os símbolos Y representam, cada um, grupos cloreto ou brometo; os símbolos R representam, cada um, grupo metilo ou um deles representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um grupo fenilo; e o símbolo n representa o inteiro 1.

É facto confirmado que estes compostos possuem poderosa actividade anti-tumor embora continuem a possuir também graves problemas de nefrotoxicidade e uma fraca solubilidade em água.

Sumário da invenção

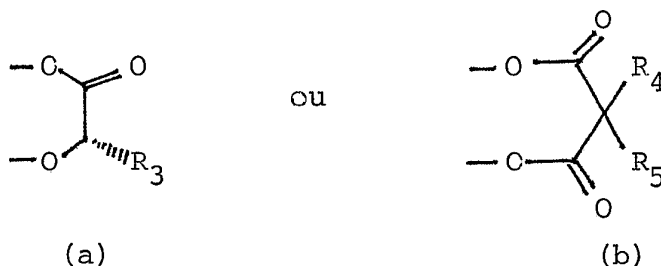
Constitui um objectivo fundamental da presente invenção proporcionar novos complexos de platina(II) que possuam poderosas actividades anti-tumor, com fraca toxicidade e uma boa solubilidade em água e que sejam úteis para o tratamento de cancros em seres humanos, representados pela fórmula geral



na qual

Os símbolos  $R_1$  e  $R_2$ , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), respectivamente, ou conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalcano;

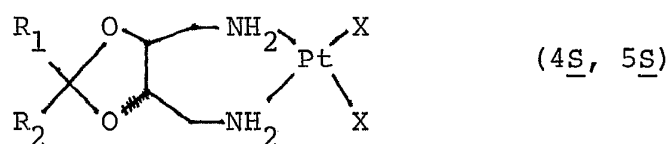
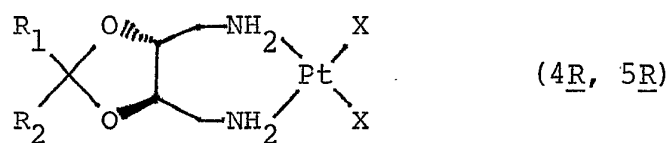
Os dois símbolos X conjuntamente formam um grupo representado pelas fórmulas gerais (a) ou (b)



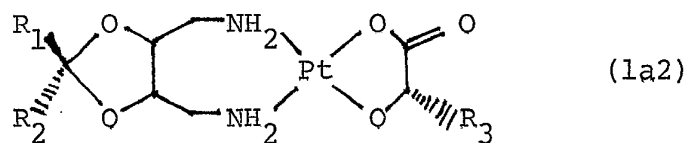
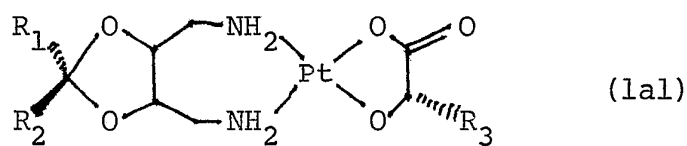
em que o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo; os símbolos  $R_4$  e  $R_5$ , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ),

respectivamente, ou conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo ciclobutano;

e as configurações absolutas nos respectivos centros quirais no radical 4,5-bis-(amino-metil)-1,3-dioxolano são (4R, 5R) ou (4S, 5S) representados pelas fórmulas gerais



Além disso, entre os compostos de fórmula geral (1), aqueles em que os dois símbolos X conjuntamente formam um grupo de fórmula geral (a), na qual os símbolos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são diferentes, existem como um dos seguintes estereoisômeros de fórmula geral



Os complexos de platina da presente invenção englobam todos os estereoisômeros anteriormente referidos de fórmulas gerais (1a1) e (1a2) e as suas misturas. Todavia, para os fins e objectivos da presente invenção, não se fará qualquer distinção entre esses dois isômeros. Numa mistura desses estereoisômeros de fórmulas gerais (1a1) e (1a2), não é fácil proceder à sua separação mas admite-se que esses dois estereoisômeros possuam um nível equivalente de actividade anti-tumor.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar processos para a preparação dos referidos complexos de platina(II) de fórmula geral (1).

Constitui um outro objectivo da presente invenção proporcionar novos intermediários úteis para aplicação nesses processos e em proporcionar processos para a preparação de outros intermediários utilizados a montante da sequência da reacção. Constitui ainda outro objectivo da presente invenção proporcionar uma composição farmacêutica anti-cancro que incorpore como ingrediente activo o referido complexo de platina(II).

#### Descrição pormenorizada da invenção

Os complexos de platina(II) de fórmula geral (1) em que as configurações absolutas dos respectivos centros quirálicos no radical 4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano são (4<sub>R</sub>, 5<sub>R</sub>), demonstram possuir uma actividade anti-tumor mais poderosa do que os compostos que possuem o radical de configuração (4<sub>S</sub>, 5<sub>S</sub>). Além disso, entre os compostos de configuração (4<sub>R</sub>, 5<sub>R</sub>), aqueles que possuem uma actividade anti-tumor ainda mais eficaz são aqueles em que os símbolos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> conjuntamente formam um grupo cicloalcano tal como um grupo ciclopentano ou ciclo-hexano;

aqueles em que os radicais representados pelos símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam ambos um grupo metilo ou um grupo etilo; aqueles em que qualquer dos símbolos  $R_1$  ou  $R_2$  representa um grupo etilo e o outro representa um grupo metilo ou um dos radicais  $R_1$  e  $R_2$  representa um grupo etilo ou isopropilo e o outro representa um átomo de hidrogênio; e também aqueles em que os dois símbolos X conjuntamente formam um grupo de fórmula geral (a), na qual o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hidrogênio ou formam um grupo de fórmula geral (b) na qual qualquer um dos símbolos  $R_4$  e  $R_5$  representa um átomo de hidrogênio.

A maior parte dos compostos representados pela fórmula geral (1) são solúveis em água. Em particular, os compostos que o radical representado pelo símbolo  $R_1$  é diferente do grupo representado pelo símbolo  $R_2$ , possuem melhor solubilidade em água; e quanto mais curta for a cadeia dos grupos alquilo representados pelos símbolos  $R_1$  ou  $R_2$ , tanto mais elevada é a solubilidade em água.

Por outro lado, é importante evidenciar que os compostos de fórmula geral (1) possuem uma nefrotoxicidade muito fraca.

Os compostos representativos da presente invenção englobam os compostos a seguir enumerados:

(glicolato- $\underline{O}, \underline{O}$ ) / (4 $\underline{R}$ , 5 $\underline{R}$ )-4,5-bis(aminometil)-1,3-dioxolano / platina(II);

(glicolato- $\underline{O}, \underline{O}$ ) / (4 $\underline{R}$ , 5 $\underline{R}$ )-4,5-bis(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano / platina(II);

(glicolato- $\underline{O}, \underline{O}$ ) / (4 $\underline{R}$ , 5 $\underline{R}$ )-4,5-bis(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano / platina(II);

(glicolato- $\underline{O}, \underline{O}$ ) ciclo-hexanoespiro-2' / (4' $\underline{R}$ , 5' $\underline{R}$ )-

- 4',5'-bis-(aminometil)-1,3'-dioxolano / platina(II);  
 (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano / platina(II);
- (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano / platina(II);
- (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropilo-1,3-dioxolano / platina(II);
- (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano / platina(II);
- (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano / platina(II);
- (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano / platina(II);
- (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano / platina(II);
- (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano / platina(II);
- cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano / platina(II);
- cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano / platina(II);
- cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano / platina(II);
- cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano / platina(II);
- cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano / platina(II);
- cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano / platina(II);

cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\int$ -platina (II).

Os compostos mais preferenciais englobam:

(glicolato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina (II);

(glicolato-O,O')-ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R, 5'R)-4',5'-bis-(aminometil)-1'3'-dioxolano  $\int$ -platina (II);

(glicolato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina (II);

(glicolato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina (II);

(glicolato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina (II);

(glicolato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina (II);

(glicolato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina (II);

cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina (II);

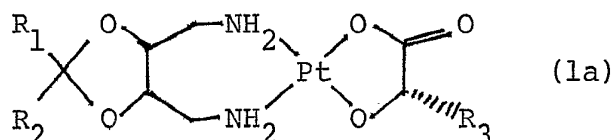
cis-malonato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina (II);

cis-malonato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina (II);

cis-malonato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina (II).

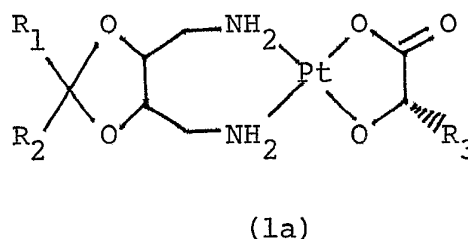
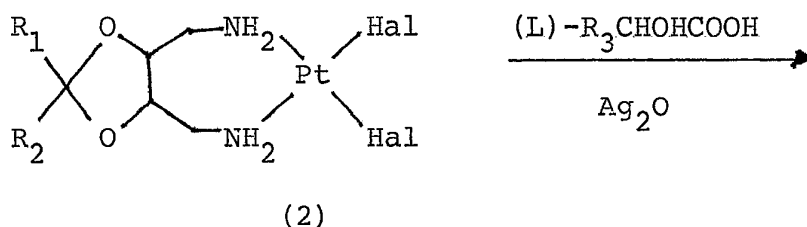
Os complexos de platina(II) de fórmula geral (1) podem ser preparados recorrendo a diversos métodos descrevendo-se seguidamente os métodos que são considerados mais preferenciais.

Os métodos A e B seguintes podem ser utilizados para a preparação de compostos de fórmula geral (1) na qual os dois símbolos X, conjuntamente formam um grupo de fórmula geral (a), isto é, os compostos representados de fórmula geral



na qual os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e as configurações absolutas têm os significados definidos antes.

Método A



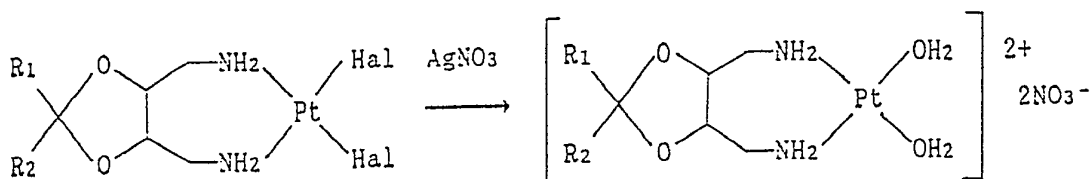
em que os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e as configurações absolutas têm os significados definidos antes e o símbolo Hal representa um átomo de halogênio.

No método A, faz-se reagir um complexo de di-halogeno-diamina-platina(II) de fórmula geral (2) com um composto de fórmula geral  $(L)-R_3CHOHCOOH$ , na qual o símbolo  $R_3$  representa um

átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, isto é, ácido glicólico ( $R_3=H$ ) ou ácido láctico ácido L-láctico ( $R_3=CH_3$ ) e óxido de prata (I), numa proporção equivalente compreendida entre 1:0,5:0,5 e 1:5:5, para proporcionar o desejado composto de fórmula geral (Ia). Esta reacção pode ser efectuada vantajosamente em meio aquoso ou num meio misto constituído por um dissolvente aquoso e por um dissolvente alcoólico tal como o metanol ou o etanol em ambiente ao abrigo da luz e a uma temperatura compreendida aproximadamente entre  $0^{\circ}C$  e  $100^{\circ}C$ , de preferência compreendida entre  $50^{\circ}C$  e  $70^{\circ}C$  durante um período de tempo variável entre 1 hora e 3 dias.

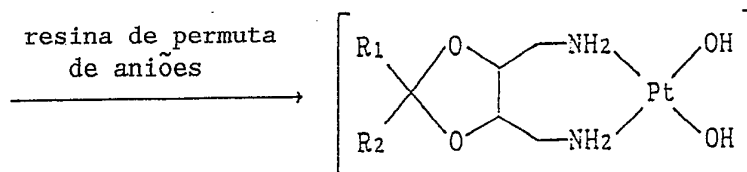
Método B

## Fase 1



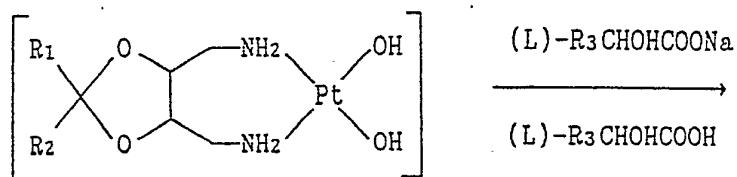
(2)

(3)

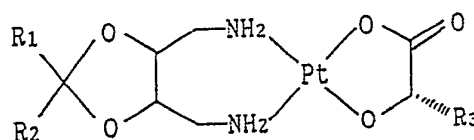


(4)

## Fase 2:



(4)



(1a)

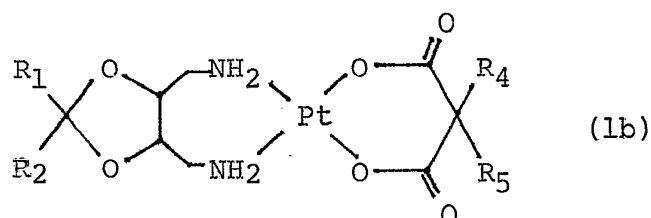
em que os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , as configurações absolutas e o símbolo Hal têm os significados definidos antes.

Na fase 1 do método B, faz-se reagir um complexo de di-halogenodiamina-platina(II) de fórmula geral (2), com uma solução aquosa de nitrato de prata, de preferência numa proporção molar de cerca de 1:2, para se obter uma solução aquosa de um complexo diaquoso de fórmula geral (3), o qual é depois conver-

tido em uma solução aquosa de um composto de fórmula geral (4), através de uma resina permutadora de aniões. A reação do composto de fórmula geral (2) com nitrato de prata pode ser efectuada vantajosamente em meio aquoso em ambiente ao abrigo da luz a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e 80°C durante um período de tempo variável entre 20 minutos e 3 dias. A resina permutadora de aniões utilizada para a conversão do composto de fórmula geral (3) no composto de fórmula geral (4) é geralmente uma resina de tipo OH- tal como a Amberlite IRA-400, Dowex I ou Daiacron SA-10A.

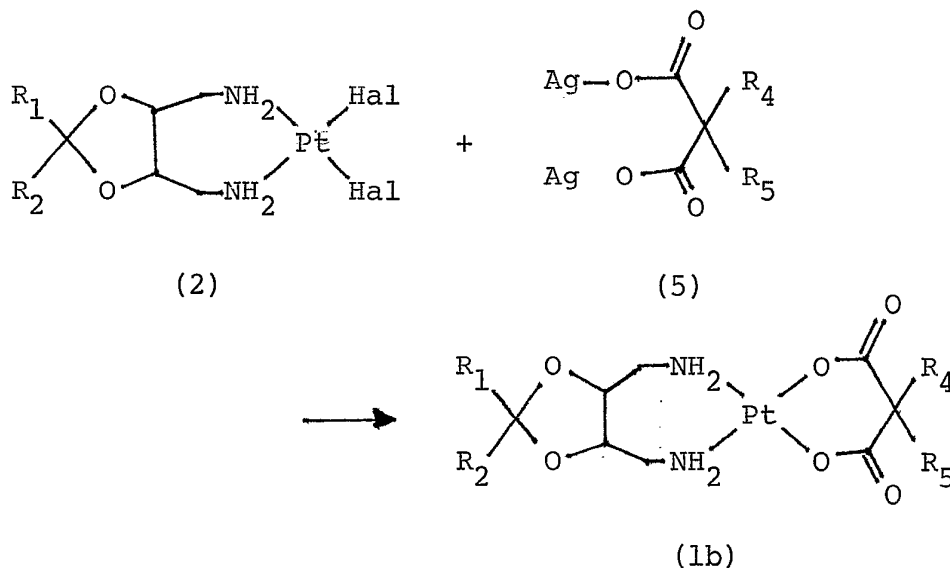
Depois, na fase 2, faz-se reagir a solução aquosa do composto de fórmula geral (4) obtida antes, com um ácido e um seu sal de fórmulas gerais (L)-R<sub>3</sub>CHOHCOOH e (L)-R<sub>3</sub>CHOHCOONa em que o símbolo R<sub>3</sub> representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, isto é, ácido glicólico e glicolato de sódio (R<sub>3</sub>=H) ou ácido L-lático e L-lactato de sódio (R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>), de preferência numa proporção molar variável entre 1:1:1 e 1:5:5, para proporcionar o desejado composto de fórmula geral (1a). Esta reação pode ser efectuada vantajosamente em meio aquoso em ambiente ao abrigo da luz e a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e 100°C, de preferência entre 50°C e 70°C, durante um período de tempo variável entre 1 hora e 3 dias.

Os métodos C e D seguintes podem ser utilizados para a preparação de compostos de fórmula geral (1) em que dois símbolos X, conjuntamente, formam um grupo de fórmula geral (b), isto é, os compostos de fórmula geral



na qual os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  e as configurações absolutas têm os significados definidos antes.

Método C



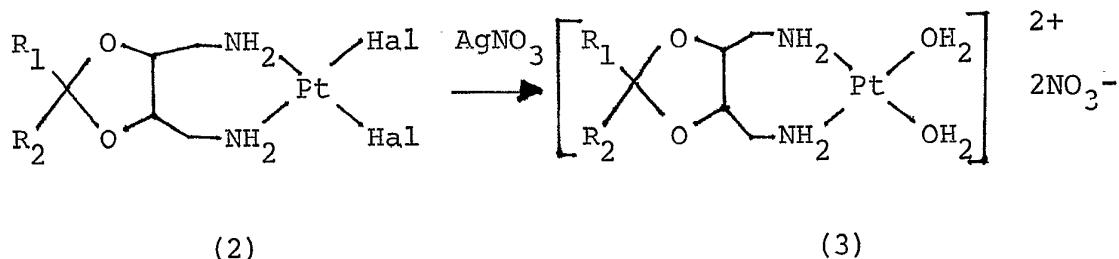
em que os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , as configurações absolutas e o símbolo Hal têm os significados definidos antes.

No método C, faz-se reagir um complexo de di-halogenodiamina-platina(II) de fórmula geral (2) com um sal de prata de fórmula geral (5), de preferência numa proporção molar variável entre 1:0,5 e 1:5, para se obter o desejado composto de fórmula geral (1b). A reacção efectua-se vantajosamente em meio aquoso em ambiente ao abrigo da luz e a uma temperatura compreendida aproximadamente entre  $0^{\circ}\text{C}$  e  $100^{\circ}\text{C}$ , de preferência compreendida entre  $50^{\circ}\text{C}$  e  $70^{\circ}\text{C}$ , durante um período de tempo variável entre 1 hora e 3 dias.

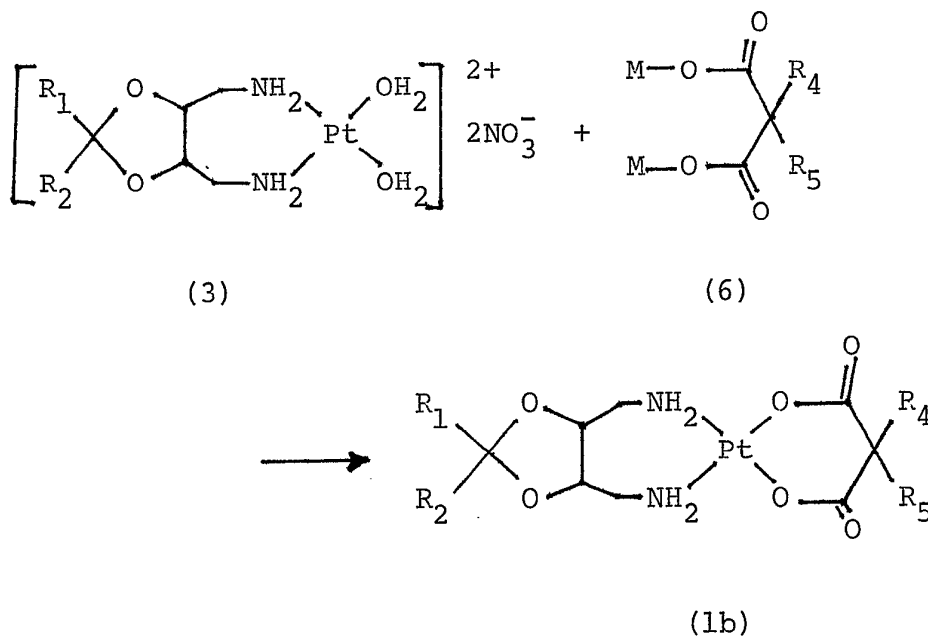
.../...

Método D

Fase 1:



Fase 2:



em que os símbolos  $R_1, R_2, R_4, R_5$ , as configurações absolutas e o símbolo Hal têm os significados definidos antes e o símbolo M representa um catião monovalente tal como os catiões de Na, K e semelhantes.

Na fase 1 do Método D, faz-se reagir um complexo de di-halogenodiamina-platina(II) com um ião de prata, por exemplo, com duas mole de nitrato de prata por mole do composto de fórmula geral (2) ou com uma mole de sulfato de prata por uma mole de composto de fórmula geral (2), para se obter uma solução aquosa.



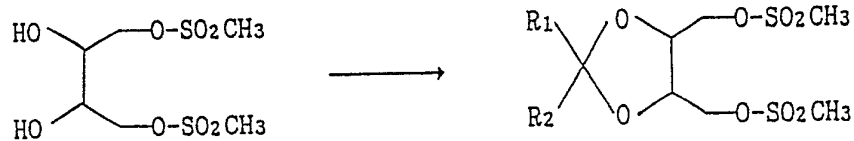
sa contendo um complexo diaquoso de fórmula geral (3). A reacção efectua-se vantajosamente em meio aquoso a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e 80°C durante um período de tempo variável entre 1 hora e 3 dias.

Depois, na fase 2, faz-se reagir a solução aquosa de um complexo diaquoso de fórmula geral (3) anteriormente obtida, com um composto de fórmula geral (6) para se obter o desejado composto de fórmula geral (1b). Esta reacção efectua-se vantajosamente em meio aquoso a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e 100°C durante um período de tempo variável entre 1 hora e 3 dias.

Nos métodos A a D descritos antes, para se obter um composto de fórmula geral (1) que possua as configurações absolutas (4<sub>R</sub>, 5<sub>R</sub>) nos centros quirálicos no 4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano, deve-se utilizar como material de partida um complexo de di-halogenodiamina-platina(II) de fórmula geral (2) que possua as correspondentes configurações (4<sub>R</sub>, 5<sub>R</sub>). De modo idêntico, para se obter um composto de fórmula geral (1) que possua as configurações absolutas (4<sub>S</sub>, 5<sub>S</sub>) nos centros quirálicos deve-se utilizar como material de partida um complexo de di-halogenodiamina-platina(II) de fórmula geral (2) com as correspondentes configurações absolutas.

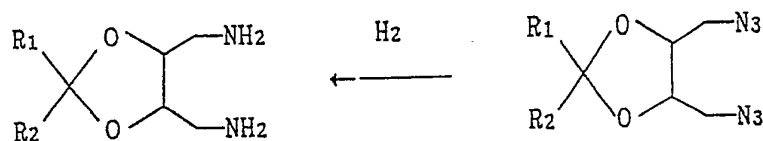
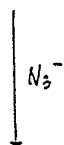
Os complexos de di-halogenodiamina-platina(II) de fórmula geral (2) utilizados como materiais de partida nos métodos A a D. podem ser preparados conforme a seguir se indica:

.../...



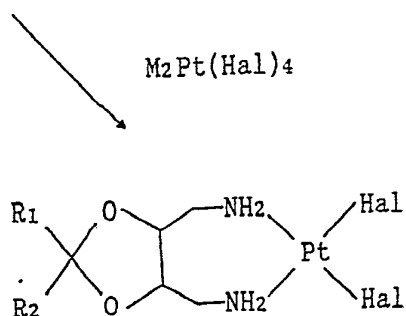
(7)

(8)



(10)

(9)



(2)

em que os símbolos  $R_1$  e  $R_2$ , as configurações absolutas e os símbolos Hal e M têm os significados definidos antes.

Conforme ilustrado anteriormente, utiliza-se um composto de fórmula (7), facilmente preparado de acordo com o método descrito em "J. Med. Chem.", 7, 1964; p-14, isto é, o composto 1,4-bis-(metanossulfonato) de treitol o qual se faz reagir com um aldeído, acetal, cetona ou cetal adequados, de preferência em presença de um catalisador ácido tal como o ácido

metanossulfônico, ácido sulfúrico concentrado ou semelhantes, para se obter o composto 1,3-dioxolano-4,5-bis(metanossulfonato) de fórmula geral (8). A seleção dos referidos aldeído, acetal, cetona ou cetal efectua-se de acordo com os substituintes representados pelos símbolos  $R_1$  e  $R_2$ . Por exemplo, selecciona-se o formaldeído, no caso de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representarem átomos de hidrogênio; selecciona-se acetaldeído dietil-acetal no caso de qualquer um dos símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representar um grupo metilo e o outro representar um átomo de hidrogênio; selecciona-se o propionaldeído dietil-acetal no caso de qualquer dos símbolos  $R_1$  ou  $R_2$  representar um grupo etilo e o outro representar um átomo de hidrogênio; selecciona-se isobutilaldeído no caso de um dos símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representar um grupo isopropilo e o outro representar um átomo de hidrogênio; selecciona-se ciclo-pentanona no caso de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representarem grupos que, conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo ciclopentano; ou selecciona-se ciclo-hexanona no caso de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representarem grupos que conjuntamente com o átomo de carbono aos quais estão ligados formam um grupo ciclo-hexano.

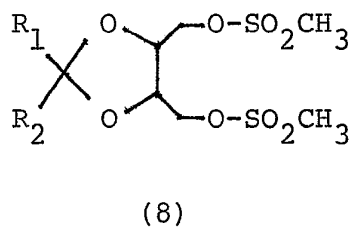
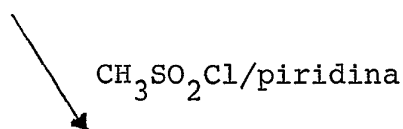
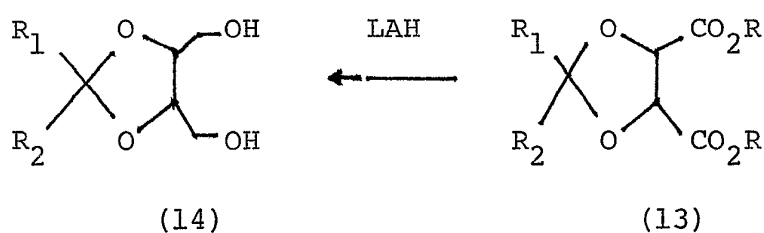
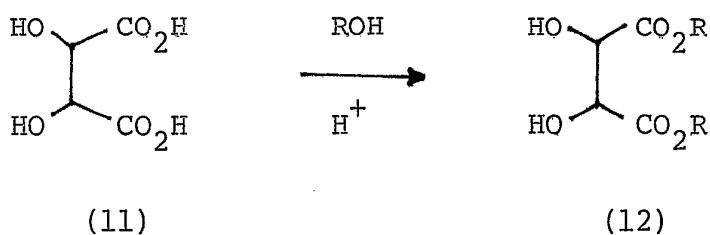
Depois faz-se reagir o composto de fórmula geral (8) assim obtido, com um ião azida em N,N-dimetilformamida a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 20°C e 120°C durante um período de tempo variável entre 1 e 24 horas para se obter um composto 4,5-bis(azidometil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (9).

A seguir, submete-se o referido composto 4,5-bis(azidometil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (9) a um processo de redução para se obter um composto 4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxo-

lano de fórmula geral (10), utilizando-se para isso um método convencional tal como a redução com hidrogênio em presença de um catalisador constituído por paládio em carvão ou óxido de platina(IV) em meio alcoólico a uma pressão compreendida aproximadamente entre  $10^5$  Pa e  $4,9 \times 10^5$  Pa e a uma temperatura variável entre  $0^\circ\text{C}$  e  $50^\circ\text{C}$  durante um período de tempo compreendido entre 30 minutos e 1 dia.

Finalmente, faz-se reagir o composto de fórmula geral (10) com uma quantidade equimolar do sal tetra-halogeno-platina(II) de fórmula geral  $M_2Pt(Hal)_4$ , na qual os símbolos M e Hal têm os significados definidos antes, geralmente em meio aquoso a uma temperatura compreendida aproximadamente entre  $0^\circ\text{C}$  e  $100^\circ\text{C}$ , de preferência compreendida entre  $50^\circ\text{C}$  e  $70^\circ\text{C}$  e à pressão normal, mas de preferência sob uma corrente de um gás inerte tal como o azoto ou o argon, para se obter o complexo de di-halogeno-diamina-platina(II) de fórmula geral (2).

É possível preparar um composto de fórmula geral (8) recorrendo a um método alternativo o qual se caracteriza pelos passos seguintes:



em que os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas têm os significados definidos antes e o símbolo R representa um grupo metilo ou etilo.

De acordo com o método referido antes, faz-se reagir o ácido tartárico de fórmula (11) com metanol ou com etanol em presença de um catalisador ácido para se obter um diéster de ácido tartárico de fórmula geral (12). Faz-se reagir o composto de fórmula geral (12) com um aldeído, acetal, cetona ou ce-

tal adequados, de preferência em presença de um catalisador ácido tal como o ácido metanossulfônico, o ácido sulfúrico concentrado e semelhantes, ou em presença de pentóxido de fósforo (Tsuzuki, et al., "Bull. Chem. Soc. Japan"; 15, 1940; p.55, para se obter um diéster do ácido 1,3-dioxolano-4,5-dicarboxílico de fôrmula geral (13). Os referidos aldeído, acetal, cetona ou cetal adequados podem ser seleccionados de acordo com os substituintes representados pelos símbolos  $R_1$  e  $R_2$ , tal como anteriormente ilustrado. Depois efectua-se a redução do composto de fôrmula geral (13) com hidreto de alumínio e lítio (HAL) para se obter um composto 4,5-bis-(hidroximetil)-1,3-dioxolano de fôrmula geral (14). A seguir faz-se reagir esse composto de fôrmula geral (14) com cloreto de metanossulfonilo em piridina para se obter um composto 1,3-dioxolano-4,5-bis-(metanossulfonato) de fôrmula geral (8).

É possível obter os compostos de fórmulas gerais (8), (9), (10) e (2) que possuem configurações absolutas (4R, 5R) nos respectivos centros quirâlicos no referido composto 4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano, a partir de compostos iniciais de fôrmula (7) ou (11) existentes na configuração D, isto é, 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol ou ácido D-tartárico. No caso de o composto de fórmula (7) ou (11) existir em configuração L, isto é, 1,4-bis-(metanossulfonato) de L-treitol ou ácido L-tartárico, obtêm-se compostos de fórmulas gerais (8), (9), (10) e (2) que possuem as configurações (4S, 5S).

Os compostos intermediários de fórmulas (9), (10) e (2) obtidos no procedimento anteriormente descrito são compostos novos com a excepção dos compostos de fórmula geral (9) em que os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um grupo metilo e tam-

bém com a excepção dos compostos de fórmula geral (10) na qual os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um grupo metilo.

Os complexos de platina(II) da presente invenção possuem características farmacológicas aperfeiçoadas tais como excelentes actividades anti-tumor, fraca nefrotoxicidade e uma boa solubilidade em água e noutros dissolventes e além disso são também úteis como agentes anti-cancro.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados através de quaisquer métodos adequados e conhecidos sendo incorporados em veículos farmacêuticamente aceitáveis e se necessário adiciona-se um adjuvante. Por exemplo, no caso de administração oral, é possível formular os compostos da presente invenção preparando uma composição sólida tal como comprimidos, pílulas, grânulos, pós, cápsulas e semelhantes, ou preparando uma composição líquida tal como uma solução, uma suspensão, uma emulsão e semelhantes. No caso de essa preparação se destinar a administração parentérica, pode ser convenientemente preparada segundo uma fórmula para injeção, em ampola de infusão intravenosa por gotejamento e semelhantes. Para a preparação de uma formulação para injeção, dissolve-se preferencialmente o composto em água destilada ou em uma solução aquosa de um sal tal como o cloreto de sódio. Para a preparação de uma ampola para infusão intravenosa por gotejamento é possível dissolver o composto num fluido adequado em terapia tal como uma solução de soro fisiológico, uma solução contendo glicose e cloreto de sódio e soluções de tipo idêntico.

A dose eficaz dos compostos da presente invenção pode variar com o estado físico dos doentes e com a localização e o estado dos tumores. De um modo geral, verificou-se que era van-

tajoso administrar os compostos activos em quantidades variáveis aproximadamente entre 50 e 1000 mg por  $\text{lm}^2$  de área da superfície corporal para se conseguir o resultado desejado.

Seguidamente ilustra-se a presente invenção com vários exemplos os quais não devem ser considerados como limitativos do âmbito da invenção.

A estrutura dos compostos de fórmula geral (II) da presente invenção foi confirmada por diversos métodos analíticos tais como a espectrometria de infravermelhos (IV), a espectrometria de RMN- $^1\text{H}$ , a espectrometria de RMN- $^{13}\text{C}$ , a análise elementar, a espectrometria de massa por bombardeamento rápido do átomo e por métodos idênticos.

Exemplo 1A: Síntese de (glicolato- $\underline{0,0}$ ) / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano /-platina(II) pelo Método A.

---

Preparou-se uma mistura de cis-di-iodo / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano /-platina(II) (0,50 g, 0,86 mmole), ácido glicólico (0,13 g, 1,71 mmole) e óxido de prata(I) (0,40 g, 1,72 mmole) em água (30 ml) e agitou-se à temperatura de  $60^\circ\text{C}$  durante a noite e ao abrigo da luz. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para a temperatura ambiente, filtrou-se através de uma almofada de celite, e depois lavou-se com um pequeno volume de água o resíduo filtrado. Procedeu-se à combinação do filtrado e dos produtos de lavagem e concentrou-se a pressão reduzida até ao volume de 5 ml e a seguir purificou-se por cromatografia em líquido de elevado rendimento (CLER) preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak

C18-100Å" utilizando-se água como fase móvel. Concentrou-se o produto de eluição a pressão reduzida até se obter um pequeno volume e liofilizou-se para se obter uma quantidade de 0,198 g de (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca.

Rendimento: 57%

IV(KBr): 3445, 3222, 3069  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1645  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ (D<sub>2</sub>O/DSS):  $\delta$  2,87(m, 2 H, 2 CHNH<sub>2</sub>), 3,38(m, 2 H, 2 CHNH<sub>2</sub>),  
4,10(s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4,59(m, 2 H, 2 CH), 5,05  
(s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O)

DSS ( $\delta$  = 0,015 ppm em D<sub>2</sub>O), utilizado como padrão interno

RMN- $^{13}\text{C}$ (D<sub>2</sub>O/DSS):  $\delta$  48,52, 48,82, 69,30, 79,49, 79,53, 95,42,  
195,49

DSS ( $\delta$  = -1,600 ppm em D<sub>2</sub>O), utilizado como padrão interno

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 401( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 402( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e 403( $^{196}\text{Pt}$ ,  
25%)

Exemplo 1B: Síntese de (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) pelo método B

A uma suspensão agitada de cis-di-iodo / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) (0,50 g, 0,86 mmole) em água (15 ml) adicionou-se uma solução de nitrato de prata (0,29 g, 1,72 mmole) em água (15 ml). Aqueceu-se a mistura à temperatura de 60°C durante 2 horas ao abrigo da luz, deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente, filtrou-se através de uma almofada de celite e lavou-se com um pequeno volume de água o resíduo filtrado. Efectuou-se a combinação do filtrado e dos produtos de lavagem e concentrou-se a pressão reduzida até ao volu

me de 10 ml e fez-se passar através de uma coluna de resina de permuta de aniões de Amberlite IRA-400 (tipo OH<sup>-</sup> 20 ml) utilizando-se água como eluente. A uma quantidade de 30 ml de eluído alcalino adicionou-se ácido glicólico (0,07 g, 0,92 mmole) e adicionou-se também uma solução aquosa 1M de glicolato de sódio (3,44 ml). Agitou-se a mistura à temperatura de 60°C durante a noite e ao abrigo da luz, deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida até ao volume de 5 ml. Purificou-se o concentrado por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A para proporcionar uma quantidade de 0,194 g de (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano / -platina(II). Rendimento de 56%.

Exemplo 2A: Síntese de (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano / -platina(II) pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,82 mmole) de cis-di-iodo- / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano / -platina(II) com ácido glicólico (0,13 g, 1,71 mmole) e com óxido de prata (I) (0,38 g, 1,64 mmole) em água (30 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,149 g de (glicolato-O,O') / (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano / -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak Cl8-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água/metanol (9:1, v/v).

Rendimento: 42%

IV(KBr): 3430, 3142, 3085  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1657  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ /DSS):  $\delta$  1,47(s, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2,86(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ),  
3,32(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 4,10(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  
4,71(m, 2 H, 2 CH)

DSS ( $\delta = 0,015$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ /DSS):  $\delta$  26,56, 49,36, 49,65, 69,27, 79,18, 111,35,  
195,51

DSS ( $\delta = -1,600$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$  ( $^{194}\text{Pt}$ , 33%),  $430$  ( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e  $431$  ( $^{196}\text{Pt}$ ,  
25%)

Exemplo 2B: Síntese de (glicolato- $\underline{\text{O}}$ , $\underline{\text{O}}$ )- $\int$  (4 $\underline{\text{R}}$ , 5 $\underline{\text{R}}$ )-  
-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil,1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)  
pelo método B.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,82 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4 $\underline{\text{R}}$ , 5 $\underline{\text{R}}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com nitrato de prata (0,28 g, 1,65 mmole) e a seguir fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400, e a seguir fez-se reagir com ácido glicólico (0,06 g, 0,79 mmole) e com glicolato de sódio (3,3 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quantidade de 0,161 g de (glicolato- $\underline{\text{O}}$ , $\underline{\text{O}}$ )- $\int$  (4 $\underline{\text{R}}$ , 5 $\underline{\text{R}}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca, após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 2A. Rendimento de 46%.

.../...

Exemplo 3A; Síntese de (glicolato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -  
-platina(II) pelo método A.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,79 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) com ácido glicólico (0,12 g, 1,58 mmole) e com óxido de prata (I) (0,37 g, 1,60 mmole) numa mistura constituída por água (55 ml) e por metanol (5 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,243 g de (glicolato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca, após purificação por CLER preliminar de fase inversa utilizando uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" e utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (6:4, v/v).  
Rendimento: 68%

IV(KBr): 3409, 3211, 3143  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ /DSS):  $\delta$  1,60-2,00(m, 8 H, ciclopentilo), 2,86(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,33(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 4,10(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,66(m, 2 H, 2 CH)

DSS ( $\delta$  = 0,015 ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ /DSS):  $\delta$  23,88, 37,11, 49,22, 49,50, 69,29, 79,05, 121,09, 195,51

DSS ( $\delta$  = -1,600 ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

EM-BAR: (M+H) $^+$  = 455( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 456( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e 457( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 3B: Síntese de (glicolato-0,0')- $\int$  (4R,5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -  
-platina(II) pelo método B.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,70 mmole) de cis-di-iodo  $\int$  (4R,5R)-4,5-bis(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) com nitrato de prata (0,27g, 1,59 mmole) e a seguir fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400, e depois fez-se reagir com ácido glicólico (0,06g, 0,79 mmole) e com glicolato de sódio (3,2 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quantidade de 0,178 g de (glicolato-0,0')- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca, após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 3A. Rendimento de 50%.

Exemplo 4A: Síntese de (glicolato-0,0')-ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R,5'R)-4',5'-bis(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,77 mmole) de cis-di-iodo ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R-5'R)-4',5'-bis-(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$ -platina(II) com ácido glicólico (0,12g, 1,58 mmole) e com óxido de prata (I) (0,36 g, 1,55 mmole) numa mistura constituída por água (110 ml) e por metanol (10 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A para se obter uma quantidade de 0,174 g de (glicolato-0,0')-ciclo-hexano-espiro-

$\text{cis-di-iodo ciclo-hexano-espiro-2'-(4'R,5'R)-4',5'-bis(aminometil)-1',3'-dioxolano}$  -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (6:4, v/v).

Rendimento: 48%

IV(KBr): 3417, 3218, 3143  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1634  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  1,34(s lr, 2 H, ciclo-hexilo), 1,54  
(s lr, 8 H, ciclo-hexilo), 2,55(m, 2 H),  
2  $\text{CHNH}_2$ , 3,14(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,78  
(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,40(m, 2 H, 2 CH), 4,93  
(s largo, 1H, NH), 5,15(s lr, 2 H, 2 NH),  
5,24(s lr, 1 H, NH)

RMN- $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  23,79, 24,83, 35,96, 36,00, 48,92,  
48,96, 69,70, 78,17, 78,21, 109,43, 191,91

EM-BAR: (M+H) $^+$  = 469( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 470( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e  
471( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 4B: Síntese de  $\text{glicolato-O,O'}$ -ciclo-hexano-espiro- $2'-(4'R, 5'R)-4',5'-bis(aminometil)-1',3'-dioxolano}$  -platina(II) pelo método B.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,77 mmole) de cis-di-iodo ciclo-hexano-espiro-2'-(4'R,5'R)-4',5'-bis(aminometil)-1',3'-dioxolano -platina(II) com nitrato de prata (0,26g, 1,53 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a seguir fez-se reagir com ácido glicólico (0,06g, 0,79 mmole) e com glicolato de sódio (3,1 ml de uma solução aquosa 1M) por um

processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quantidade de 0,084 g de (glicolato-O,O')-ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R,5'R)-4',5'-bis-(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$  -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 4A. Rendimento de 23%.

Exemplo 5A: Síntese de (glicolato-O,O')- $\int$  (4R-5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo método A.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,84 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4R-5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com ácido glicólico (0,13 g, 0,17 mmole) e com óxido de prata (I) (0,39 g, 1,68 mmole) em água (30 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,225 g de (glicolato-O,O')- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (95:5, v/v).

Rendimento: 64%

IV(KBr): 3451, 3213, 3139  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1634  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ /DSS):  $\delta$  1,40(d,  $\underline{J}$  = 4,8 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,87

(m, 2 H, 2  $\underline{\text{CHNH}}_2$ ), 3,28(m, 1 H,  $\underline{\text{CHNH}}_2$ ),

3,39(m, 1 H,  $\underline{\text{CHNH}}_2$ ), 4,10(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ )

4,64(m, 1 H, CH), 4,71(m, 1 H, CH, sobreposto

com HOD), 5,28(q,  $\underline{J}$  = 4,8 Hz, 1 H, CH)

DSS ( $\delta = 0,015$  ppm em  $D_2O$ ), utilizado como padrão interno  
RMN- $^{13}C(D_2O/DSS)$ ;  $\delta$  19,51, 48,57, 48,73, 48,86, 49,05, 69,29,  
78,82, 80,77, 102,70, 195,46

DSS ( $\delta = -1,600$  ppm em  $D_2O$ ), utilizado como padrão interno  
EM-BAR:  $(M+H)^+$  = 415 ( $^{194}Pt$ , 33%), 416 ( $^{195}Pt$ , 34%) e  
417 ( $^{196}Pt$ , 25%)

Exemplo 5B: Síntese de (glicolato-O, O')- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo  
método B.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,84 mmole)  
de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dio  
xolano  $\int$ -platina(II) com nitrato de prata (0,28 g, 1,65 mmole)  
e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma colu  
na de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a seguir  
fez-se reagir com ácido glicólico (0,06 g, 0,79 mmole) e com  
glicolato de sódio (3,4 ml de uma solução aquosa 1M) por um pro  
cesso idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quan  
tidade de 0,273 g de (glicolato-O, O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(amino  
metil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e  
de cor branca após purificação por um processo idêntico ao des-  
crito no exemplo 5A. Rendimento 78%.

Exemplo 6A: Síntese de (glicolato-O, O')- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo  
método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,82 mmole)

de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com ácido glicólico (0,13 g, 1,71 mmole) e com óxido de prata (I) (0,38 g, 1,64 mmole) em água (30 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A para se obter uma quantidade de 0,234 g de (glicolato-O, O')- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak Cl8-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (9:1, v/v).

Rendimento: 66%

IV(KBr): 3431, 3132  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ (D<sub>2</sub>O/DSS):  $\delta$  0,93(t,  $\underline{J}$  = 7,5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,72(dq,  $\underline{J}$  = 4,5 Hz,  $\underline{J}$  = 7,5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,88 (m, 2 H, 2 CHNH<sub>2</sub>), 3,29(m, 1 H, CHNH<sub>2</sub>), 3,39 (m, 1 H, CHNH<sub>2</sub>), 4,10(s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4,61(m, 1 H, CH), 4,68(m, 1 H, CH, sobreposto com HOD), 5,15(t,  $\underline{J}$  = 4,5 Hz, 1 H, CH)

DSS ( $\delta$  = 0,015 ppm em D<sub>2</sub>O), utilizado como padrão interno

RMN- $^{13}\text{C}$ (D<sub>2</sub>O/DSS):  $\delta$  7,89, 26,90, 48,65, 48,70, 48,94, 49,00, 69,28, 78,85, 80,57, 106,43, 195,48

DSS ( $\delta$  = -1,600 ppm em D<sub>2</sub>O), utilizado como padrão interno

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 429( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 430( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e 431( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 6B: síntese de (glicolato-O, O')- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método B.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,82 mmole)

de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com nitrato de prata (0,28 g, 1,65 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e depois fez-se reagir com ácido glicólico (0,06 g, 0,79 mmole) e com glicolato de sódio (3,3 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quantidade de 0,189 g de (glicolato-O, O')- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 6A. Rendimento de 54%.

Exemplo 7A: Síntese de (glicolato-O, O')- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,80 mmole) de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com ácido glicólico (0,12 g, 1,58 mmole) e com óxido de prata (I) (0,37 g, 1,60 mmole) em uma mistura constituída por água (55 ml) e por metanol (5 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,267 g de (glicolato-O, O')- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (7:3, v/v).

Rendimento: 75%

IV(KBr): 3425, 3218, 3143  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1634  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$ ):  $\delta$  0,94(d,  $\underline{J} = 6,9$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,89  
(m, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,86(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ),  
3,30(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 3,39(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ),  
4,10(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,58(m, 1 H, CH), 4,64  
m, 1 H, CH, sobreposto com HOD), 4,98(d,  
 $\underline{J} = 4,2$  Hz, 1 H, CH)

DSS( $\delta = 0,015$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$ ):  $\delta$  16,69, 16,79, 32,02, 48,66, 48,72, 48,96,  
49,02, 69,28, 78,97, 80,48, 109,26, 195,50

DSS( $\delta = -1,600$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 443(^{194}\text{Pt}, 33\%), 444(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e}$   
 $445(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 7B: Síntese de (glicolato- $\underline{\text{O}}, \underline{\text{O}}'$ )- $\underline{\text{I}}$  (4 $\underline{\text{R}}$ , 5 $\underline{\text{R}}$ )-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\underline{\text{I}}$ -platina(II)  
pelo método B.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,80 mmole)  
de cis-di-iodo- $\underline{\text{I}}$  (4 $\underline{\text{R}}$ , 5 $\underline{\text{R}}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-  
-dioxolano  $\underline{\text{I}}$ -platina(II) com nitrato de prata (0,27 g, 1,59 mmole)  
e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma  
coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a se-  
guir fez-se reagir com ácido glicólico (0,06 g, 0,79 mmole) e  
com glicolato de sódio (3,2 ml de uma solução aquosa 1M) por um  
processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma  
quantidade de 0,102 g de (glicolato- $\underline{\text{O}}, \underline{\text{O}}'$ )- $\underline{\text{I}}$  (4 $\underline{\text{R}}$ , 5 $\underline{\text{R}}$ )-4,5-bis-  
-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\underline{\text{I}}$ -platina(II) no estado  
sólido e de cor branca após purificação por um processo idênti-

co ao descrito no exemplo 7A. Rendimento de 29%.

Exemplo 8: Síntese de (glicolato-O,O')-∕ (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano ∕-platina(II)  
pelo método A.

Fez-se reagir uma quantidade de 1,42 g (2,23 mmole) de cis-di-iodo-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano ∕-platina(II) com ácido glicólico (0,34 g, 4,46 mmole) e com óxido de prata (I) (1,03 g, 4,46 mmole) em uma mistura constituída por água (100 ml) e por metanol (10 ml), por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,616 g de (glicolato-O,O')-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano ∕-platina(II) no estado sólido e de cor branca, após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (6:4, v/v).

Rendimento: 60%

IV(KBr): 3422, 3208  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ /DSS):  $\delta$  0,91(t,  $\underline{J} = 7,2$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,73  
(q,  $\underline{J} = 7,2$  Hz, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2,80-2,96  
(m, 2 H, 2  $\underline{\text{CHNH}}_2$ ), 3,29-3,42(m, 2 H,  
2  $\underline{\text{CHNH}}_2$ ), 4,10(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,71(m, 2 H,  
2 CH, sobreposto com HOD)

DSS( $\delta = 0,015$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 457(^{194}\text{Pt}, 33\%), 458(^{195}\text{Pt}, 34\%)$  e  
459( $^{196}\text{Pt}, 25\%$ )

Exemplo 9: Síntese de (glicolato-O,O')-∕ (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano ∕-platina(II)  
pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,22 g (1,96 mmole) de cis-di-iodo-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano ∕-platina(II) com ácido glicólico (0,30 g, 3,92 mmole) e com óxido de prata (I) (0,91 g, 3,92 mmole) em uma mistura constituída por água (90 ml) e por metanol (10 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A para se obter uma quantidade de 0,607 g de (glicolato-O,O')-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano ∕-platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak Cl8-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (6:4, v/v).

Rendimento: 70%

IV(KBr): 3425, 3142  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1645  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$ ):  $\delta$  0,92(t,  $\underline{J}$  = 6,6 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,43(s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,75(q,  $\underline{J}$  = 6,6 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2,78-2,98(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,28-3,42(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 4,10(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,72(m, 2 H, 2 CH, sobreposto com HOD)

DSS ( $\delta$  = 0,015 ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$ ):  $\delta$  8,25, 24,66, 32,69, 49,42, 49,52, 69,27, 79,04, 79,64, 113,44, 195,44

DSS ( $\delta$  = -1,600 ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 443(^{194}\text{Pt}, 33\%), 444(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e } 445(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 10: Síntese de (glicolato- $\underline{O}, \underline{O}'$ )- $\underline{\int}$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano  $\underline{\int}$ -platina(II) p $\underline{e}$   
lo método A.

Fez-se reagir uma quantidade de 1,00 g (1,91 mmole) de cis-di-iodo- $\underline{\int}$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano  $\underline{\int}$ -platina(II) com ácido glicólico (0,29 g, 3,82 mmole) e com óxido de prata (I) (0,89 g, 3,82 mmole) em uma mistura constituída por água (90 ml) e por metanol (10 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A para se obter uma quantidade de 0,470 g de (glicolato- $\underline{O}, \underline{O}'$ )- $\underline{\int}$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano  $\underline{\int}$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (5:5, v/v).

Rendimento: 56%

IV(KBr): 3422, 3210, 3131  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$ ):  $\delta$  0,94(t,  $\underline{\int}$  = 7,2 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,41(m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,68(m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2,81-2,97(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,23-3,34(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 3,34-3,45(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 4,10(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,62(m, 2 H, 2 CH, sobreposto com HOD), 5,19(t,  $\underline{\int}$  = 4,2 Hz, 1 H, CH)

DSS ( $\delta$  = 0,015 ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 443(^{194}\text{Pt}, 33\%), 444(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e } 445(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

.../...

Exemplo 11: Síntese de (glicolato-O,O')- $\lambda$  (4R, 5R)-  
 $\lambda$ -4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II)  
 pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,00 g (1,96 mmole) de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com ácido glicólico (0,28 g, 3,72 mmole) e com óxido de prata (I) (0,86 g, 3,72 mmole) em uma mistura constituída por água (90 ml) e por metanol (10 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A para se obter uma quantidade de 0,257 g de (glicolato-O,O')- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak Cl8-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (5:5, v/v).

Rendimento: 30%

IV(KBr): 3430, 3140, 3082  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1653  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 457(<sup>194</sup>Pt, 33%), 458(<sup>195</sup>Pt, 34%) e  
 459(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 12: Síntese de (glicolato-O,O')- $\lambda$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,97 g (1,80 mmole) de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com ácido glicólico (0,27 g, 3,60 mmole)

e com óxido de prata (I) (0,83 g, 3,60 mmole) em uma mistura constituída por água (90 ml) e por metanol (10 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,402 g de (glicolato-O,O')- $\gamma$ -(4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca, após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "DELTA pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (5:5, v/v).

Rendimento: 49%

IV(KBr): 3486, 3190, 3063  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1645  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 457(<sup>194</sup>Pt, 33%), 458(<sup>195</sup>Pt, 34%) e  
459(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 13A: Síntese de (L-lactato-O,O')- $\gamma$ -(4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,86 mmole) de cis-di-iodo- $\gamma$ -(4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) com ácido L-láctico (0,18 g de uma solução a 85% em água, 1,72 mmole e com óxido de prata (I) (0,40 g, 1,72 mmole) em água (30 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A para se obter uma quantidade de 0,206 g de (l-lactato-O,O')- $\gamma$ -(4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (93:7, v/v).

Rendimento: 58%

IV(KBr): 3426, 3209, 3132  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1628  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$ ):  $\delta$  1,30(d,  $\underline{J} = 6,9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,89  
(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,40(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ),  
4,17(q,  $\underline{J} = 6,9$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4,60(m, 2 H,  
2 CH), 5,05(s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )

DSS( $\delta = 0,015$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$ ):  $\delta$  22,62, 48,47, 48,82, 75,19, 79,53,  
79,58, 95,43, 196,47

DSS( $\delta = -1,600$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

EM-BAR: (M+H) $^+$  = 415( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 416( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e  
417( $^{196}$ (t, 25%))

Exemplo 13B: Síntese de (L-lactato- $\underline{\text{O}},\underline{\text{O}'}$ )- $\underline{\text{J}}$  (4 $\underline{\text{R}},5\text{R}$ )-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\underline{\text{J}}$ -platina(II) pelo método  
B.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,86 mmole) de cis-di-iodo- $\underline{\text{J}}$  (4 $\underline{\text{R}},5\text{R}$ )-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\underline{\text{J}}$ -platina(II) com nitrato de prata (0,29 g, 1,72 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e fez-se reagir também com ácido Láctico (0,14 g de uma solução a 85% em água, 1,29 mmole) e com lactato de sódio (3,44 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B para se obter uma quantidade de 0,085 g de (L-lactato- $\underline{\text{O}},\underline{\text{O}'}$ )- $\underline{\text{J}}$  (4 $\underline{\text{R}},5\text{R}$ )-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\underline{\text{J}}$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 13A. Rendimento de 24%.

Exemplo 14A; Síntese de (L-lactato-O,O')- $\lambda$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método A.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,82 mmole) de cis-di-iodo $\lambda$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com ácido L-láctico (0,17 g de uma solução a 85% em água, 1,64 mmole) e com óxido de prata (I) (0,38 g, 1,64 mmole) em água (30 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,265 g de (L-lactato-O,O')- $\lambda$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta paK C18-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (7:3, v/v).

Rendimento: 73%

IV(KBr): 3419, 3216, 3131  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1634  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  1,14(d,  $J = 6,9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,37(s, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2,66(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 2,80(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 3,18(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,68(q,  $J = 6,9$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4,66(m, 2 H, 2 CH), 6,16(s lr, 1 H, NH), 6,22(s lr, 1 H, NH), 6,48(s lr, 2 H, 2 NH)

RMN- $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  21,33, 26,39, 48,01, 48,29, 66,91, 77,49, 77,94, 108,74, 180,70

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 443(^{194}\text{Pt}, 33\%), 444(^{195}\text{Pt}, 34\%)$  e  $445(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 14B: Síntese de (L-lactato-O,O')- $\int$  (4R,5R)-  
 -4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)  
 pelo método B.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,82 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com nitrato de prata (0,28 g, 1,65 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a seguir fez-se reagir com ácido L-láctico (0,13 g de uma solução a 85% em água, 1,23 mmole) e com lactato de sódio (3,3 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B para se obter uma quantidade de 0,203 g de (L-lactato-O,O')- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 14A. Rendimento de 56%.

Exemplo 15A: Síntese de (L-lactato-O,O')- $\int$  (4R,5R)-  
 -4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -  
 -platina(II) pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,79 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) com ácido L-láctico (0,25g de uma solução a 85% em água, 2,36 mmole) e com óxido de prata (I) (0,55 g, 2,36 mmole) em uma mistura constituída por água (55 ml) e metanol (5 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,175 g de (L-lactato-



to-Q,Q')- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (6:4, v/v).

Rendimento: 47%

IV(KBr): 3413, 3207, 3143  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1642  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 469 (<sup>194</sup>Pt, 33%), 470 (<sup>195</sup>Pt, 34%) e

471 (<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 15B: Síntese de (L-lactato-Q,Q')- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) pelo método B.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,79 mmole) de cis-di-iodo $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) com nitrato de prata (0,26 g, 1,54 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a seguir fez-se reagir com ácido L-láctico (0,08 g de uma solução a 85% em água) e lactato de sódio (3,1 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quantidade de 0,259 g de (L-lactato-Q,Q')- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 15A. Rendimento de 70%.

Exemplo 16A: Síntese de (L-lactato-Q,Q')-ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R,5'R)-4',5'-bis-(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$  -platina(II) pelo método A.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,77 mmole) de cis-di-iodo- ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R,5'R)-4',5'-bis-(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$  -platina(II) com ácido L-láctico (0,16 g de uma solução a 85% em água, 1,54 mmole) e com óxido de prata (I) (0,36 g, 1,55 mmole) em uma mistura constituída por água (110 ml) e por metanol (10 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,223 g de (L-lactato-Q,Q')- $\int$  ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R-5'R)-4',5'-bis-(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$   $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (5:5, v/v).

Rendimento:60%

IV(KBr): 3425, 3219, 3137  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 483(<sup>194</sup>Pt, 33%), 484(<sup>195</sup>Pt, 34%) e  
485(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 16B: Síntese de (L-lactato-Q,Q')-ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R,5'R)-4',5'-bis-(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$  -platina(II) pelo método B.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,77 mmole) de cis-di-iodo- ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R,5'R)-4',5'-bis-

-(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$  -platina(II) com nitrato de prata (0,26 g, 1,53 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a seguir fez-se reagir com ácido L-láctico (0,12 g de uma solução a 85% em água, 1,15 mmole) e com lactato de sódio (3,1 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B para se obter uma quantidade de 0,176g de (L-lactato-O,O')-ciclo-hexano-espiro-2'- $\int$  (4'R,5'R)-4',5'-bis-(aminometil)-1',3'-dioxolano  $\int$  -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 16A. Rendimento de 47%.

Exemplo 17A: Síntese de (L-lactato-O,O')- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,84 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com ácido L-láctico (0,018 g de uma solução a 85% em água, 1,68 mmole) e com óxido de prata (I) (0,39 g, 1,68 mmole) em uma mistura constituída por água (30 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A, para se obter uma quantidade de 0,207 g de (L-lactato-O,O')- $\int$  (4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (9:1, v/v).

Rendimento: 57%

IV(KBr): 3426, 3214, 3143  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1623  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$ ):  $\delta$  1,30(d,  $\underline{J} = 6,9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,40(d,  $\underline{J} = 4,8$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,88(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,30(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 3,41(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 4,17(q,  $\underline{J} = 6,9$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4,63(m, 1 H, CH), 4,70(m, 1 H, CH, sobreposto com HOD), 5,28(q,  $\underline{J} = 4,8$  Hz, 1 H, CH)

DSS ( $\delta = 0,015$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$  ( $^{194}\text{Pt}$ , 33%),  $430$  ( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e  $431$  ( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 17B: Síntese de (L-lactato- $\underline{\text{O}},\underline{\text{O}'}$ )- $\int$  (4 $\underline{\text{R}},5\underline{\text{R}}$ )- $\leftarrow$ 4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo método B.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,84 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4 $\underline{\text{R}},5\underline{\text{R}}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com nitrato de prata (0,28 g, 1,65 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a seguir fez-se reagir com ácido L-láctico (0,09 g de uma solução a 85% em água, 0,84 mmole) e com lactato de sódio (3,4 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quantidade de 0,275 g de (L-lactato- $\underline{\text{O}},\underline{\text{O}'}$ )- $\int$  (4 $\underline{\text{R}},5\underline{\text{R}}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 17A, Rendimento de 76.

Exemplo 18A: Síntese de (L-lactato- $\underline{\text{O}},\underline{\text{O}'}$ )- $\int$  (4 $\underline{\text{R}},5\underline{\text{R}}$ )-4,5-

$\lambda$ -bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método A.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,82 mmole) de cis-di-iodo  $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com ácido L-láctico (0,26 g de uma solução a 85% em água, 2,46 mmole) e com óxido de prata (I) (0,57 g, 2,46 mmole) em água (30 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1A para se obter uma quantidade de 0,267 g de (L-lactato-O, O')- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (8:2, v/v).

Rendimento: 73%

IV(KBr): 3405, 3209, 3138  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1636  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ /DSS):  $\delta$  0,94(t,  $\underline{J} = 7,5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
 1,30(d,  $\underline{J} = 6,9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,73(dq,  
 $\underline{J} = 4,5$  Hz,  $\underline{J} = 7,5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
 2,88(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,31(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ),  
 3,41(m, 1H,  $\text{CHNH}_2$ ), 4,17(q,  $\underline{J} = 6,9$  Hz, 1 H,  
 $\text{CHCH}_3$ ), 4,62(m, 1 H, CH), 4,70(m, 1 H, CH,  
 sobreposto com HOD), 5,15(t,  $\underline{J} = 4,5$  Hz,  
 1 H, CH).

DSS ( $\delta = 0,015$  ppm em  $\text{D}_2\text{O}$ ), utilizado como padrão interno

FAB-MS: (M+H) $^+$  = 443( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 444( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e

445( $^{196}\text{Pt}$ , 25%).

Exemplo 18B: Síntese de (L-lactato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo  
método B.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,82 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com nitrato de prata (0,27 g, 1,61 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a seguir fez-se reagir com ácido L-láctico (0,09 g de uma solução a 85% em água, 0,82 mmole) e com lactato de sódio (3,3 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quantidade de 0,279 g de (L-lactato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito no exemplo 18A. Rendimento de 77%.

Exemplo 19A: Síntese de (L-lactato-O,O')- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)  
pelo método A.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,80 mmole) de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com ácido L-láctico (0,26 g de uma solução a 85% em água, 2,41 mmole) e com óxido de prata (I) (0,56 g, 2,41 mmole) em uma mistura constituída por água (55 ml) e por metanol (5 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo

1A, para se obter uma quantidade de 0,227 g de (L-lactato-O,O')-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano ∕-platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando-se como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (7:3, v/v).

Rendimento: 62%

IV(KBr): 3425, 3212, 3136  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1634  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 457 (<sup>194</sup>Pt, 33%), 458 (<sup>195</sup>Pt, 34%) e  
459 (<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 19B: Síntese de (L-lactato-O,O')-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano ∕-platina(II) pelo método B.

Fez-se reagir uma quantidade de 0,50 g (0,80 mmole) de cis-di-iodo-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano ∕-platina(II) com nitrato de prata (0,27 g, 1,59 mmole) e depois fez-se passar a mistura reaccional através de uma coluna de resina de permuta de aniões Amberlite IRA-400 e a seguir fez-se reagir com ácido L-láctico (0,09 g de uma solução a 85% em água, 0,82 mmole) e com lactato de sódio (3,2 ml de uma solução aquosa 1M) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1B, para se obter uma quantidade de 0,310 g de (L-lactato-O,O')-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano ∕-platina(II) no estado sólido e de cor branca após purificação por um processo idêntico ao descrito ao exemplo 19A. Rendimento de 85%.

Exemplo 20: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\angle$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano- $\gamma$ -platina (II) pelo método C.

Preparou-se uma suspensão de cis-di-iodo- $\angle$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano- $\gamma$ -platina (II) (2,00 g, 3,4 mmole) e sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico (1,23 g, 3,4 mmole) em água (400 ml) e agitou-se à temperatura de 60° durante 16 horas ao abrigo da luz. Filtrou-se o iodeto de prata resultante através de uma almofoda de celite e depois filtrou-se novamente o filtrado utilizando um filtro de poros minúsculos (0,22  $\mu$ m). Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida até ao volume de 10 ml e a seguir procedeu-se à filtração dos cristais resultantes para se obter uma quantidade de 0,764 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\angle$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano- $\gamma$ -platina (II).

Rendimento: 46%

IV(KBr): 3432, 3239, 3191-3126  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1634, 1590  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14,85, 30,32, 47,75, 55,43, 78,37,  
93,87, 177,30

Análise elementar:

Calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ : C 28,15, H 3,87, N 5,97 (%)

Encontrado: C 28,20, H 3,88, N 5,86 (%)

EM-BAR: (M+H) $^+$  = 469 ( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 470 ( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e 471  
( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 21: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato  $\angle$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano- $\gamma$ -platina (II)



pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 2,00 g de cis-di-iodo- $\lambda$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com o sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20, para se obter 0,78 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\lambda$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II).

Rendimento: 48%

Análise elementar:

Calcd. para  $C_{11}H_{18}N_2O_6Pt$ : C 28,15, H 3,87, N 5,97 (%)

Encontrado: C 28,10, H 3,83, N 5,80 (%)

Em-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 469 (<sup>194</sup>Pt, 33%), 470 (<sup>195</sup>Pt, 34%) e 471  
(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 22: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método C.

---

Preparou-se uma suspensão de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) (1,00g, 1,7 mmole) e sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico (0,60 g, 1,7 mmole) em água (170 ml) e agitou-se à temperatura de 60° durante 16 horas ao abrigo da luz. Filtrou-se o iodeto de prata resultante através de uma almofada de celite e depois filtrou-se novamente o filtrado utilizando um filtro de poros minúsculos (0,22  $\mu$ m). Concentrou-se o filtrado a pressão re-

duzida até ao volume de 30 ml e a seguir purificou-se o concentrado por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (8:2, v/v), para se obter uma quantidade de 0,446 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) no estado sólido e de cor branca.

Rendimento: 55%

IV(KBr): 3447, 3218, 3132  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1634  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14,82, 19,49, 30,21, 30,39, 47,87, 47,98, 55,42, 77,61, 79,73, 100,44, 177,29

Análise elementar:

Calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ : C 29,82, H 4,17, N 5,80 (%)

Encontrado: C 29,69, H 4,29, N,5,57 (%)

EM-BAR: (M+H) $^+$  = 483( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 484( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e 485( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 23: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\lambda$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,00 g de cis-di-iodo- $\lambda$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com o sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 22 para se obter uma quantidade de 0,435 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\lambda$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II).

Rendimento: 54%

Análise elementar:

Calcd. para  $C_{12}N_2O_6Pt$ : C 29,82, H 4,17, N 5,80 (%)

Encontrado: C 29,68, H 4,25, N 5,70 (%)

EM-BAR:  $(M+H)^+$  = 483 ( $^{194}Pt$ , 33%), 484 ( $^{195}Pt$ , 34%) e  
485 ( $^{196}Pt$ , 25%)

Exemplo 24: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,50 g de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com o sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20 para se obter uma quantidade de 0,693 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) com o aspecto de cristais incolores.

Rendimento: 57%

IV(KBr): 3446, 3189, 3072  $cm^{-1}$  (NH), 1609  $cm^{-1}$  (C=O)

RMN- $^{13}C$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,63, 14,79, 26,33, 30,27, 47,90, 47,98,  
55,40, 77,70, 79,52, 104,08, 177,24

Análise elementar:

Calcd. para  $C_{13}H_{22}N_2O_6Pt$ : C 31,39, H 4,46, N 5,63 (%)

Encontrado: C 31,60, H 4,23, N 5,85 (%)

EM-BAR:  $(M+H)^+$  = 497 ( $^{194}Pt$ , 33%), 498 ( $^{195}Pt$ , 34%) e  
499 ( $^{196}Pt$ , 25%)

Exemplo 25: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato-/(4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano /-platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,50 g de cis-di-iodo-/(4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano /-platina (II) com o sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20 para se obter uma quantidade de 0,680 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato-/(4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano /-platina(II).

Rendimento: 56%

Análise elementar:

Calcd. para  $C_{13}H_{22}N_2O_6Pt$ : C 31,39, H 4,46, N 5,63 (%)

Encontrado: C 31,52, H 4,15, N 5,79 (%)

EM-BAR:  $(M+H)^+ = 497(^{194}Pt, 33\%), 498(^{195}Pt, 34\%)$  e

$499(^{196}Pt, 25\%)$

Exemplo 26: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato-/(4R,5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano /-platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,30 g de cis-di-iodo-/(4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano /-platina(II) com o sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20 para se obter uma quantidade de 0,586 g de cis-ciclobutano-1,1-dicar

boxilato- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 55%

IV(KBr): 3424, 3239, 3084  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1616, 1587  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14,86, 26,41, 30,29, 48,47, 55,44, 78,18,  
108,32, 177,28

Análise elementar:

Calcd. para  $\text{C}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ : C 31,39, H 4,46, N 5,63 (%)

Encontrado: C 31,18, H 4,50, N 5,55 (%)

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 497(^{194}\text{Pt}, 33\%), 498(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e}$

$499(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 27: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\gamma$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de 1,30 g de cis-di-iodo- $\gamma$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) com o sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20 para se obter uma quantidade de 0,573 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\gamma$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II).

Rendimento: 54%

Análise elementar:

Calcd. para  $\text{C}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ : C 31,39, H 4,46, N 5,63 (%)

Encontrado: C 31,31, H 4,32, N 5,50 (%)

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 497(^{194}\text{Pt}, 33\%), 498(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e}$

$499(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 28: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,50 g de cis-di-iodo- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) com o sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20 para se obter uma quantidade de 0,63 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 51%

IV (KBr): 3433, 3189, 3070  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1608, 1593  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14,80, 16,39, 16,44, 30,17, 30,37, 31,32, 47,83, 48,03, 55,41, 77,92, 79,48, 106,83, 177,24

Análise elementar:

Calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ : C 32,88, H 4,73, N 5,48 (%)

Encontrado: C 33,12, H 4,39, N 5,35 (%)

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 511(^{194}\text{Pt}, 33\%), 512(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e}$

$513(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 29: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\gamma$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,50 g de cis-di-iodo-

$\lambda$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com o sal de diprata do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20, para se obter uma quantidade de 0,57 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II).

Rendimento: 46%

Análise elementar :

Calcd. para  $C_{14}H_{24}N_2O_6Pt$ : C 32,88, H 4,73, N 5,48 (%)

Encontrado: C 33,10, H 4,50, N 5,40 (%)

EM-BAR:  $(M+H)^+ = 511(^{194}Pt, 33\%), 512(^{195}Pt, 34\%) e$

$513(^{196}Pt, 25\%)$

Exemplo 30: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\lambda$ -platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de 1,50 g de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\lambda$ -platina(II) com o sal de diprata do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20, para se obter uma quantidade de 0,561 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\lambda$ -platina(II) com o aspecto de um pó branco.

Rendimento: 45%

IV(KBr): 3445, 3190, 3085  $cm^{-1}$  (NH), 1615  $cm^{-1}$  (C=O)

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 15,26, 23,30, 30,72, 36,58, 48,61, 55,84,  
78,34, 118,69, 178,13

Análise elementar:

Calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Pt: C 34,42, H 4,62, N 5,35 (%)

Encontrado: C 34,78, H 4,84, N 5,08 (%)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 523(<sup>194</sup>Pt, 33%), 524(<sup>195</sup>Pt, 34%) e

525(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 31: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxi-  
lato-∕ (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'  
-ciclopentano ∕-platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de 1,50 g de cis-di-iodo-  
-∕ (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'  
-ciclopentano ∕-platina(II) com o sal de diprata do ácido 1,1-ci-  
clobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no  
exemplo 20, para se obter uma quantidade de 0,665 g de cis-ci-  
clobutano-1,1-dicarboxilato-∕ (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3  
-dioxolano-2-espiro-1'  
-ciclopentano ∕-platina(II).

Rendimento: 54%

Análise elementar:

Calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Pt: C 34,42, H 4,62, N 5,35 (%)

Encontrado: C 34,78, H 4,56, N 5,20 (%)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 523(<sup>194</sup>Pt, 33%), 524(<sup>195</sup>Pt, 34%) e

525(<sup>195</sup>Pt, 25%)

Exemplo 32: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxi-  
lato-∕ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'  
-

-ciclo-hexano  $\gamma$ -platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de 1,50 g de cis-di-iodo- $\zeta$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\gamma$ -platina(II) com o sal de diprta do ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por um processo idêntico ao descrito no exemplo 20, para se obter uma quantidade de 0,510 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato- $\zeta$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\gamma$ -platina(II) com o aspecto de um pó branco.

Rendimento: 41%

IV(KBr): 3445, 3190, 3069  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1607  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14,82, 23,32, 24,41, 30,26, 35,55, 48,60, 55,42, 77,84, 108,72, 117,24

Análise elementar:

Calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ : C 35,76, H 4,88, N 5,21 (%)

Encontrado: C 35,71, H 4,53, N 5,05 (%)

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 537(^{194}\text{Pt}, 33\%), 538(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e } 539(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 33: Síntese de cis-malonato- $\zeta$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) pelo método C.

---

Preparou-se uma suspensão de cis-di-iodo- $\zeta$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) (1,00 g, 1,72 mmole) e sal de diprta do ácido malônico (0,55 g, 1,72 mmole) em água (150 ml) e agitou-se à temperatura de 60° durante 16 horas e ao abrigo da luz. Filtrou-se o iodeto de prata resultante

através de uma almofada de celite e depois filtrou-se novamente o filtrado utilizando um filtro de poros minúsculos (0,22  $\mu\text{m}$ ). Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida até ao volume de 10 ml e depois procedeu-se à filtração dos cristais brancos resultantes para se obter uma quantidade de 0,498 g de cis-malonato- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina (II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (9:1, v/v), para se obter uma quantidade de 0,104 g de um produto adicional.

Rendimento: 81%

IV(KBr): 3481, 3243, 3172, 3048  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1652, 1606  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{d}_6$ /TMS):  $\delta$  2,62(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,04(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,26(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,41(m, 2 H, 2 CH), 4,94(s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5,38(s lr, 2 H, 2 NH), 5,47(s lr, 2 H, 2 NH)

RMN- $^{13}\text{C}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  47,54, 50,22, 78,30, 93,86, 174,01

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 429(^{194}\text{Pt}, 33\%), 430(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e}$

$431(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 34: Síntese de cis-malonato- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II) (1,00 g, 1,68 mmole) com sal de diprta do ácido malónico (0,53 g,

1,68 mmole) em água (150 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 33, para se obter uma quantidade de 0,239 g de cis-malonato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (9:1, v/v), para se obter uma quantidade de 0,361 g de um produto adicional.

Rendimento: 81%

IV(KBr): 3454, 3383, 3214, 3065  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1643-1555  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  1,27(d,  $J = 4,8$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,60(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 2,94(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 3,05(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 3,26(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,36(m, 1 H, CH), 4,61(m, 1 H, CH), 5,16(q,  $J = 4,8$  Hz, 1 H, CH), 5,31(s lr, 1 H, NH), 5,48(s lr, 3 H, 3 NH)

RMN- $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  19,54, 47,75, 47,81, 50,21, 77,50, 79,72, 100,44, 174,03

EM-BAR: (M+H) $^+$  = 443( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 444( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e 445( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 35: Síntese de cis-malonato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) (1,00 g, 1,64 mmole) com sal de diprta do ácido malônico (0,52 g, 1,64

mmole) em água (150 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 33, para se obter uma quantidade de 0,242 g de cis-malonato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak Cl8-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (7:3, v/v), para se obter uma quantidade de 0,430 g de um produto adicional.

Rendimento: 89%

IV(KBr): 3447, 3214, 3120  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1628  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{d}_6$ /TMS):  $\delta$  0,87(t,  $\underline{J} = 7,5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,58(dq,  $\underline{J} = 4,5$  Hz,  $\underline{J} = 7,5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,59(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 2,97(m, 1H,  $\text{CHNH}_2$ ), 3,08(m, 1 H,  $\text{CHNH}_2$ ), 3,26(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,33(m, 1 H, CH), 4,57(m, 1 H, CH), 5,00(t,  $\underline{J} = 4,5$  Hz, 1 H, CH), 5,29(s 1r, 1 H, NH), 5,46(s 1r, 3 H, 3 NH)

RMN- $^{13}\text{C}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,65, 26,35, 47,74, 47,84, 50,21, 77,65, 79,50, 104,12, 174,04

EM-BAR: (M+H) $^+$  = 457( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 458( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e 459( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 36: Síntese de cis-malonato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) (0,70 g, 1,15 mmole) com sal de diprta do ácido malônico (0,37

g, 1,15 mmole) em água (100 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 33, para se obter uma quantidade de 0,259 g de cis-malonato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (7:3, v/v), para se obter uma quantidade de 0,206 g de um produto adicional.

Rendimento: 89%

IV(KBr): 3445, 3207, 3107  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1627  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{d}_6$ /TMS):  $\delta$  1,34(s, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2,56(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,02(m, 2 H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,26(s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,45(m, 2 H, 2 CH), 5,45(s largo, 2 H, 2 NH), 5,56(s lr, 2 H, 2 NH)

EM-BAR: (M+H) $^+$  = 457( $^{194}\text{Pt}$ , 33%), 458( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e 459( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 37: Síntese de cis-malonato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) (1,00 g, 1,57 mmole) com sal de diprta do ácido malônico (0,50 g, 1,57 mmole) em água (200 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 33, para se obter uma quantidade de 0,533 g de cis-malonato- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 70%

IV(KBr): 3440, 3200, 3053  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1611  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  0,84 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,59 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2,55 (m, 2H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,05 (m, 2H, 2  $\text{CHNH}_2$ ), 3,25 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,43 (m, 2 H, 2 CH), 5,38 (s lr, 2 H, 2 NH), 5,50 (s lr, 2 H, 2 NH)

RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,77, 29,65, 48,33, 50,24, 78,63, 112,06, 174,01

EM-BAR:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 485$  ( $^{194}\text{Pt}$ , 33%),  $486$  ( $^{195}\text{Pt}$ , 34%) e  $487$  ( $^{196}\text{Pt}$ , 25%)

Exemplo 38: Síntese de cis-malonato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) (1,00 g, 1,61 mmole) com sal de diprta do ácido malônico (0,51 g, 1,61 mmole) em água (150 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 33 para se obter uma quantidade de 0,324 g de cis-malonato- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (6:4, v/v) para se obter uma quantidade de 0,350 g de um produto adicional.

Rendimento: 89%

IV(KBr): 3431, 3205, 3049  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1612  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,75 (m, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,59 (m, 2H, 2 CHNH<sub>2</sub>), 2,98 (m, 1 H, CHNH<sub>2</sub>), 3,09 (m, 1 H, CHNH<sub>2</sub>), 3,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,31 (m, 1 H, CH), 4,55 (m, 1 H, CH), 4,80 (d, J = 4,5 Hz, 1 H, CH), 5,31 (s lr, 1 H, NH), 5,48 (s lr, 3 H, 3 NH)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 471 (<sup>194</sup>Pt, 33%), 472 (<sup>195</sup>Pt, 34%) e 473 (<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 39: Síntese de cis-malonato- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\gamma$ -platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\gamma$ -platina(II) (1,00 g, 1,57 mmole) com sal de diprato do ácido málfônico (0,50 g, 1,57 mmole) em água (250 ml), por um processo idêntico ao descrito no exemplo 33, para se obter uma quantidade de 0,265 g de cis,malonato- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\gamma$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (6:4, v/v) para se obter uma quantidade de 0,159 g de um produto adicional.

Rendimento: 56%

IV(KBr): 3433, 3200, 3053 cm<sup>-1</sup> (NH), 1613 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN-<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1,45-1,90(m, 8 H, ciclopentilo), 2,55  
 (m, 2H, 2 CHNH<sub>2</sub>), 3,03(m, 2 H, 2 CHNH<sub>2</sub>),  
 3,26(s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4,41(m, 2 H, 2 CH),  
 5,38(s lr, 2 H, 2 NH), 5,50(s lr, 2 H,  
 2 NH)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 483(<sup>194</sup>Pt, 33%), 484(<sup>195</sup>Pt, 34%) e 485  
 (<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 40: Síntese de cis-dimetil-malonato- $\int$  (4R, 5R)-  
 -4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo mé-  
 todo C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-  
 -4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) (1,00 g,  
 1,64 mmole) com sal de diprta do ácido dimetilmalônico (0,57 g,  
 1,64 mmole) em água (150 ml) por um processo idêntico ao descri-  
 to no exemplo 33 para se obter uma quantidade de 0,401 g de cis-  
 -dimetilmalonato de  $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-  
 -dioxolano  $\int$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER pre-  
 liminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta  
 pak C18-100A) utilizando como fase móvel uma mistura constituí-  
 da por água e por metanol (6:4, v/v) para se obter uma quantida-  
 de de 0,261 g de um produto adicional.

Rendimento: 83%

IV(KBr): 3454, 3211, 3126 cm<sup>-1</sup> (NH), 1650-1597 cm<sup>-1</sup> (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 485(<sup>194</sup>Pt, 33%), 486(<sup>195</sup>Pt, 34%) e  
 487(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 41: Síntese de cis-dimetil-malonato- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)  
pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)  
(0,95 g, 1,53 mmole) com sal de diprta do ácido dimetilmalôni-  
co (0,53 g, 1,53 mmole) em água (150 ml) por um processo idênti-  
co ao descrito no exemplo 33, para se obter uma quantidade de  
0,113 g de cis-dimetilmalonato  $\int$ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-  
-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II). Purificou-se o licor  
mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de síli-  
ca ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma  
mistura constituída por água e por metanol (5:5, v/v), para se  
obter uma quantidade de 0,457 g de um produto adicional.

Rendimento: 75%

IV(KBR): 3449, 3216, 3130  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 499 (<sup>194</sup>Pt, 33%), 500 (<sup>195</sup>Pt, 34%) e

501 (<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 42: Síntese de cis-dimetil-malonato de  $\int$  (4R,  
5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopenta-  
no  $\int$ -platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -  
-platina(II) (1,00 g, 1,57 mmole) com sal de diprta do ácido di-  
metilmalônico (0,54 g, 1,57 mmole) em água (150 ml) por um pro-

cesso idêntico ao descrito no exemplo 33 para se obter uma quantidade de 0,009 g de cis-dimetil-malonato de  $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (5:5, v/v) para se obter uma quantidade de 0,503 g de um produto adicional.

Rendimento: 64%

IV(KBr): 3454, 3218, 3131  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1668-1652  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 511(<sup>194</sup>Pt, 33%), 512(<sup>195</sup>Pt, 34%) e  
513(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 43: Síntese de cis-etilmalonato de  $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pelo método C.

---

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) (1,00 g, 1,64 mmole) com sal de diprta do ácido etilmalônico (0,57 g, 1,64 mmole) em água (150 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 33, para se obter uma quantidade de 0,605 g de cis-etilmalonato de  $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (6:4, v/v) para se obter uma quantidade de 0,154 g de um produto adicional.

Rendimento: 95%

IV(KBr): 3446, 3205, 3122  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1648, 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR:  $(M+H)^+ = 485(^{194}\text{Pt}, 33\%), 486(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e}$

$487(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 44: Síntese de cis-etilmalonato de  $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) pe  
lo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)  
(0,95 g, 1,53 mmole) com sal de diprta do ácido etilmalônico  
(0,53 g, 1,53 mmole) em água (150 ml) por um processo idêntico  
ao descrito no exemplo 33 para se obter uma quantidade de 0,278  
g de cis-etil-malonato de  $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-iso-  
propil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por  
CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada  
"Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura cons-  
tituída por água e por metanol (5:5, v/v) para proporcionar uma  
quantidade de 0,169 g de um produto adicional.

Rendimento: 59%

IV(KBr): 3448, 3202, 3126  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1617  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR:  $(M+H)^+ = 499(^{194}\text{Pt}, 33\%), 500(^{195}\text{Pt}, 34\%) \text{ e}$

$501(^{196}\text{Pt}, 25\%)$

Exemplo 45: Síntese de cis-etilmalonato de  $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -  
-platina(II) pelo método C.

Fez-se reagir uma quantidade de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-

-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\gamma$ -platina(II) (1,00 g, 1,57 mmole) com sal de diprato do ácido etilmalônico (0,54 g, 1,57 mmole) em água (150 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo 33 para se obter uma quantidade de 0,657 g de cis-etil-malonato de  $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\gamma$ -platina(II). Purificou-se o licor mãe por CLER preliminar de fase inversa sobre uma carga de sílica ligada "Delta pak C18-100A" utilizando como fase móvel uma mistura constituída por água e por metanol (5:5, v/v) para se obter uma quantidade de 0,036 g de um produto adicional.

Rendimento: 86%

IV(KBr): 3448, 3197, 3092  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1622  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 511(<sup>194</sup>Pt, 33%), 512(<sup>195</sup>Pt, 34%) e

513(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Exemplo 46: Síntese de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato de  $\gamma$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\gamma$ -platina(II) pelo método D.

---

Preparou-se uma suspensão agitada de cis-di-iodo- $\gamma$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\gamma$ -platina(II) (2,00 g, 3,1 mmole) em água (100 ml) e adicionou-se-lhe uma solução de nitrato de prata (1,05 g, 6,2 mmole) em água (15 ml). Aqueceu-se a mistura à temperatura de 60<sup>o</sup> durante 3 horas e ao abrigo da luz e depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se através de uma almofada de celite. Filtrou-se novamente o filtrado utilizando um filtro de poros minúsculos (0,22  $\mu\text{m}$ ). A esse filtrado adicionou-se uma

solução de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (0,45 g, 3,1 mmole) dissolvido em uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (6,2 ml). Aqueceu-se a mistura à temperatura de 60<sup>o</sup> durante 16 horas, concentrou-se a pressão reduzida até ao volume de 10 ml e depois filtrou-se o pó branco resultante para se obter uma quantidade de 0,850 g de cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato de trans-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclohexano trans-platina(II).

Rendimento: 52%

Análise elementar:

Calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Pt: C 35,76, H 4,88, N 5,21 (%)

Encontrado: C 35,62, H 4,56, N 5,13 (%)

EM-BAR: (M+H)<sup>+</sup> = 537(<sup>194</sup>Pt, 33%), 538(<sup>195</sup>Pt, 34%) e

539(<sup>196</sup>Pt, 25%)

Os complexos de di-halogenodiamina e platina(II) utilizados como materiais de partida nos exemplos anteriores foram sintetizados em conformidade com os exemplos preparatórios seguintes os quais são apresentados seguidamente com objectivos ilustrativos e não pretendem de forma alguma limitar o âmbito da presente invenção.

Exemplo Preparatório 1:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-metileno-D-treitol

Fez-se reagir 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol com formaldeído e com ácido sulfúrico concentrado conforme descrito em "J. Med. Chem."; 7, 1964 p.14 para se obter 1,4-bis-

(metanossulfonato) de 2,3-O-metileno-D-treitol com o rendimento de 61%.

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano

Preparou-se uma mistura de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-metileno-D-treitol (3,19 g, 11,0 mmole) e azida de sódio (2,86 g, 44,0 mmole) em N,N-dimetilformamida anidra (15 ml) e aqueceu-se à temperatura de 100°C durante 16 horas a uma atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer até à temperatura ambiente, diluiu-se com água (20 ml) e extraíu-se com éter (100 ml). Lavou-se a solução etérea com uma solução salina, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporou-se até à secagem a pressão reduzida. Purificou-se o produto impuro por cromatografia intermitente em coluna sobre gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura constituída por éter e por hexano (1:4, v/v) para se obter uma quantidade de 1,93 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 95%

$[\alpha]_D^{20} = +125,20^\circ$  (acetona)

IV(nítido): 2103  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,30-3,62(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,91-4,09(m, 2 H, 2 CH), 5,08(s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  51,64, 77,14, 95,37

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano

Preparou-se uma solução de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano (1,93 g, 10,5 mmole) em etanol (20 ml) e hidrogenou-se em presença de um catalisador constituído por paládio sobre carvão activado a 10% (0,2 g) à pressão aproximada de

$3,5 \times 10^5$  Pa e à temperatura de  $40^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite e evaporou-se até à secagem a pressão reduzida para se obter 1,35 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo incolor.

Rendimento: 97%

IV(nítido): 3370, 3307  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40(s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 2,81-2,98(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ),  
3,63-3,82(m, 2 H, 2 CH), 5,01(s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43,81, 80,34, 94,34

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)

Preparou-se uma solução agitada de iodeto de potássio (10,17 g, 61,2 mmole) em água (20 ml) e adicionou-se-lhe uma solução filtrada constituída por tetracloroplatinato(II) de potássio (4,24 g, 10,2 mmole) em água (150 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 40 minutos e ao abrigo da luz em atmosfera de azoto para se obter uma solução negra de tetra-iodo-platinato(II) de potássio. Introduziu-se num balão uma quantidade de 110 ml de água e agitou-se à temperatura de  $60^\circ\text{C}$  em atmosfera de azoto e adicionou-se-lhe a solução negra anteriormente obtida de tetraiodo-platinato(II) de potássio e também uma solução de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano (1,35 g, 10,2 mmole) em água (170 ml), simultâneamente e gota a gota durante 2 horas a um ritmo constante. Decorrida 1 hora, recolheu-se por filtração o precipitado amarelo, lavou-se sequencialmente com água, com etanol e com éter e depois secou-se muito bem in vácuo para se obter uma quantidade de 4,95 g de cis-di-iodo- $\int$  (4R,

5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II). Rendimen-  
to de 83%.

Exemplo Preparatório 2:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-metileno-L-treitol

Fez-se reagir 1,4-bis-(metanossulfonato) de L-treitol com formaldeído e com ácido sulfúrico concentrado conforme descrito em "J. Med. Chem."; 7; 1964; p.14 para se obter 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-metileno-L-treitol com o rendimento de 63%.

(2) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 3,98 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-metileno-L-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,38 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano. Rendimento de 96%.

$$[\alpha]_D^{20} = -122,01^{\circ} \text{ (acetona)}$$

(3) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 1,10 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 0,78 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano. Rendimento de 99%.

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\chi$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\chi$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 0,78 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato(II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,92 g de cis-di-iodo- $\chi$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano  $\chi$ -platina(II). Rendimento de 85%.

Exemplo Preparatório 3:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-etilideno-D-treitol

Fez-se reagir o composto 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol com acetaldeído dietil-acetal e com ácido metanosulfônico conforme descrito em "J. Med. Chem."; 7; 1964; p.14 para se obter o composto 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-etilideno-D-treitol com o rendimento de 95%.

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-metil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 4,28 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-etilideno-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,59 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-metil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 93%

$[\alpha]_D^{20} = +143,80^{\circ}$  (acetona)

IV(nítido):  $2101 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42(d, J = 4,8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,24-3,63(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,93-4,13(m, 2 H, 2 CH), 5,24 (q, J = 4,8 Hz, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>): δ 19,84, 51,76, 76,80, 77,96, 101,97

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,52 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-metil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,80 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo num estado semi-sólido.

Rendimento: 97%

IV(nítido): 3375, 3304 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37(d, J = 4,8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,41(s, 4 H, 2 NH<sub>2</sub>), 2,65-3,04(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,65-3,87 (m, 2 H, 2 CH), 5,16(q, J = 4,8 Hz, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>): δ 19,75, 43,76, 44,05, 80,16, 81,09, 100,35

(4) Síntese de cis-di-iodo-λ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano λ-platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 1,70 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato(II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 5,76 g de cis-di-iodo-λ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano λ-platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 83%.



Exemplo Preparatório 4:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-etilideno-L-treitol

Fez-se reagir o composto 1,4-bis-(metanossulfonato) de L-treitol com acetaldeído dietil-acetal e com ácido metanosulfônico conforme descrito em "J. Med. Chem"., 7; 1964; p.14 para se obter o composto 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-etilideno-L-treitol com o rendimento de 96%.

(2) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-metil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 4,99 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-etilideno-L-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 3,18 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-metil-1,3-dioxolano. Rendimento de 98%.

$$[\alpha]_D^{20} = -140,70^{\circ} \text{ (acetona)}$$

(3) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,38 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-metil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,75 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano. Rendimento de 99%.

(4) Síntese de cis-di-iodo / (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano / -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 1,70 g (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato(II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 5,80 g de cis-di-iodo- $\lambda$ -(4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-metil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II). Rendimento de 84%

Exemplo Preparatório 5:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-propionilideno-D-treitol

Preparou-se uma mistura de 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol (1,80 g, 6,5 mmole) e propionaldeído (0,41 g, 7,1 mmole, 0,51 ml), sulfato de cobre (II) anidro (1,55 g, 9,7 mmole) e ácido metanossulfônico (2 gotas) em tolueno anidro (30 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas em atmosfera de azoto. Adicionou-se à mistura reaccional uma quantidade de carbonato de potássio anidro (0,3 g) e agitou-se durante mais 20 minutos. Filtrou-se a mistura reaccional, evaporou-se até à secagem e deixou-se o resíduo oleoso cristalizar no seio de uma mistura constituída por etanol absoluto e por acetona para se obter uma quantidade de 1,60 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-propionilideno-D-treitol com o aspecto de cristais incolores.

Rendimento: 78%

p.f.: 65,0-65,5°C

IV(Nujol): 1357, 1179  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

RMN<sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>):  $\delta$  0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,71 (dq,  $J = 4,6$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,09 (s, 6 H, 2 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

4,09-4,29 (m, 2 H, 2 CH), 4,33 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>),

5,07 (t,  $J = 4,6$  Hz, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,59, 26,89, 37,77, 67,78, 68,00, 75,18,

75,73, 106,38

Em alternativa é possível preparar o composto 1,4-bis(metanossulfonato) de 2,3-O-propionilideno-D-treitol pelo método adiante descrito.

Preparou-se uma mistura de ácido D-tartárico (50,00 g, 0,333 mmole) e ácido sulfúrico concentrado (5 ml) em etanol absoluto (500 ml) e aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 15 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer até à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe uma solução aquosa de hidróxido de amónio a 28% (24 ml) e depois agitou-se a mistura durante mais 30 minutos. Filtrou-se o precipitado branco e evaporou-se o filtrado até à secagem para se obter uma quantidade de 56,09 g de D-tartrato de dietilo com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 82%

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,33 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 3,28 (s 1r,

2 H, 2 OH), 4,32 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>),

4,54 (s, 2 H, 2 CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14,07, 62,36, 71,95, 171,47

Preparou-se uma mistura de D-tartrato de dietilo (4,00 g, 19,4 mmole), propionaldeído (5,63 g, 96,9 mmole, 6,99 ml), sulfato de cobre (II) anidro (6,19 g, 38,8 mmole) e ácido metanossulfónico (3 gotas) em tolueno anidro (60 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas em atmosfera de azoto. Adicionou-se carbonato de potássio anidro (0,30 g) à mistura reaccional e agitou-se durante mais 20 minutos. Filtrou-se a mis

tura reaccional, evaporou-se até à secagem e purificou-se o resíduo oleoso por cromatografia intermitente em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura constituída por éter e por hexano (1:4, v/v) para se obter uma quantidade de 3,80 g de 2,3-O-propionilideno-D-tartrato de dietilo com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 80%

IV(nítido): 1757, 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,01(t,  $\underline{J} = 7,5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,32(t,  $\underline{J} = 7,2$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,81(dq,  $\underline{J} = 4,5$  Hz,  $\underline{J} = 7,5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,27(q,  $\underline{J} = 7,2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,28(q,  $\underline{J} = 7,2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,66(d,  $\underline{J} = 4,2$  Hz, 1 H, CH), 4,75(d,  $\underline{J} = 4,2$  Hz, 1 H, CH), 5,23(t,  $\underline{J} = 4,5$  Hz, 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59, 14,04, 14,07, 26,64, 61,77, 61,79, 77,13, 77,25, 108,39, 169,09, 169,78

Preparou-se uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (1,03 g, 27,2 mmole) em éter (25 ml) e manteve-se à temperatura de refluxo durante 30 minutos sob agitação vigorosa. Gota a gota adicionou-se uma solução de 2,3-O-propionilideno-D-tartrato de dietilo (5,28 g, 21,4 mmole) em éter (10 ml) sem aquecimento durante 30 minutos, mas de tal modo que o calor da reação provocou um refluxo suave. Depois de se ter aquecido durante 5 horas adicionou-se cuidadosamente acetato de etilo (1,1 ml) e a seguir arrefeceu-se a mistura reaccional para uma temperatura compreendida entre 0°C e 5°C. Após sucessivas e cuidadosas adições de água (0,9 ml), hidróxido de sódio 4N (0,9 ml) e água (2,8 ml), eliminou-se por filtração o precipitado inorgânico que se formou e extraíu-se completamente com acetato de etilo tépi-

do (2 x 40 ml). Submeteu-se a solução orgânica combinada a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, evaporou-se até à secagem e purificou-se por cromatografia intermitente em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura constituída por acetato de etilo e por hexano (2:1, v/v) para se obter uma quantidade de 2,28 g de 2,3-O-propionilideno-D-treitol com um aspecto de um óleo.

Rendimento: 66%

IV(nítido): 3385  $\text{cm}^{-1}$  (OH)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98(t,  $\underline{J} = 7,5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,70(dq,  $\underline{J} = 4,5$  Hz,  $\underline{J} = 7,5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3,34(s lr, 2 H, 2 OH), 3,62-3,88(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,88-4,05(m, 2 H, 2 CH), 5,05(t,  $\underline{J} = 4,5$  Hz, 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,75, 27,13, 62,36, 62,46, 78,29, 79,04, 105,63

Preparou-se uma solução agitada de 2,3-O-propionilideno-D-treitol (2,18 g, 13,4 mmole) em piridina (10 ml) e adicionou-se-lhe cloreto de metanossulfonilo (3,80 g, 33,2 mmole, 2,57 ml) gota a gota e à temperatura de  $0^\circ\text{C}$  e a seguir manteve-se essa mistura sob agitação durante 16 horas à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura reaccional sobre gelo/água (20 ml) com agitação vigorosa. Filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se muito bem com água e secou-se in vácuo. O produto impuro cristalizou no seio de etanol absoluto para se obter uma quantidade de 2,18 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-propionilideno-D-treitol.

Rendimento: 66%

p.f.: 65,0-65,5 $^\circ\text{C}$

IV(nujol): 1357, 1179  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO $_2$ )

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 1,43 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-propionilideno-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 0,88 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-1,3-dioxolano, com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 92%

$[\alpha]_D^{20} = +127,88^\circ$  (acetona)

IV(nítido):  $2102 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98(t,  $\underline{J} = 7,5 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,72(dq,  $\underline{J} = 4,5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{J} = 7,5 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3,34-3,54 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,97-4,07(m, 2 H, 2 CH), 5,07 (t,  $\underline{J} = 4,5 \text{ Hz}$ , 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,64, 27,09, 51,88, 51,94, 77,94, 105,86

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 0,85 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 0,61 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo no estado semi-sólido.

Rendimento: 95%

IV(nítido):  $3367 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,97(t,  $\underline{J} = 7,5 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,36(s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 1,68(dq,  $\underline{J} = 4,5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{J} = 7,5 \text{ Hz}$ , 2 H,

CH<sub>2</sub>), 2,75-3,00 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,70-3,80 (m, 2 H, 2 CH), 5,00 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,83, 27,19, 44,05, 44,33, 80,34, 81,11, 104,59

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 0,59 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,93 g de cis-di-iodo- $\lambda$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 86%.

#### Exemplo Preparatório 6:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-propionilideno-L-treitol

Preparou-se uma mistura de 1,4-bis-(metanossulfonato) de L-treitol (4,00 g, 14,4 mmole) e propionaldeído acetal-dietílico (19,00 g, 144,0 mmole, 23,3 ml) e ácido metanossulfônico (2 gotas) e aqueceu-se à temperatura de 70°C durante 16 horas em atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura de 0°C em banho de gelo e depois diluiu-se com éter (100 ml). Depois de ter permanecido em repouso durante 1 hora à temperatura de 0°C, procedeu-se à decantação da solução etérea e lavou-se o resíduo com um pequeno volume de éter e a seguir triturou-se no seio de um pequeno volume de etanol absoluto pa-

ra se obter uma quantidade de 3,80 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-propionilideno-L-treitol com o aspecto de cristais incolores. Rendimento de 83%.

(2) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 1,39 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-propionilideno-L-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 0,83 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-1,3-dioxolano.

Rendimento: 90%

$$[\alpha]_D^{20} = -127,54^\circ \text{ (acetona)}$$

(3) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 0,73 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 0,51 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-1,3-dioxolano. Rendimento de 93%.

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 0,51 g (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,63 g de cis-di-iodo- $\int$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II). Rendimento de 84%.

Exemplo Preparatório 7:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isopropilideno-D-treitol

Preparou-se uma quantidade de 5,04 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isopropilideno-D-treitol por um processo idêntico ao descrito em "J. Med. Chem."; 7; 1964; p.14.

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 5,04 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isopropilideno-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 3,22 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 96%

IV(nítido): 2110  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 3,22 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,40 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 99%

IV(nítido): 3370, 3306  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-  
-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 2,40 g (4R, 5R)-4,5-  
-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano com uma solução  
aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo  
idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter  
uma quantidade de 8,05 g de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(ami-  
nometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 88%.

Exemplo Preparatório 8:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isopro-  
pilideno-L-treitol

Produziu-se uma quantidade de 3,30 g de 1,4-bis-(me-  
tanossulfonato) de 2,3-O-isopropilideno-L-treitol por um proces-  
so idêntico ao descrito em "J. Med. Chem."; 7; 1964; p.14.

(2) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2,2-dimetil-  
-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 3,30 g de 1,4-bis-(me-  
tanossulfonato) de 2,3-O-isopropilideno-L-treitol com azida de  
sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparató-  
rio 1 para se obter uma quantidade de 2,18 g de (4S, 5S)-4,5-  
-bis-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano. Rendimento de 99%.

(3) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-  
-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,11 g de:

(4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,53 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano. Rendimento de 96%.

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\lambda$ -(4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 1,50 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 4,83 g de cis-di-iodo- $\lambda$ -(4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano  $\lambda$ -platina(II). Rendimento de 85%.

#### Exemplo Preparatório 9:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isobutilideno-D-treitol

Preparou-se uma mistura de 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol (4,00 g, 14,4 mmole) de isobutiraldeído (1,14 g, 15,8 mmole), sulfato de cobre (II) anidro (3,44 g, 21,9 mmole) e ácido metanossulfônico (2 gotas) em tolueno anidro (40 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas em atmosfera de azoto. A mistura reaccional solidificou e adicionou-se-lhe acetato de etilo (50 ml) e carbonato de potássio anidro (0,3 g). Agitou-se a mistura reaccional durante mais 20 minutos, filtrou-se, evaporou-se até à secagem a pressão reduzida e purificou-se por cromatografia intermitente em coluna sobre gel de sílica uti

-87-

lizando como eluente uma mistura constituída por acetato de etilo e hexano (1:1, v/v), para se obter uma quantidade de 4,70 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isobutilideno-D-treitol composto este que cristalizou no seio de etanol absoluto.

Rendimento: 98%

p.f.: 70,0-70,5°C

IV(KBr): 1360, 1332, 1182  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,95(d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,82(m, 1 H, CH), 3,08(s, 6 H, 2 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,05-4,25(m, 2 H, 2 CH), 4,25-4,45(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 4,86(d,  $J = 4,6$  Hz, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16,50, 31,87, 37,75, 67,83, 67,91, 75,28, 75,66, 109,15

Em alternativa, é possível preparar o composto 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isobutilideno-D-treitol, de acordo com o método a seguir descrito.

Preparou-se uma mistura de D-tartrato de dietilo (15,00 g, 72,7 mmole), isobutiraldeído (26,23 g, 363,7 mmole, 33,04 ml), sulfato de cobre (II) anidro (23,22 g, 145,5 mmole) e ácido metanossulfônico (10 gotas) em tolueno anidro (250 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas em atmosfera de azoto. Adicionou-se carbonato de potássio anidro (1,00 g) à mistura reaccional e agitou-se durante mais 20 minutos. Filtrou-se a mistura reaccional, evaporou-se até à secagem e purificou-se o resíduo oleoso por cromatografia intermitente em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura constituída por éter e por hexano (1:4, v/v) para se obter uma quantidade de 15,95 g de 2,3-O-isobutilideno-D-tartrato de dietilo, sob a forma de um óleo.

Rendimento: 84%

IV(nítido):  $1757 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00(d,  $\underline{J} = 6,9 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,01(d,  $\underline{J} = 6,9 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,32(t,  $\underline{J} = 7,2 \text{ Hz}$ , 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,96(m, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4,27 (q,  $\underline{J} = 7,2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,28(q,  $\underline{J} = 7,2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,65(d,  $\underline{J} = 4,2 \text{ Hz}$ , 1H, CH), 4,73(d,  $\underline{J} = 4,2 \text{ Hz}$ , 1 H, CH), 5,01(d,  $\underline{J} = 4,8 \text{ Hz}$ , 1H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,99, 14,02, 16,50, 31,61, 61,66, 77,09, 77,21, 111,12, 169,02, 169,80

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 15,00 g (57,6 mmole) de 2,3-O-isobutilideno-D-tartrato de dietilo por um processo idêntico ao descrito na fase 1 do exemplo preparatório 5, para se obter uma quantidade de 6,89 g de 2,3-O-isobutilideno-D-treitol, sob a forma de um óleo.

Rendimento: 68%

IV(nítido):  $3382 \text{ cm}^{-1}$  (OH)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95(d,  $\underline{J} = 6,9 \text{ Hz}$ , 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,83(m, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,54(s 1r, 2 H, 2 OH), 3,68-3,86 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,87-4,00(m, 2H, 2 CH), 4,84(d,  $\underline{J} = 4,5 \text{ Hz}$ , 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16,62, 16,67, 32,12, 62,27, 62,33, 78,11, 78,89, 108,24

Fez-se reagir uma quantidade de 6,70 g (38,0 mmole) de 2,3-O-isobutilideno-D-treitol com cloreto de metanossulfonilo por um processo idêntico ao descrito na fase 1 do exemplo preparatório 5, para se obter uma quantidade de 11,13 g de



1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isobutilideno-D-treitol.

Rendimento: 88%

p.f.: 70,0-70,5°C

IV(KBr): 1360, 1332, 1182 cm<sup>-1</sup> (O-SO<sub>2</sub>)

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 4,40 g 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isobutilideno-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1, para se obter uma quantidade de 2,92 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 97%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +110,85° (acetona)

IV(nítido): 2103 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 0,97(d, J = 6,8 Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,65-2,05 (m, 1 H, CH), 3,20-3,60(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,85-4,15(m, 2 H, 2 CH), 4,85(d, J = 4,6 Hz, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>): δ 16,51, 16,56, 32,00, 51,81, 51,91, 77,10, 77,90, 108,69

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,87 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,13 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano, com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 96%

IV(nítido): 3369, 3301  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,96(d,  $\underline{J} = 6,9$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,33(s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 1,75-1,90(m, 1 H, CH), 2,75-2,98(m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,67-3,77(m, 2 H, 2 CH), 4,79(d,  $\underline{J} = 4,5$  Hz, 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16,65, 16,76, 32,06, 44,01, 44,25, 80,29, 80,91, 107,40

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4 $\underline{R}$ , 5 $\underline{R}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 0,70 g de (4 $\underline{R}$ , 5 $\underline{R}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetra-iodo-platinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,21 g de cis-di-iodo- $\int$  (4 $\underline{R}$ , 5 $\underline{R}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 88%.

Exemplo Preparatório 10:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isobutilideno-L-treitol

Fez-se reagir uma quantidade de 4,00 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de L-treitol com isobutiraldeído por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 9 para se obter uma quantidade de 4,58 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isobutilideno-L-treitol. Rendimento de 96%.

(2) Síntese de (4 $\underline{S}$ , 5 $\underline{S}$ )-4,5-bis-(azidometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 4,40 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isobutilideno-L-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1, para se obter uma quantidade de 2,90 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano.

Rendimento: 97%

$[\alpha]_D^{20} = -110,91^\circ$  (acetona)

(3) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,50 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,85 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano. Rendimento de 96%.

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\gamma$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 1,80 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetra-iodo-platina(II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 5,10 g de cis-di-iodo- $\gamma$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano  $\gamma$ -platina(II). Rendimento de 79%.

#### Exemplo Preparatório 11:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclopentilideno-D-treitol

Preparou-se uma mistura de 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol (10,00 g, 35,9 mmole), ciclopentanona (6,05 g, 71,8

mmole, 6,4 ml) e ácido sulfônico (5 gotas) em benzeno (100 ml) e manteve-se à temperatura de refluxo num aparelho de Dean-Stark com separação contínua de água durante 16 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer até à temperatura ambiente e a solução límpida obtida adicionou-se carbonato de potássio anidro (0,50 g). Agitou-se a mistura reaccional durante mais 20 minutos, filtrou-se, evaporou-se a pressão reduzida e deixou-se o resíduo cristalizar no seio de etanol absoluto para se obter uma quantidade de 11,02 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclopentilideno-D-treitol sob a forma de cristais brancos.

Rendimento: 89%

p.f.: 89,5-90,5°C

IV(Nujol): 1357, 1179  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,50-2,00(m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>), 3,08(s, 6 H, 2 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,10-4,25(m, 2 H, 2 CH), 4,25-4,50(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  23,35, 37,15, 37,66, 68,03, 75,10, 120,80

Em alternativa é possível preparar o composto 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclopentilideno-D-treitol em conformidade com o método a seguir descrito.

Preparou-se uma mistura de D-tartrato de dietilo (3,90 g, 18,9 mmole), ciclopentanona (6,53 g, 77,6 mmole, 6,86 ml) e ácido metanossulfônico (3 gotas) em benzeno (60 ml) e manteve-se à temperatura de refluxo num aparelho de Dean-Stark com separação contínua de água durante 16 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer até à temperatura ambiente e a esta solução límpida adicionou-se carbonato de potássio anidro (0,30 g). Agitou-se a mistura reaccional durante mais 20 minutos, filtrou-se, evaporou-se até à secagem e purificou-se o resíduo por cromato-

grafia intermitente em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura constituída por éter e por hexano (1:4, v/v) para se obter uma quantidade de 2,36 g de 2,3-O-ciclopentilideno-D-tartrato de dietilo com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 46%

IV(nítido):  $1757 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,32(t,  $\underline{J} = 7,2 \text{ Hz}$ , 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,71(m, 4 H, ciclopentilo), 1,80-2,10(m, 4 H, ciclopentilo), 4,27(q,  $\underline{J} = 7,2 \text{ Hz}$ , 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 4,72(s, 2 H, 2 CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,04, 23,38, 36,55, 61,73, 76,99, 123,26, 169,53

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 6,12 g (22,5 mmole) de 2,3-O-ciclopentilideno-D-tartrato de dietilo em conformidade com o processo descrito na fase 1 do exemplo preparatório 5 para se obter uma quantidade de 2,57 g de 2,3-O-ciclopentilideno-D-treitol com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 61%

p.f.: 53,0-53,5°C

IV(KBr):  $3283 \text{ cm}^{-1}$  (OH)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,51-2,01(m, 8 H, ciclopentilo), 2,56(s lr, 2 H, 2 OH), 3,61-3,87(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,93 (s lr, 2 H, 2 CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23,42, 37,36, 62,42, 78,52, 119,34

Fez-se reagir uma quantidade de 2,50 g (13,3 mmole) de 2,3-O-ciclopentilideno-D-treitol com cloreto de metanossulfonilo por um processo idêntico ao descrito na fase 1 do exemplo preparatório 5 para se obter uma quantidade de 3,72 g de

1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-Q-ciclopentilideno-D-treitol.

Rendimento: 81%

p.f.: 89,5-90,5°C

IV(Nujol): 1357, 1179  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano

Fez-se reagir uma quantidade de 5,00 g 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-Q-ciclopentilideno-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 3,29 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 95%

$[\alpha]_D^{20} = +125,39^\circ$  (acetona)

IV(nítido): 2101  $\text{cm}^{-1}$  (N<sub>3</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,50-2,05(m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>), 3,25-3,60(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,89-4,09(m, 2 H, 2 CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  23,25, 37,07, 51,73, 76,83, 120,15

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 3,20 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,40 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 96%

IV(nítido): 3370, 3302  $\text{cm}^{-1}$  (NH<sub>2</sub>)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,36 (s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 1,50-1,90 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ ),  
2,77-2,95 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,68-3,78 (m, 2 H,  
2 CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23,23, 37,30, 44,13, 80,02, 118,45

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-  
-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 1,26 g de (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  
com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio  
por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1  
para se obter uma quantidade de 3,87 g de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-  
-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\int$ -  
-platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de  
90%.

#### Exemplo Preparatório 12:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclo-  
pentilideno-L-treitol

Fez-se reagir uma quantidade de 5,00 g de 1,4-bis-(me-  
tanossulfonato) de L-treitol com ciclopentanona por um processo  
idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter  
uma quantidade de 5,93 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-  
-O-ciclopentilideno-L-treitol.

Rendimento: 96%

p.f.: 90-91 $^{\circ}\text{C}$

(2) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxola-  
no-2-espiro-1'-ciclopentano

Fez-se reagir uma quantidade de 5,73 g de 1,4-bis-(me

tanossulfonato) de 2,3-Q-ciclopentilideno-L-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 3,85 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano.

Rendimento: 97%

$$[\alpha]_D^{20} = -122,90^{\circ} \text{ (acetona)}$$

(3) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,86 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,12 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano. Rendimento de 95%.

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\zeta$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\eta$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 2,00 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 6,00 g de cis-di-iodo- $\zeta$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano  $\eta$ -platina(II). Rendimento de 88%.

#### Exemplo Preparatório 13:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-Q-ciclohexilideno-D-treitol

Fez-se reagir uma quantidade de 4,00 g (14,4 mmole)

de 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol com ciclo-hexanona (2,82 g, 28,7 mmole, 2,98 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 11 para se obter uma quantidade de 4,73 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclo-hexilideno-D-treitol com um aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 92%

p.f.: 95,5~96,5°C

Em alternativa, é possível preparar o composto 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclo-hexilideno-D-treitol em conformidade com o método a seguir descrito.

Preparou-se uma mistura de D-tartrato de dietilo (3,90 g, 18,9 mmole) e ciclo-hexanona (7,62 g, 77,6 mmole, 8,04 ml) e ácido metanossulfônico (3 gotas) em tolueno (60 ml) e manteve-se à temperatura de refluxo num aparelho de Dean-Stark com separação contínua da água durante 16 horas. Deixou-se arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e a essa solução límpida obtida adicionou-se carbonato de potássio anidro (0,30 g). Agitou-se a mistura reaccional durante mais 20 minutos, filtrou-se, evaporou-se até à secagem e purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura constituída por éter e por hexano (1:4, v/v) para se obter uma quantidade de 4,74 g de 2,3-O-ciclo-hexilideno-D-tartrato de dietilo com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 88%

IV(nítido): 1757, 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31(t,  $J = 7,2$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,37-1,47(m, 2 H, ciclo-hexilo), 1,57-1,80(m, 8 H, ciclo-hexilo), 4,27(q,  $J = 7,2$  Hz, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 4,77 (s, 2 H, 2 CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>): δ 13,98, 23,65, 24,78, 35,77, 61,63, 76,83,  
114,40, 169,78

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 6,58 g (23,0 mmole) de 2,3-O-ciclo-hexilideno-D-tartrato de dietilo por um processo idêntico ao descrito na fase 1 do exemplo preparatório 5 para se obter uma quantidade de 2,98 g de 2,3-O-ciclo-hexilideno-D-treitol com um aspecto de cristais incolores.

Rendimento: 64%

p.f.: 49,5-51,5°C

IV(KBr): 3383 cm<sup>-1</sup> (OH)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34-1,49(m, 2 H, ciclo-hexilo), 1,63(s lr, 8 H, ciclo-hexilo), 2,35(s lr, 2 H, 2 OH), 3,64-3,86(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,99(s lr, 2 H, 2 CH)

Fez-se reagir uma quantidade de 2,70 g (13,3 mmole) de 2,3-O-ciclo-hexilideno-D-tritol com cloreto de metanossulfonilo por um processo idêntico ao descrito na fase 1 do exemplo preparatório 5 para se obter uma quantidade de 4,29 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclo-hexilideno-D-treitol.

Rendimento: 90%

p.f.: 95,5-96,5°C

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano

Fez-se reagir uma quantidade de 4,73 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclo-hexilideno-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 3,16 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano

com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 95%

$[\alpha]_D^{20} = +120,36^\circ$  (acetona)

IV(nítido):  $2100 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20-1,85(m, 10 H, 5  $\text{CH}_2$ ), 3,21-3,62(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,95-4,15(m, 2 H, 2 CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23,77, 24,93, 36,45, 51,70, 76,60, 110,99

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 3,10 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,44 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 99%

IV(nítido):  $3370, 3297 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37(s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 1,40-1,80(m, 10 H, 5  $\text{CH}_2$ ), 2,78-2,93(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,70-3,80(m, 2 H, 2 CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23,71, 25,00, 36,74, 44,20, 79,55, 109,06

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\gamma$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\gamma$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 0,70 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,00 g de cis-di-iodo- $\gamma$  (4R, 5R)-



-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\gamma$ -  
-platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de  
88%.

Exemplo Preparatório 14:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclo-  
-hexilideno-L-treitol

Fez-se reagir uma quantidade de 5,00 g (18,0 mmole)  
de 1,4-bis-(metanossulfonato) de L-treitol com ciclo-hexanona  
(3,53 g, 35,9 mmole, 3,72 ml) por um processo idêntico ao des-  
crito no exemplo preparatório 11 para se obter uma quantidade  
de 6,14 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-ciclo-hexili-  
deno-L-treitol com um aspecto de cristais brancos. Rendimento  
de 95%.

(2) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxola-  
no-2-espiro-1'-ciclo-hexano

Fez-se reagir uma quantidade de 5,94 g de 1,4-bis-(me-  
tanossulfonato) de 2,3-O-ciclo-hexilideno-L-treitol com azida  
de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo prepa-  
ratório 1 para se obter uma quantidade de 4,11 g de (4S, 5S)-  
-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano.  
Rendimento: 98%

$$[\alpha]_D^{20} = -122,51^{\circ} \text{ (acetona)}$$

(3) Síntese de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxola-  
no-2-espiro-1'-ciclo-hexano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 3,03 g de  
(4S, 5S)-4,5-bis-(azidometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-

-hexano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,35 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano. Rendimento de 98%.

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 2,30 g de (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 6,42 g de cis-di-iodo- $\int$  (4S, 5S)-4,5-bis-(aminometil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclo-hexano  $\int$ -platina(II). Rendimento de 86%.

Exemplo Preparatório 15:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-diethyl metileno-D-treitol

Preparou-se uma mistura de 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol (4,17 g, 15,0 mmole), de 3-pentanona (2,58 g, 30,0 mmole, 3,17 ml) e ácido metanossulfônico (3 gotas) em benzeno (50 ml) e manteve-se à temperatura de refluxo num aparelho de Dean-Stark com separação contínua da água durante 16 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer até à temperatura ambiente e a esta solução límpida adicionou-se carbonato de potássio anidro (0,20 g). Agitou-se a mistura reaccional durante mais 20 minutos, filtrou-se, evaporou-se a pressão reduzida e deixou-se o resíduo cristalizar no seio de etanol absoluto para se obter

uma quantidade de 4,32 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-  
-O-dietilmetileno-D-treitol com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 83%

p.f.: 53,5°C

IV(KBr): 1351, 1170  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,92(t,  $\underline{J}$  = 7,3 Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,68(q,  
 $\underline{J}$  = 7,3 Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,08(s, 6 H,  
2 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,08-4,22(m, 2 H, 2 CH), 4,22-4,44  
(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,85, 30,17, 37,67, 67,85, 75,53, 114,85

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2,2-dietil-  
-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 4,26 g (12,3 mmole)  
1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-dietilmetileno-D-treitol  
com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exem  
plo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,65 g de  
(4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano com o  
aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 90%

$[\alpha]_D^{20} = +105,89^\circ$  (acetona)

IV(nítido): 2104  $\text{cm}^{-1}$  (N<sub>3</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,93(t,  $\underline{J}$  = 7,3 Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,70(q,  
 $\underline{J}$  = 7,3 Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,27-3,63(m, 4 H,  
2 CH<sub>2</sub>), 3,89-4,10(m, 2 H, 2 CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,91, 30,21, 51,75, 77,13, 114,16

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-  
-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,62 g

(10,9 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,05 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo incolor.

Rendimento: 100%

IV(nítido): 3374, 3299  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91(t,  $\underline{J} = 7,3$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,39(s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 1,65(q,  $\underline{J} = 7,3$  Hz, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2,68-3,04(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,60-3,87(m, 2 H, 2 CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,01, 30,56, 44,24, 80,50, 112,41

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 2,05 g (10,9 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplátinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 6,35 g de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 91%.

#### Exemplo Preparatório 16:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-(1-metilpropilideno)-D-treitol

Preparou-se uma mistura de 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol (3,50 g, 16,2 mmole), 2-butanona (70 ml), sulfato de cobre (II) anidro (3,01 g, 18,9 mmole) e ácido sulfúrico concentrado (0,1 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16

horas em atmosfera de azoto. Filtrou-se a mistura reaccional e neutralizou-se o filtrado utilizando uma solução aquosa de hidróxido de amônio a 28%. Evaporou-se até à secagem a solução filtrada e deixou-se cristalizar no seio de etanol absoluto para se obter uma quantidade de 3,69 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-(1-metilpropilideno)-D-treitol com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 98%

p.f.: 71,5-72,5°C

IV(KBr): 1352, 1332, 1182  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,94(t,  $\underline{J} = 7,3$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,38(s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,70(q,  $\underline{J} = 7,3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,08 (s, 6 H, 2 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,02-4,27(m, 2 H, 2 CH), 4,31-4,45(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,01, 24,59, 32,69, 37,70, 67,74, 67,97, 75,02, 75,60, 112,90

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 3,50 g (11,7 mmole) 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-(1-metilpropilideno)-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,35 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 88%

$[\alpha]_D^{20} = +128,24^\circ$  (acetona)

IV(nítido): 2105  $\text{cm}^{-1}$  (N<sub>3</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,96(t,  $\underline{J} = 7,3$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,41(s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,73(q,  $\underline{J} = 7,3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,23-3,65

(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,88-4,18 (m, 2 H, 2 CH)  
 RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04, 24,53, 32,82, 51,61, 51,70, 76,65,  
 77,32, 112,28

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,70 g (11,9 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,08 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 100%

IV(nítido): 3373, 3319 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,35 (s 1r, 7 H, CH<sub>3</sub> e 2 NH<sub>2</sub>), 1,68 (q, J = 7,4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,71-3,03 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,63-3,93 (m, 2 H, 2 CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10, 25,01, 33,01, 43,99, 44,24, 79,84, 80,55, 110,49

(4) Síntese de cis-di-iodo-λ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano λ-platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 2,08 g (11,9 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 7,12 g de cis-di-iodo-λ (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano λ-platina (II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 96%.

Exemplo Preparatório 17:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-butilideno-D-treitol

Preparou-se uma mistura de 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol (3,50 g, 12,6 mmole), *n*-butiraldeído (1,00 g, 13,8 mmole, 1,25 ml), sulfato de cobre (II) anidro (3,01 g, 18,9 mmole) e ácido metanossulfônico (3 gotas) em tolueno anidro (35 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas em atmosfera de azoto. À mistura reaccional obtida adicionou-se carbonato de potássio anidro (0,30 g) e agitou-se durante mais 20 minutos. Filtrou-se a mistura reaccional, evaporou-se até à secagem e deixou-se cristalizar no seio de etanol absoluto para se obter uma quantidade de 4,10 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-butilideno-D-treitol com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 98%

p.f.: 59,0-59,5°C

IV(KBr): 1360, 1332, 1782  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,95(t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,45(m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,66(m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,08(s, 6 H, 2 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,10-4,27(m, 2 H, 2 CH), 4,27-4,50(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 5,10(t,  $J = 4,6$  Hz, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  13,88, 17,02, 35,83, 37,74, 67,80, 68,06, 75,06, 75,69, 105,49

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-propil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 4,01 g (12,1 mmole) 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-butilideno-D-treitol com azi

da de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,45 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-propil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 90%

$[\alpha]_D^{20} = +119,96^\circ$  (acetona)

IV(nítido): 2104  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,96(t,  $\underline{J} = 7,4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,46(m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,67(m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3,30-3,60(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 4,01(s lr, 2 H, 2 CH), 5,10(t,  $\underline{J} = 4,5$  Hz, 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,92, 17,11, 36,09, 51,87, 51,96, 76,89, 77,90, 105,02

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano

Reduziu-se uma quantidade de 2,37 g (10,5 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-propil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,81 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 99%

IV(nítido): 3368, 3297  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95(t,  $\underline{J} = 7,2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,45(m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,63(m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,68(s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 2,70-3,05(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,75(s lr, 2 H, 2 CH), 5,03(t,  $\underline{J} = 4,2$  Hz, 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,01, 17,23, 36,27, 43,94, 44,24, 80,15, 81,01, 103,71

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 1,81 g (10,4 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 4,73 g de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-propil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 87%.

Exemplo Preparatório 18:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isopentilideno-D-treitol

Fez-se reagir uma quantidade de 3,50 g (12,6 mmole) 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol com isovaleraldeído (1,19 g, 13,8 mmole, 1,48 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 17 para se obter uma quantidade de 4,18 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isopentilideno-D-treitol com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 96%

p.f.: 85,5-86°C

IV(KBr): 1356, 1333, 1181  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,95(d,  $\underline{J}$  = 6,6 Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,58(dd,  $\underline{J}$  = 4,9 Hz,  $\underline{J}$  = 6,8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,79(m, 1 H, CH), 3,09(s, 6 H, 2 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,18(s lr, 2 H, 2 CH), 4,27-4,50(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 5,13(t,  $\underline{J}$  = 4,9 Hz, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  22,82, 22,88, 24,38, 37,80, 42,67, 67,75,

68,05, 74,98, 75,73, 104,91

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 4,08 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-isopentilideno-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,78 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 98%

$[\alpha]_D^{20} = +118,44^\circ$  (acetona)

IV(nítido):  $2103 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,96(d,  $\underline{J} = 6,6 \text{ Hz}$ , 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,59(dd,  $\underline{J} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $\underline{J} = 6,6 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,83(m, 1 H, CH), 3,30-3,60(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 4,01(s largo, 2 H, 2 CH), 5,13(t,  $\underline{J} = 5,1 \text{ Hz}$ , 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22,81, 22,89, 24,44, 42,89, 51,88, 51,96, 76,77, 77,85, 104,38

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 2,71 g (11,3 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,12 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 100%

IV(nítido): 3370, 3295  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95(d,  $\underline{J} = 6,6$  Hz, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1,55(dd,  $\underline{J} = 4,9$  Hz,  $\underline{J} = 6,8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,81(m, 1 H, CH), 2,03(s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 2,73-2,93 (m, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ), 3,73(s largo, 2 H, 2 CH), 5,06(t,  $\underline{J} = 4,9$  Hz, 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22,98, 24,46, 43,06, 43,78, 44,13, 79,88, 80,89, 103,07

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 2,11 g (11,2 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 5,36 g de cis-di-iodo- $\int$  (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-isobutil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 89%.

#### Exemplo Preparatório 19:

(1) Síntese de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-neopen $\underline{t}$ ilideno-D-treitol

Fez-se reagir uma quantidade de 3,50 g (12,6 mmole) de 1,4-bis-(metanossulfonato) de D-treitol com trimetilacetaldeído (1,19 g, 13,8 mmole, 1,50 ml) por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 17 para se obter uma quantidade de 2,08 g de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-neopen $\underline{t}$ ilideno-D-treitol com o aspecto de cristais brancos.

Rendimento: 48%

p.f.: 100,0°C

IV(KBr): 1358, 1331, 1181  $\text{cm}^{-1}$  (O-SO<sub>2</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,92(s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>), 3,07(s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
3,08(s, 3 H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,10-4,24(m, 2 H, 2 CH),  
4,24-4,50(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 4,74(s, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  24,06, 34,19, 37,74, 37,79, 67,81, 67,91,  
75,49, 75,67, 110,98

(2) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano

Fez-se reagir uma quantidade de 1,98 g (5,7 mmole) de 1,4-bis-(metanossulfonato) de 2,3-O-neopentilideno-D-treitol com azida de sódio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,36 g de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 99%

$[\alpha]_D^{20} = +104,69^\circ$  (acetona)

IV(nítido): 2103  $\text{cm}^{-1}$  (N<sub>3</sub>)

RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,94(s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>), 3,32-3,49(m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>),  
3,92-4,04(m, 2 H, 2 CH), 4,74(s, 1 H, CH)

RMN-<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  24,05, 34,16, 51,73, 51,88, 77,31, 77,91,  
110,53

(3) Síntese de (4R, 5R)-4,5-bis-(aminometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano

Efectuou-se a redução de uma quantidade de 1,29 g (5,4 mmole) de (4R, 5R)-4,5-bis-(azidometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 1,00 g de (4R, 5R)-

-4,5-bis-(aminometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano com o aspecto de um óleo.

Rendimento: 99%

IV(nítido): 3366, 3295  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,92(s, 9 H, 3  $\text{CH}_3$ ), 1,49(s, 4 H, 2  $\text{NH}_2$ ),  
2,70-3,00(m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3,66-3,80(m, 2 H,  
2 CH), 4,66(s, 1 H, CH)

RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24,31, 34,33, 44,03, 44,18, 80,43, 80,96,  
109,50

(4) Síntese de cis-di-iodo- $\int$  (4 $\text{R}$ , 5 $\text{R}$ )-4,5-bis-(aminometil)-  
-2-terc-butil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II)

Fez-se reagir uma quantidade de 0,99 g (5,3 mmole) de (4 $\text{R}$ , 5 $\text{R}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano com uma solução aquosa de tetraiodoplatinato (II) de potássio por um processo idêntico ao descrito no exemplo preparatório 1 para se obter uma quantidade de 2,55 g de cis-di-iodo- $\int$  (4 $\text{R}$ , 5 $\text{R}$ )-4,5-bis-(aminometil)-2-terc-butil-1,3-dioxolano  $\int$ -platina(II) no estado sólido e de cor amarela. Rendimento de 90%.

Os compostos preparados de acordo com os processos descritos nos exemplos preparatórios anteriores foram submetidos a ensaios para determinação da sua actividade anti-tumor in vitro e in vivo; determinou-se também a sua solubilidade em água e a sua toxicidade conforme a seguir se descreve.

1. Ensaio da inibição do crescimento efectuado com uma cultura celular da linha L1210 da leucemia dos murinos.

Efectuou-se o tratamento de células ( $1 \times 10^5$ ) da li-

na L1210 da leucemia dos murinos com concentrações variáveis dos compostos preparados nos exemplos anteriores em meio RPMI 1640 enriquecido com soro de vitela fetal a 10% e desenvolveu-se a sua cultura num incubador humidificado em atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub> à temperatura de 37°C durante 48 horas. Comparou-se a sua viabilidade, estimada pela coloração com azul de Tripano a 0,17% com a viabilidade das células de controlo em cultura desenvolvidas em meio idêntico mas sem aqueles compostos. Os ensaios foram efectuados utilizando-se pelo menos seis concentrações diferentes e os valores CI<sub>50</sub> (concentrações em µg/ml necessárias para inibir o crescimento em 50%) foram calculados a partir das correspondentes curvas logarítmicas dose/resposta. Os resultados obtidos estão agrupados no quadro 1.

Quadro 1

Composto	CI <sub>50</sub> (µg/ml)
Exemplo 1	0,36
Exemplo 2	0,15
Exemplo 3	0,10
Exemplo 4	0,08
Exemplo 5	0,35
Exemplo 6	0,22
Exemplo 7	0,06
Exemplo 8	0,06
Exemplo 9	0,08
Exemplo 10	0,13

Quadro 1 (continuação)

Composto	CI <sub>50</sub> (µg/ml)
Exemplo 11	0,10
Exemplo 12	0,10
Exemplo 13	0,55
Exemplo 14	0,46
Exemplo 15	0,33
Exemplo 16	0,34
Exemplo 17	0,44
Exemplo 18	0,32
Exemplo 19	0,29
Exemplo 20	1,28
Exemplo 21	2,08
Exemplo 22	0,90
Exemplo 23	1,75
Exemplo 24	0,55
Exemplo 25	1,02
Exemplo 26	0,65
Exemplo 27	2,36
Exemplo 28	1,14
Exemplo 29	2,12
Exemplo 30	0,55
Exemplo 31	1,75
Exemplo 32	1,05
Exemplo 33	0,50
Exemplo 34	0,60
Exemplo 35	0,44
Exemplo 36	0,76
Exemplo 37	0,42
Exemplo 38	0,43
Exemplo 39	0,31
Exemplo 40	0,52
Exemplo 41	0,44

Quadro 1 (continuação)

Composto	CI <sub>50</sub> (µg/ml)
Exemplo 42	0,54
Exemplo 43	0,72
Exemplo 44	0,47
Exemplo 45	1,40
Exemplo 46	2,23
cisplatina	0,06
carboplatina	1,98

Conforme se conclui pelos resultados do quadro 1, os compostos da presente invenção possuem uma poderosa capacidade para inibirem o desenvolvimento de células cancerosas, para baixos valores de concentração.

2. Ensaio da actividade anti-tumor sobre a linha celular L1210 da leucemia de murinos in vivo.

Manteve-se células da linha L1210 da leucemia dos murinos nas cavidades peritoneais de murganhos macho da estirpe DBA/2 com 6 semanas de idade, por transferência semanal em conformidade com o procedimento descrito em publicações sobre a quimioterapia do cancro, designadamente na publicação "Reports", Parte 3, 3(2), 1972; p.7. Especificamente, procedeu-se à inoculação de  $1 \times 10^6$  células de leucemia no interior das cavidades abdominais de murganhos macho da estirpe BDF1 com 6 semanas de idade os quais tinham uma massa de  $21 \pm 3$  g, com início no dia

0. Cada grupo de tratamento era constituído por sete murganhos. Os compostos de ensaio foram dissolvidos ou colocados em suspensão numa solução aquosa contendo carboximetil-celulose (CMC) a 0,5% e foram administrados por via intraperitoneal nos dias 1, 5 e 9 contados a partir da inoculação do tumor.

Como grupo de controlo utilizou-se um conjunto de trinta murganhos macho da estirpe BDF1 com uma massa de  $21 \pm 3$  g, tendo sido injectado em cada um deles apenas solução de CMC a 0,5% pela mesma via anteriormente referida.

As actividades anti-tumor dos compostos foram avaliados em termos dos valores percentuais de T/C calculados a partir do tempo médio de sobrevivência (T) do grupo tratado com esses compostos, relativamente ao grupo de controlo (C).

$$T/C (\%) = \frac{\text{Tempo médio de sobrevivência do grupo tratado com os compostos}}{\text{Tempo médio de sobrevivência do grupo de controlo}} \times 100$$

Quadro 2

Composto	T/C (%)						
	Dose (mg/kg)	1.5	3.1	6.2	12.5	25	50
Exemplo 1	ND	95	132	137	160	tóxico	ND
Exemplo 2	ND	112	179	201	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 3	ND	154	161	295	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 4	ND	102	146	233	231	tóxico	ND
Exemplo 5	ND	104	136	154	167	tóxico	ND
Exemplo 6	ND	113	162	205	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 7	ND	155	166	191	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 8	ND	154	198	245	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 9	ND	148	187	231	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 10	ND	154	161	201	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 11	ND	102	146	191	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 12	ND	104	136	154	167	tóxico	ND
Exemplo 13	ND	ND	ND	178	207	92	ND
Exemplo 14	ND	ND	ND	213	tóxico	tóxico	ND
Exemplo 15	ND	ND	ND	225	243	192	ND
Exemplo 16	ND	ND	ND	204	227	tóxico	ND
Exemplo 17	ND	ND	ND	201	327	139	ND
Exemplo 18	ND	ND	ND	206	165	tóxico	ND
Exemplo 19	ND	ND	ND	208	232	tóxico	ND
Exemplo 20	ND	ND	122	187	137	193	271
Exemplo 22	ND	ND	125	129	247	262	382
Exemplo 23	ND	ND	108	115	150	201	254
Exemplo 24	ND	ND	122	130	193	208	391

Quadro 2 (continuação)

Dose (mg/kg)	T/C (%)						
	1.5	3.1	6.2	12.5	25	50	100
Exemplo 26	ND	ND	124	170	217	283	317
Exemplo 27	ND	ND	112	106	124	148	142
Exemplo 28	ND	ND	113	106	126	133	130
Exemplo 30	ND	ND	109	122	110	148	185
Exemplo 31	ND	ND	102	109	94	106	117
Exemplo 33	ND	ND	ND	146	133	276	ND
Exemplo 34	ND	ND	ND	140	156	241	ND
Exemplo 35	ND	ND	ND	144	204	245	ND
Exemplo 36	ND	ND	ND	133	179	190	ND
Exemplo 37	ND	ND	ND	130	180	231	ND
Exemplo 38	ND	ND	ND	123	148	220	ND
Exemplo 39	ND	ND	ND	217	169	203	ND
Exemplo 40	ND	ND	ND	ND	213	165	248
Exemplo 41	ND	ND	ND	ND	123	174	204
Exemplo 42	ND	ND	ND	ND	172	160	150
Exemplo 43	ND	ND	ND	ND	197	245	tóxico
Exemplo 44	ND	ND	ND	ND	137	169	243
Exemplo 45	ND	ND	ND	ND	147	232	216
cisplatina	142	167	82	tóxico	tóxico	ND	ND
carboplatina	ND	ND	107	125	148	196	197

\* ND; Não determinado



Conforme se conclui pelos resultados do quadro 2, os compostos da presente invenção possuem um excelente efeito prolongador da vida no caso dos murganhos inoculados com células da linha L1210 da leucemia dos murinos.

3. Ensaio para a determinação da solubilidade em água.

Procedeu-se à realização de um plano normalizado de absorvência de UV (220 nm) em função da concentração e os valores obtidos foram utilizados para a determinação da solubilidade em água. A solução normalizada foi preparada em água contendo 10% de etanol (no caso de o composto possuir uma solubilidade muito fraca).

Para o estudo de solubilidade efectuou-se a preparação de soluções saturadas em água agitando vigorosamente os compostos em água durante 60 segundos, submetendo depois a solução a um tratamento ultra-sônico durante 60 segundos, agitando vigorosamente durante 180 segundos, repetindo o tratamento ultra-sônico durante 60 segundos e finalmente misturando e agitando vigorosamente durante 5 minutos. Depois fez-se passar a mistura através de uma membrana descartável com corte às 0,45 micra antes da diluição e das medições de UV. Os resultados de solubilidade em água medidos com os compostos preparados nos exemplos anteriormente descritos estão agrupados no quadro 3 seguinte.

Quadro 3

Composto	Solubilidade em água (mg/ml, 20°C)
Exemplo 1	>30
Exemplo 2	17,5
Exemplo 3	5,8
Exemplo 4	2,9
Exemplo 5	>50
Exemplo 6	>50
Exemplo 7	>30
Exemplo 8	>30
Exemplo 9	11,6
Exemplo 10	>30
Exemplo 11	4,6
Exemplo 12	2,1
Exemplo 13	>100
Exemplo 14	>100
Exemplo 15	4,9
Exemplo 16	3,8
Exemplo 17	>100
Exemplo 18	>100
Exemplo 19	>100
Exemplo 20	3,1
Exemplo 21	3,1
Exemplo 22	24,9
Exemplo 23	22,1
Exemplo 24	12,0
Exemplo 25	11,8
Exemplo 26	2,0
Exemplo 27	1,9
Exemplo 28	2,1
Exemplo 29	2,0
Exemplo 30	1,9

Quadro 3 (continuação)

Composto	Solubilidade em água (mg/ml, 20°C)
Exemplo 31	1,9
Exemplo 32	0,9
Exemplo 33	21,9
Exemplo 34	>50
Exemplo 35	>30
Exemplo 36	27,1
Exemplo 37	2,0
Exemplo 38	4,1
Exemplo 39	5,3
Exemplo 40	11,3
Exemplo 41	>30
Exemplo 42	6,7
Exemplo 43	7,9
Exemplo 44	7,8
Exemplo 45	2,7
Exemplo 46	0,9
Cisplatina	1,2
Carboplatina	10,0

Conforme se conclui pelos resultados do quadro 3, existe um grande número de compostos da presente invenção que possuem boa solubilidade em água.

4. Ensaio para determinação da nefrotoxicidade.

Dissolveram-se os compostos da presente invenção ou prepararam-se suspensão em uma solução aquosa contendo CMC a 0,5% e administraram-se por via intraperitoneal uma única vez a murganhos macho da estirpe ICR com 8 semanas de idade com uma massa de  $30 \pm 3$  g. Cada grupo de tratamento e de controle foi constituído por seis murganhos. A quantidade de composto de ensaio que se administrou foi 1,5 vezes a dose óptima obtida no quadro 2, ou superior. Nos dias 1, 4 e 8, contados a partir do dia de administração, procedeu-se à recolha do sangue dos murganhos sob anestesia com éter para inibição da concentração de azoto na ureia sanguínea (valor CAS) e também para determinação da concentração de creatinina. Os resultados obtidos estão agrupados no quadro 4.

Extraíu-se um par de rins e, após pesagem imediata, foram guardados numa solução neutra de formalina tamponada a 10%. Os resultados obtidos encontram-se agrupados no quadro 5. O quociente relativo ao peso corporal indicado no quadro 5 é um quociente calculado entre o peso corporal medido nos dias 1, 4 e 8 contados a partir do dia da administração do composto e o peso corporal medido no próprio dia da administração.

4

Quadro 4

Composto	Dose (mg/kg)	Nº de mur- ganhos uti- lizados	CAS (mg/100ml) <sup>a</sup>			Creatinina (µg/100ml) <sup>a</sup>		
			1º dia	4º dia	8º dia	1º dia	4º dia	8º dia
Controlo	0,5%	6	26,0	29,7	27,8			
	CMC		+1,3	+2,2	+2,1			
Exemplo 1	37,5	6	28,07	94,42	27,44			
			+0,98	+45,22	+2,79			
Exemplo 2	18,8	6	25,87	22,13	31,13			
			+1,45	+2,22	+2,73			
Exemplo 3	18,8	6	26,45	20,04	40,86 <sup>C</sup>			
			+0,08	+0,55	+3,88			
Exemplo 4	37,5	6	24,23	22,13	25,54			
			+0,64	+1,44	+1,23			
Exemplo 5	37,5	6	25,33	73,66	28,70			
			+1,63	+25,47	+0,97			
Exemplo 6	18,8	6	22,41	22,67	30,41			
			+1,00	+1,18	+0,92			
Exemplo 7	18,8	6	23,69	22,04	31,73			
			+1,28	+1,21	+1,51			
Exemplo 8	18,8	6	27,1	22,4	28,4			
			+1,2	+4,2	+1,5			
Exemplo 9	18,8	6	26,2	21,8	30,1			
			+1,4	+5,2	+1,7			
Exemplo 15	18,8	6	19,4 <sup>b</sup>	22,1 <sup>C</sup>	27,1			
			+1,1	+1,1	+1,9			
Exemplo 19	18,8	6	38,6 <sup>b</sup>	27,9	50,7			
			+1,6	+5,2	+17,3			

Quadro 4 (continuação)

Composto	Dose (mg/kg)	Nº de mur- ganhos uti- lizados	CAS (mg/100ml) <sup>a</sup>			Creatinina (mg/100ml) <sup>a</sup>		
			1º dia	4º dia	8º dia	1º dia	4º dia	8º dia
Exemplo 20	150	6	25,4 +3,4	64,3 <sup>C</sup> +15,7	30,1 +3,1	0,30 +0,04	0,53 <sup>C</sup> +0,09	0,28 +0,05
Exemplo 22	150	6	26,0 +1,3	36,0 +3,9	26,7 +2,8	0,28 +0,02	0,25 +0,02	0,23 +0,03
Exemplo 23	150	6	24,8 +0,9	32,1 +3,1	42,0 <sup>b</sup> +2,3	0,26 +0,02	0,30 +0,01	0,28 +0,02
Exemplo 24	150	6	26,7 +1,6	20,9 +2,3	36,1 <sup>C</sup> +2,5	0,25 +0,01	0,22 +0,02	0,30 +0,00
Exemplo 26	150	6	26,7 +2,2	23,7 +6,0	30,0 +1,6	0,24 +0,05	0,22 +0,04	0,27 +0,02
Exemplo 27	150	6	28,9 +1,8	27,2 +2,3	35,3 <sup>b</sup> +0,5	0,23 +0,02	0,28 +0,02	0,29 +0,02
Exemplo 30	150	6	33,0 <sup>C</sup> +2,1	21,4 +3,2	30,7 +3,1	0,32 +0,04	0,20 +0,03	0,31 +0,02
Exemplo 31	150	6	43,1 <sup>b</sup> +5,8	all dead	all dead	0,35 +1,3	all dead	all dead
Exemplo 37	75,0	6	27,5 +2,2	26,4 +3,2	28,4 +1,7			
Exemplo 38	75,0	6	22,6 +1,6	27,0 +2,2	28,3 +1,5			
Exemplo 39	75,0	6	26,5 +1,2	29,1 +4,2	23,7 +1,5			

Quadro 4 (continuação)

Composto	Dose (mg/kg)	Nº de mur- ganhos uti- lizados	CAS (mg/100ml) <sup>a</sup>			Creatinina (mg/100ml) <sup>a</sup>		
			1º dia	4º dia	8º dia	1º dia	4º dia	8º dia
Cisplatina	6	6	42,8 <sup>c</sup> +5,5	343,0 <sup>b</sup> +82,9	38,3 <sup>c</sup> +0,8	0,32 +0,04	2,86 <sup>b</sup> +0,44	0,35 +0,05

a: Os valores são as médias mais ou menos o erro padrão em miligramas por 100ml de sangue

b: Significativamente diferente do grupo de controlo;  
 $p < 0,01$

c: Significativamente diferente do grupo de controlo;  
 $p < 0,05$

Quadro 5

Composto	Dose (mg/kg)	1º dia		4º dia		8º dia	
		CMC <sup>a</sup>	m <sup>b</sup> do Rim	CMC <sup>a</sup>	m <sup>b</sup> do Rim	CMC <sup>a</sup>	m <sup>b</sup> do Rim
Controlo	-	1,00	528±24,5	1,01	563±26,0	1,08	530±25,6
Exemplo 20	150	0,95	470±62,0	0,79	465±19,5 <sup>c</sup>	0,93	552±39,0
Exemplo 22	150	0,98	497±17,2	0,82	425±12,5 <sup>c</sup>	0,97	465±31,8
Exemplo 23	150	0,98	492±22,7	0,96	535±16,3	0,99	527±13,8
Exemplo 24	150	0,96	487±19,0	0,97	538±23,6	1,02	532±30,7
Exemplo 26	150	0,97	532±29,8	0,85	457±41,0	1,03	516±24,4
Exemplo 27	150	0,96	497±22,8	0,98	547±20,6	1,00	530±35,0
Exemplo 30	150	0,99	485±20,8	0,90	487±39,0	1,04	542±22,5
Exemplo 31	150	0,94	485±15,0	all dead	all dead	all dead	all dead
Cisplatina	6	0,94	471±22,1	0,82	420±6,3 <sup>c</sup>	0,88	475±42,9

Nota a: CMC: cociente entre massas corporais

b: Massa (mg) dos rins ao par; os valores são as médias mais ou menos o erro padrão

c: Significativamente diferente do grupo de controlo; p 0,05.

Conforme se conclui pelos resultados agrupados nos quadros 4 e 5, os valores relativos à CAS e à creatinina obtidos para os compostos ensaiados foram inferiores aos valores obtidos com a cisplatina; e próximo dos valores obtidos com o gru

po de controlo ao qual se administrou uma solução de CMC a 0,5% em água; e a massa dos rins diminuiu ligeiramente. Esses resultados significam que os compostos da presente invenção possuem uma nefrotoxicidade muito fraca.

Ensaio de toxicidade aguda

Utilizaram-se murganhos da estirpe ICR com 7 semanas de idade (machos:  $34 \pm 2$  g; fêmeas:  $31 \pm 2$  g) os quais foram alimentados com alimentos sólidos e com água em condições correspondentes a uma temperatura de  $23^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$  e humidade relativa de  $65 \pm 5\%$  antes do ensaio.

Cada grupo de tratamento era constituído por 6 murganhos. Os compostos de ensaio foram administrados por via intraperitoneal.

Durante 7 dias após a administração, registou-se o aspecto e as ocorrências fatais com os animais submetidos aos ensaios. Os animais que morreram foram submetidos a autópsia e observou-se cuidadosamente as suas alterações patológicas visíveis. As suas vísceras foram guardadas em solução de formalina a 10%. Os resultados obtidos estão agrupados no quadro 6.

Composto	Sexo	Dose (mg/kg)	Número de murganhos mortos							Letalidade	DL <sub>50</sub>
			19dia	29dia	39dia	49dia	59dia	69dia	79dia		
Exemplo 1	Macho	25.0	0/6						0/6		61.7
		32.5	0/6						0/6		
		42.3	0/6			1/6			1/6	16.7	
		55.0	0/6		2/6				2/6	33.3	
		71.4	0/6	3/6	1/3				4/6	66.7	
	Fêmea	25.0	0/6						0/6		68.0
		32.5	0/6						0/6		
		42.3	0/6			1/6			1/6	16.7	
		55.0	0/6		2/6				2/6	33.3	
		71.4	0/6	2/6	1/4				3/6	50.0	
Exemplo 2	Macho	25.0	0/6						0/6		34.0
		32.5	0/6		1/6	1/5	1/4		3/6	50.0	
		42.3	0/6		3/6	2/3			5/6	83.3	
		55.0	0/6		4/6	1/2	1/1		6/6	100.0	
		71.4	0/6		4/6	2/2			6/6	100.0	
	Fêmea	25.0	0/6						0/6		35.4
		32.5	0/6		2/6	1/4			3/6	50.0	
		42.3	0/6		3/6	1/3			4/6	66.7	
		55.0	0/6		4/6	1/2	1/1		6/6	100.0	
		71.4	0/6		4/6	2/2			6/6	100.0	
Exemplo 3	Macho	25.0	0/6						0/6		43.5
		32.5	0/6			1/6			0/6		
		42.3	0/6			1/6			2/6	33.3	
		55.0	0/6		4/6	1/2	1/1		6/6	100.0	
		71.4	0/6		4/6	2/2			6/6	100.0	
	Fêmea	25.0	0/6						0/6		46.4
		32.5	0/6						0/6		
		42.3	0/6			1/6	1/5		2/6	33.3	
		55.0	0/6		4/6	1/2			5/6	83.2	
		71.4	0/6		4/6	2/2			6/6	100.0	

Composto	Sexo	Dose (mg/kg)	Número de murganhos mortos							Letalidade	DL <sub>50</sub>	
			1ºdia	2ºdia	3ºdia	4ºdia	5ºdia	6ºdia	7ºdia			
Exemplo 4	Macho	25.0	0/6						0/6	50.0	60.2	
		32.5	0/6						0/6			
		42.3	0/6						0/6			
		55.0	0/6	2/6	1/4				3/6			
		71.4	0/6	3/6	1/3				4/6			66.7
	Fêmea	25.0	0/6						0/6	33.3	63.3	
		32.5	0/6						0/6			
		42.3	0/6						0/6			
		55.0	0/6		1/6	1/5			2/6			66.7
		71.4	0/6	2/6	1/4	1/3			4/6			
Exemplo 5	Macho	25.0	0/6						0/6	16.7	63.3	
		32.5	0/6						0/6			
		42.3	0/6						0/6			
		55.0	0/6		1/6				1/6			66.7
		71.4	0/6		3/6	1/3			4/6			
	Fêmea	25.0	0/6						0/6	16.7	70.4	
		32.5	0/6						0/6			
		42.3	0/6						0/6			
		55.0	0/6			1/6			1/6			50.0
		71.4	0/6		2/6	1/4			3/6			
Exemplo 6	Macho	25.0	0/6						0/6	66.7	38.5	
		32.5	0/6		1/6				0/6			100.0
		42.3	0/6		1/6	2/5	1/3		4/6			100.0
		55.0	0/6		4/6	1/2	1/1		6/6			
		71.4	0/6		4/6	2/2			6/6			
	Fêmea	25.0	0/6						0/6	50.0	42.3	
		32.5	0/6		1/6				1/6			83.3
		42.3	0/6		1/6	1/5	1/4		3/6			100.0
		55.0	0/6		4/6	1/2			5/6			
		71.4	0/6		4/6	2/2			6/6			



Composto	Sexo	Dose (mg/kg)	Numero de murganhos mortos							Letalidade	DL <sub>50</sub>
			1ºdia	2ºdia	3ºdia	4ºdia	5ºdia	6ºdia	7ºdia		
Exemplo 15	Macho	41.3	0/6						0/6	0.0	54.2
		54.9	0/6		2/6			2/4	4/6	66.7	
		71.4	0/6			4/6	1/2		5/6	83.3	
		91.8	0/6	2/6	3/4	1/1			6/6	100.0	
	Fêmea	41.3	0/6						0/6	0.0	57.2
		54.9	0/6		1/6	1/5	1/4		3/6	50.0	
		71.4	0/6			1/6	3/5	1/2	5/6	83.7	
		91.8	0/6	1/6	2/5	2/3	1/1		6/6	100.0	
Exemplo 18	Macho	41.3	0/6		1/6	1/5	2/4	4/6	66.7	36.3	
		54.9	0/6	1/6	1/5	1/4	1/3	4/6	66.7		
		71.4	0/6			2/6	2/4	1/2	5/6		83.3
		91.8	0/6	3/6		1/3	1/2	1/1	6/6		100.0
	Fêmea	41.3	0/6			1/6	2/5	3/6	55.0	43.7	
		54.9	0/6		1/6	2/5	1/3	4/6	66.7		
		71.4	0/6			1/6	3/5	1/2	5/6		83.3
		91.8	1/6	1/6	2/5	2/3	1/1		6/6		100.0
Exemplo 19	Macho	41.3	0/6			1/6	2/5	3/6	50.0	43.7	
		54.9	0/6		1/6	2/5	1/3	4/6	66.7		
		71.4	0/6			1/6	2/5	2/3	5/6		83.7
		91.8	0/6	1/6	4/5		1/1		6/6		100.0
	Fêmea	41.3	0/6			1/6	1/5	2/6	33.3	48.3	
		54.9	0/6		1/6	2/5	1/3	4/6	66.7		
		71.4	0/6			1/6	3/5	1/2	5/6		83.3
		91.8	0/6	1/6	2/5	2/3	1/1		6/6		100.0

Composto	Sexo	Dose (mg/kg)	Número de murganhos mortos							Letalidade	DL <sub>50</sub>
			1ºdia	2ºdia	3ºdia	4ºdia	5ºdia	6ºdia	7ºdia		
Exemplo 20	Macho	94	0/6						0/6		141.6
		123	1/6				1/5		2/6	33.3	
		160	0/6			2/6	1/4	2/3	5/6	83.3	
		208	0/6			6/6			6/6	100.0	
		270	0/6	4/6	2/2				6/6	100.0	
	Fêmea	94	0/6						0/6		144.2
		123	0/6			2/6			2/6	33.3	
		160	0/6			2/6	2/4		4/6	66.7	
		208	0/6		1/6	5/5			6/6	100.0	
		270	0/6	4/6	2/2				6/6	100.0	
Exemplo 22	Macho	94	0/6						0/6		168.6
		123	0/6						0/6		
		160	1/6			1/5	1/4	1/3	4/6	66.7	
		208	0/6			4/6	1/2		5/6	83.3	
		270	0/6	2/6	4/4				6/6	100.0	
	Fêmea	94	0/6						0/6		159.7
		123	0/6			1/6			1/6	16.7	
		160	0/6			2/6	1/4		3/6	50.0	
		208	0/6		1/6	4/5			5/6	83.3	
		270	0/6	4/6	2/2				6/6	100.0	
Exemplo 24	Macho	160	0/6						0/6		246.7
		208	0/6		1/6				1/6	16.7	
		270	0/6	1/6	2/5	1/3	1/2		5/6	83.3	
		352	1/6	2/5	2/3			1/1	6/6	100.0	
		457	0/6	2/6	4/6				6/6	100.0	
	Fêmea	160	0/6						0/6		289.4
		208	0/6						0/6		
		270	0/6	1/6	1/5		1/4		3/6	50.0	
		352	0/6		3/6	2/3			5/6	83.3	
		457	0/6	4/6	2/2				6/6	100.0	

Composto	Sexo	Dose (mg/kg)	Número de murganhos mortos							Letalidade	DL <sub>50</sub>	
			1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia			
Exemplo 26	Macho	160	0/6							0/6		280.6
		208	0/6		1/6					1/6	16.7	
		270	0/6			2/6				2/6	33.3	
		352	0/6	1/6	3/5					4/6	66.7	
		457	0/6	2/6	4/4					6/6	100.0	
	Fêmea	160	0/6							0/6		304.8
		208	0/6							0/6		
		270	0/6				1/6			1/6	16.7	
		352	0/6		2/6	2/4				4/6	66.7	
		457	0/6	4/6	2/2					6/6	100.0	
Exemplo 30	Macho	94	0/6							0/6		176.4
		123	1/6							0/6		
		160	0/6			1/6				1/6	16.7	
		208	1/6	1/6	3/5					5/6	83.3	
		270	0/6	2/6	4/4					6/6	100.0	
	Fêmea	94	0/6							0/6		180.2
		123	0/6							0/6		
		160	0/6				1/6			1/6	16.7	
		208	0/6		2/6	2/4				4/6	66.7	
		270	0/6	4/6	2/2					6/6	100.0	
Exemplo 37	Macho	71.4	0/6		1/6					1/6	16.7	84.5
		91.8	0/6		2/6			2/4	4/6	66.7		
		100.0	0/6			4/6	1/2		5/6	83.3		
		130.0	0/6	2/6	3/4	1/1			6/6	100.0		
	Fêmea	100.0	0/6							0/6	0.0	93.6
		130.0	0/6		1/6	1/5	1/4			3/6	50.0	
		169.0	0/6			1/6	3/5	1/2		5/6	83.3	
		219.0	0/6	1/6	2/5	2/3	1/1			6/6	100.0	

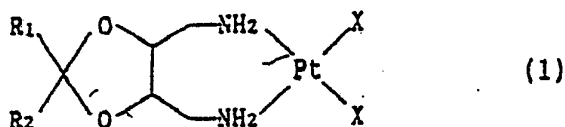


Composto	Sexo	Dose (mg/kg)	Número de murganhos mortos							Letalidade	DL <sub>50</sub>
			1ºdia	2ºdia	3ºdia	4ºdia	5ºdia	6ºdia	7ºdia		
Exemplo 38	Macho	100.0	1/6		2/6	1/4		4/6	66.7	86.4	
		130.0	0/6		1/6	2/5	1/3	1/2	5/6		83.7
		169.0	0/6			2/6	3/4	1/1	6/6		100.0
		219.0	0/6	1/6	1/5	4/4			6/6		100.0
	Fêmea	100.0	0/6				1/6	2/5	3/6		50.0
		130.0	0/6		1/6	2/5	1/3	1/2	5/6		83.7
		169.0	0/6			1/6	1/5	2/2	6/6		100.0
		219.0	0/6	1/6	2/5	2/3	1/1		6/6		100.0
Exemplo 39	Macho	71.4	0/6					0/6	0.0	93.6	
		91.8	0/6		2/6			1/6	3/6		50.0
		100.0	0/6			4/6	1/6		5/6		83.3
		130.0	0/6	2/6	3/6	1/6			6/6		100.0
	Fêmea	71.4	0/6						0/6		0.0
		91.8	0/6		1/6	1/6			2/6		50.0
		100.0	0/6			1/6	3/6	1/6	5/6		83.3
		130.0	0/6	1/6	2/6	2/6	1/6		6/6		100.0
Cis-Platina	Macho	4.7	0/6					0/6		7.7	
		6.0	0/6					0/6			
		7.8	0/6	1/6	2/5	1/3			4/6		66.7
		10.1	0/6		4/6	2/3			6/6		100.0
		13.0	0/6	1/6	5/5				6/6		100.0
	Fêmea	4.7	0/6						0/6		
		6.0	0/6						0/6		
		7.8	0/6	1/6	1/5	1/4	1/3		4/6		66.7
		10.1	0/6		3/6	2/3	1/1		6/6		100.0
		13.0	0/6	1/6	4/5	1/1			6/6		100.0

Conforme se conclui pelos resultados do quadro 6, os compostos da presente invenção possuem um valor de dose letal média (DL<sub>50</sub>) superior ao da cisplatina; e são relativamente inofensivos em doses de várias gramas ou superiores.

REIVINDICAÇÕES

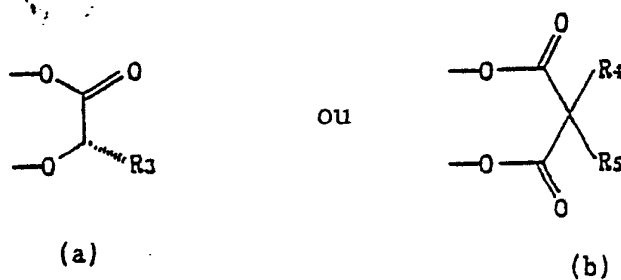
1.- Composto complexo de platina(II) representado pela fórmula geral



caracterizado pelo facto de:

os símbolos  $R_1$  e  $R_2$ , os quais podem ser iguais ou diferentes, representarem, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), respectivamente, ou quando considerados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formarem um grupo cicloalcano;

os dois símbolos X conjuntamente formarem um grupo representado pela fórmula geral



em que o símbolo  $R_3$  representa um átomo de hi-

drogênio ou um grupo metilo;

os símbolos  $R_4$  e  $R_5$ , os quais podem ser iguais ou diferentes, representarem, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), respectivamente, ou conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados formarem um grupo ciclobutano;

e por as configurações absolutas nos respectivos centros quirálicos no radical 4,5-bis(amino-metil)-1,3-dioxolano serem (4R, 5R) ou (4S, 5S).

2.- Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de as configurações absolutas nos respectivos centros quirálicos serem (4R, 5R).

3.- Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados formarem um grupo ciclopentano ou ciclo-hexano; ou por representarem ambos um grupo metilo ou um grupo etilo; ou por um desses símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representar um grupo etilo ou isopropilo e o outro representar um átomo de hidrogênio.

4.- Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o símbolo  $R_3$  representar um átomo de hi-



drogênio quando os dois símbolos X conjuntamente formarem um grupo de fórmula geral (a) ou por qualquer dos símbolos  $R_4$  e  $R_5$  representar um átomo de hidrogênio quando esses dois símbolos X formarem um grupo de fórmula geral (b).

5.- Composto complexo de platina(II), caracterizado pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto (glicolato- $\underline{O}, \underline{O}'$ ) [(4R, 5R)-4,5-bis(amino-metil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano]-platina(II).

6.- Composto complexo de platina(II), caracterizado pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto (glicolato- $\underline{O}, \underline{O}'$ ) { ciclo-hexano-espiro-2'-[(4'R, 5'R)-4',5'-bis(amino-metil),1',3'-dioxolano] } -platina(II).

7.- Composto complexo de platina(II), caracterizado pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto (glicolato- $\underline{O}, \underline{O}'$ ) [(4R, 5R)-4,5-bis(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolano]-platina(II).

8.- Composto complexo de platina(II), caracterizado pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto (glicolato- $\underline{O}, \underline{O}'$ ) [(4R, 5R)-4,5-bis(amino-metil)-2-isopropil-1,3-dioxolano]-platina(II).

...

9.- Composto complexo de platina(II), caracterizado pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto (glicolato-0,0')[(4R,5R)-4,5-bis(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano]-platina(II).

10.- Composto complexo de platina(II), caracteriza do pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto (glicolato-0,0')[(4R,5R)-4,5-bis(amino-metil)-2-etil-2-metil-1,3-dioxolano]-platina(II).

11.- Composto complexo de platina(II), caracteriza do pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto (glicolato-0,0')[(4R,5R)-4,5-bis(amino-metil)-2-propil-1,3-dioxolano]-platina(II).

12.- Composto complexo de platina(II), caracteriza do pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto cis-ciclobutano-1,1-dicarboxilato[(4R,5R)-4,5-bis(amino-metil)-2-etil-1,3-dioxolano]-platina(II).

13.- Composto complexo de platina(II), caracteriza do pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto cis-malonato[(4R,5R)-4,5-bis(amino-metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano]-platina(II).

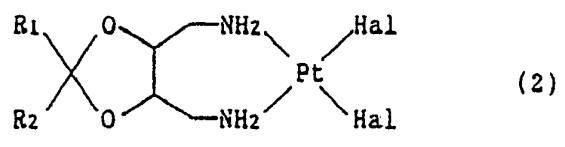
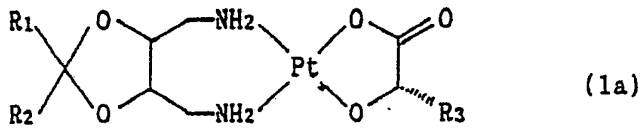
...

14.- Composto complexo de platina(II), caracterizado pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto cis-malonato[(4R,5R)-4,5-bis(amino-metil)-2-isopropil-1,3-dioxolano]-platina(II).

15.- Composto complexo de platina(II), caracterizado pelo facto de possuir a estrutura molecular do composto cis-malonato[(4R,5R)-4,5-bis(amino-metil)-1,3-dioxolano-2-espiro-1'-ciclopentano]-platina(II).

16.- Processo para a preparação de um composto complexo de platina(II) de fórmula geral (1a), caracterizado pelo facto de:

se fazer reagir um complexo de di-halogeno-diamina e de platina(II) de fórmula geral (2) com um ácido de fórmula geral (L)-R<sub>3</sub>CHOHCOOH e com óxido de prata(I),



em que

os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  e as configurações absolutas são as mesmas que foram definidas na reivindicação 1 e o símbolo Hal representa um átomo de halogéneo.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o referido composto de fórmula geral (2) com o referido ácido e com o referido óxido de prata(I) numa proporção equivalente compreendida entre 1:0, 5:0,5 e 1:5:5, num meio aquoso ou num meio misto constituído por um dissolvente aquoso e por um dissolvente alcoólico em um ambiente ao abrigo da luz e a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C durante um intervalo de tempo compreendido entre 1 hora e 3 dias.

18.- Processo para a preparação de um composto complexo de platina(II) de fórmula geral (1a), caracterizado pelo facto de:

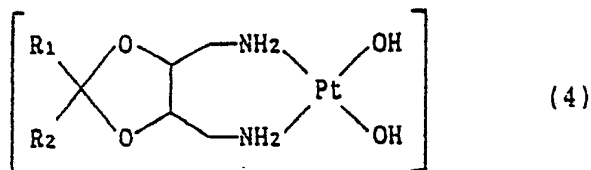
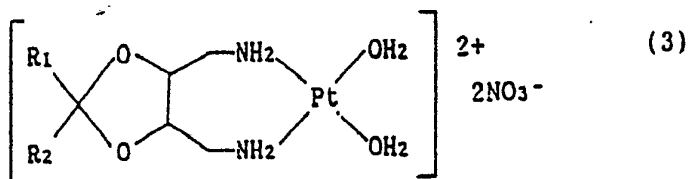
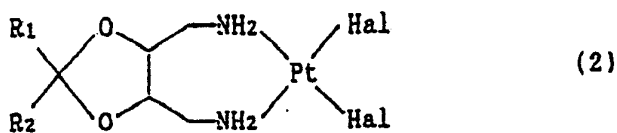
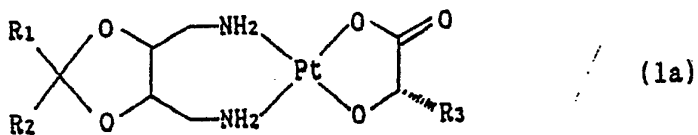
se fazer reagir um complexo de di-halogeno-diamina e de platina(II) de fórmula geral (2) com uma solução aquosa de nitrato de prata para proporcionar uma solução aquosa de um complexo diaquoso de fórmula geral (3);

se converter a referida solução aquosa desse complexo diaquoso de fórmula geral (3) numa solução aquosa de

4.

um composto de fórmula geral (4) fazendo passar a referida solução do complexo diaquoso através de uma resina permutadora de aniões; e

se fazer reagir a referida solução aquosa desse composto de fórmula geral (4) com um ácido e com um seu sal que possua a fórmula geral (L)-R<sub>3</sub>CHOHCOOH e (L)-R<sub>3</sub>CHOHCOONa,



8

em que

os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  e as configurações absolutas são as mesmas que foram definidas na reivindicação 1; e

o símbolo Hal representa um átomo de halogéneo.

19.- Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o referido composto de fórmula geral (2) com o nitrato de prata numa proporção molar de aproximadamente 1:2, num meio aquoso em um ambiente ao abrigo da luz, a uma temperatura compreendida entre  $0^{\circ}\text{C}$  e  $80^{\circ}\text{C}$  durante um intervalo de tempo compreendido entre 20 minutos e 3 dias.

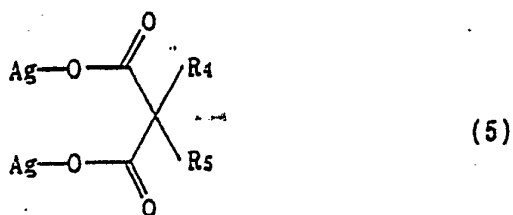
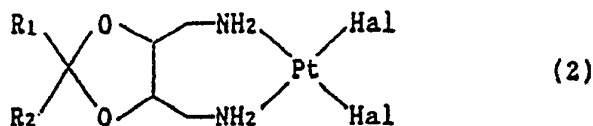
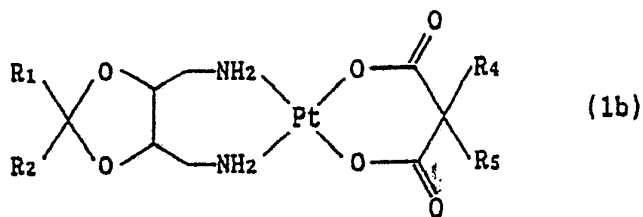
20.- Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto de a referida resina permutadora de aniões ser uma resina de tipo  $\text{OH}^-$  seleccionada entre um grupo constituído por Amberlite IRA-400, Dowex I e Diaion SA-10A.

21.- Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o referido composto de fórmula geral (4) com o referido ácido e com o seu sal numa proporção molar compreendida entre 1:1:1 e 1:5:5, num meio aquoso em ambiente ao abrigo da luz a uma temperatura compreendida entre  $0^{\circ}\text{C}$  e  $100^{\circ}\text{C}$  durante um intervalo de tempo com-

preendido entre 1 hora e 3 dias.

22.- Processo para a preparação de um composto complexo de platina(II) de fórmula geral (1b), caracterizado pelo facto de:

se fazer reagir um complexo de di-halogeno-diamina e platina(II) de fórmula geral (2) com um sal de prata de fórmula geral (5),



em que

os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  e as configurações absolutas são as mesmas que foram definidas na reivindicação 1; e

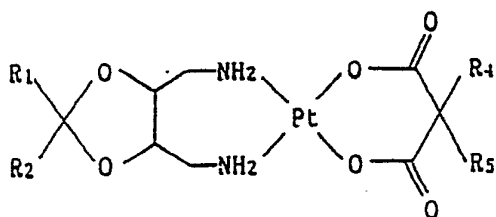
o símbolo Hal representa um átomo de halogéneo.

23.- Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o referido composto de fórmula geral (2) com o referido sal de prata de fórmula geral (5) numa razão equivalente compreendida entre 1:0,5 e 1:5 em meio aquoso ou num meio misto constituído por um dissolvente aquoso e por um dissolvente alcoólico em ambiente ao abrigo da luz e a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C durante um intervalo de tempo compreendido entre 1 hora e 3 dias.

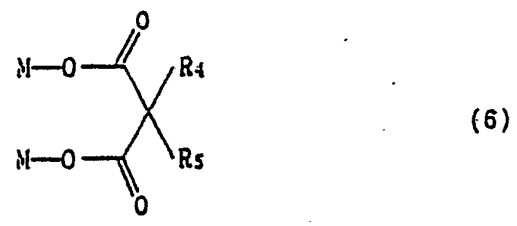
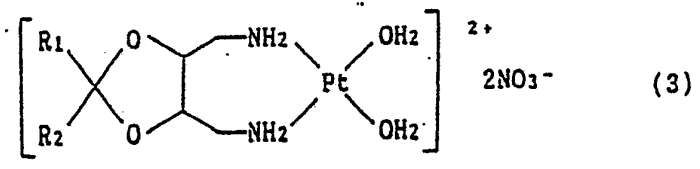
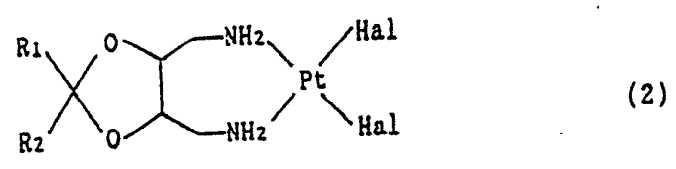
24.- Processo para a preparação de um composto complexo de platina(II) de fórmula geral (1b), caracterizado pelo facto de:

se fazer reagir um complexo de di-halogeno-diamina e platina(II) de fórmula geral (2) com um ião prata para proporcionar um complexo diaquoso de fórmula geral (3); e

se fazer reagir o referido complexo diaquoso de fórmula geral (3) com um composto de fórmula geral (6),



(1b)



em que

os símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> e as configurações absolutas são as mesmas definidas na reivindicação 1 e o símbolo M representa um catião monovalente.

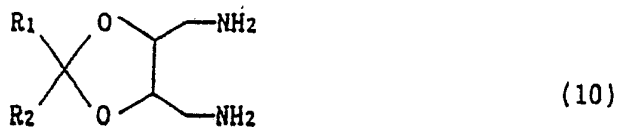
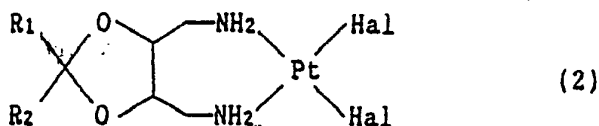
25.- Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o referido composto de fórmula geral (2) com o referido ião prata numa razão molar de aproximadamente 1:2, em meio aquoso e a uma tempera-

tura compreendida entre 0°C e 80°C durante um intervalo de tempo compreendido entre 1 hora e 3 dias.

26.- Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o referido complexo diaquoso de fórmula geral (3) com o referido composto de fórmula geral (6) num meio aquoso e a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C durante um intervalo de tempo compreendido entre 1 hora e 3 dias.

27.- Processo para a preparação de um complexo de di-halogeno-diamina e platina(II) de fórmula geral (2), caracterizado pelo facto de:

se fazer reagir um 4,5-bis(amino-metil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (10) com uma quantidade equimolar do sal tetra-halogeno-platinato(II) de fórmula geral  $M_2Pt(Hal)_4$ , num meio aquoso e a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C à pressão atmosférica ou sob uma corrente de um gás inerte,



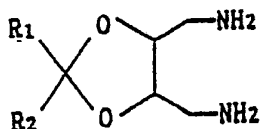
em que

os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas são as mesmas que foram definidas na reivindicação 1;

o símbolo Hal representa um átomo de halogéneo; e

o símbolo M representa um catião monovalente.

28.- Composto 4,5-bis(amino-metil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (10)



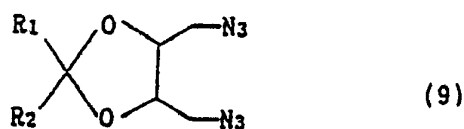
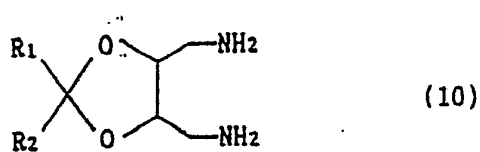
(10)

caracterizado pelo facto de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas serem as mesmas que foram definidas na reivindicação 1, com a exclusão de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representarem ambos grupos metilo.

29.- Processo para a preparação de um composto 4,5-bis(amino-metil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (10), caracterizado pelo facto de:

se efectuar a redução de um composto 4,5-bis(azido-metil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (9) com hidrogénio na presença de paládio sobre carvão ou óxido de platina(II) num

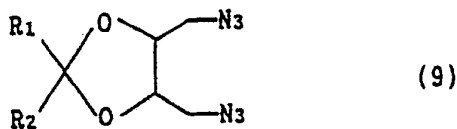
meio alcoólico sob uma pressão compreendida aproximadamente entre 0 e  $4,8 \times 10^4$  Pa (0 e 70 psi) e a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ\text{C}$  e  $50^\circ\text{C}$  durante um intervalo de tempo compreendido entre 30 minutos e um dia,



em que

os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas são as mesmas que foram definidas na reivindicação 1.

30.- Composto 4,5-bis(azido-metil)-1,3-dioxolano de fórmula geral

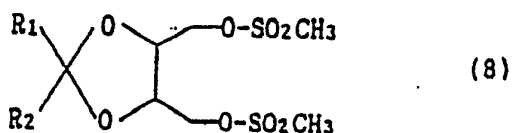
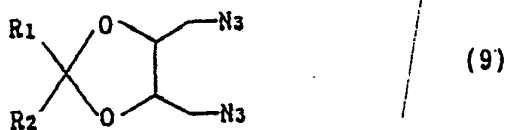


caracterizado pelo facto de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas serem as mesmas que foram definidas na reivindicação 1, com a exclusão de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representa-

rem ambos grupos metilo.

31.- Processo para a preparação de um composto 4,5-bis(azido-metil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (9), caracterizado pelo facto de:

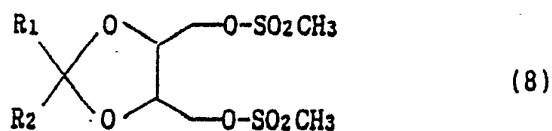
se fazer reagir um composto 1,3-dioxolano-4,5-bis(metano-sulfonato) de fórmula geral (8) com um ião azida na presença de N,N-dimetil-formamida a uma temperatura compreendida entre 20°C e 120°C durante um intervalo de tempo compreendido entre 1 e 24 horas,



em que

os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas são os mesmos que foram definidos na reivindicação 1.

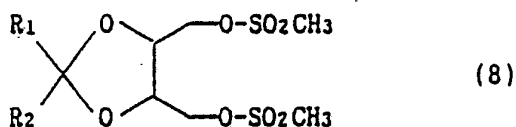
32.- Composto 1,3-dioxolano-4,5-bis(metano-sulfonato) de fórmula geral:



caracterizado pelo facto de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas serem os mesmos que foram definidos na reivindicação 1, com a exclusão do facto de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representarem ambos átomos de hidrogénio ou grupos metilo, um dos símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representar um átomo de hidrogénio e o outro representar um grupo metilo e os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  formarem conjuntamente um grupo ciclo-hexano.

33.- Processo para a preparação de um composto 1,3-dioxolano-4,5-bis(metano-sulfonato) de fórmula geral (8), caracterizado pelo facto de:

se fazer reagir um composto treitol 1,4-bis(metano-sulfonato) com um aldeído, um acetal, uma cetona ou um cetal adequados na presença de um catalisador ácido,



na qual

os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas são os mesmos que foram definidos na reivindicação 1, com exclusão do facto de os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representarem ambos átomos de hidrogénio ou grupos metilo, um dos símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representar um átomo de hidrogénio e o outro representar um grupo metilo; e os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  formarem conjuntamente um grupo ciclo-hexano.

34.- Processo para a preparação de um composto 1,3-dioxolano-4,5-bis(metano-sulfonato) de fórmula geral (8), caracterizado pelo facto de:

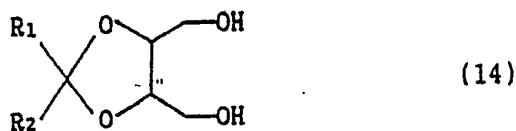
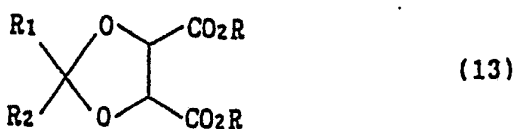
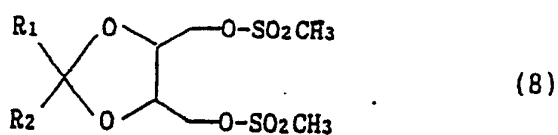
se fazer reagir ácido tartárico com metanol ou com etanol na presença de um catalisador ácido para proporcionar um diéster de ácido tartárico de fórmula geral (12);

se fazer reagir o referido diéster de ácido tartárico de fórmula geral (12) com um aldeído, um acetal, uma cetona ou um cetal adequados na presença de um catalisador ácido para proporcionar um diéster de ácido 1,3-dioxolano-4,5-dicarboxílico de fórmula geral (13);

se fazer reagir o referido diéster do ácido 1,3-dioxolano-4,5-dicarboxílico de fórmula geral (13) com hidreto de alumínio e lítio para proporcionar um composto 4,5-bis(hi

droxi-metil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (14); e

se fazer reagir o referido composto 4,5-bis(hidroxi-metil)-1,3-dioxolano de fórmula geral (14) com cloreto de metano-sulfonilo,



em que

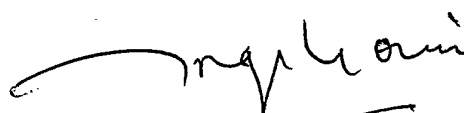
os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  e as configurações absolutas são os mesmos que foram definidos na reivindicação 1.

...

35.- Composição farmacêutica para o tratamento de  
cancros em animais ou em seres humanos, caracterizada pelo  
facto de incorporar como ingrediente activo um ou vários com-  
plexos de platina(II) em conformidade com a reivindicação 1.

Lisboa, 20 de Março de 1992

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

---

FIG.1

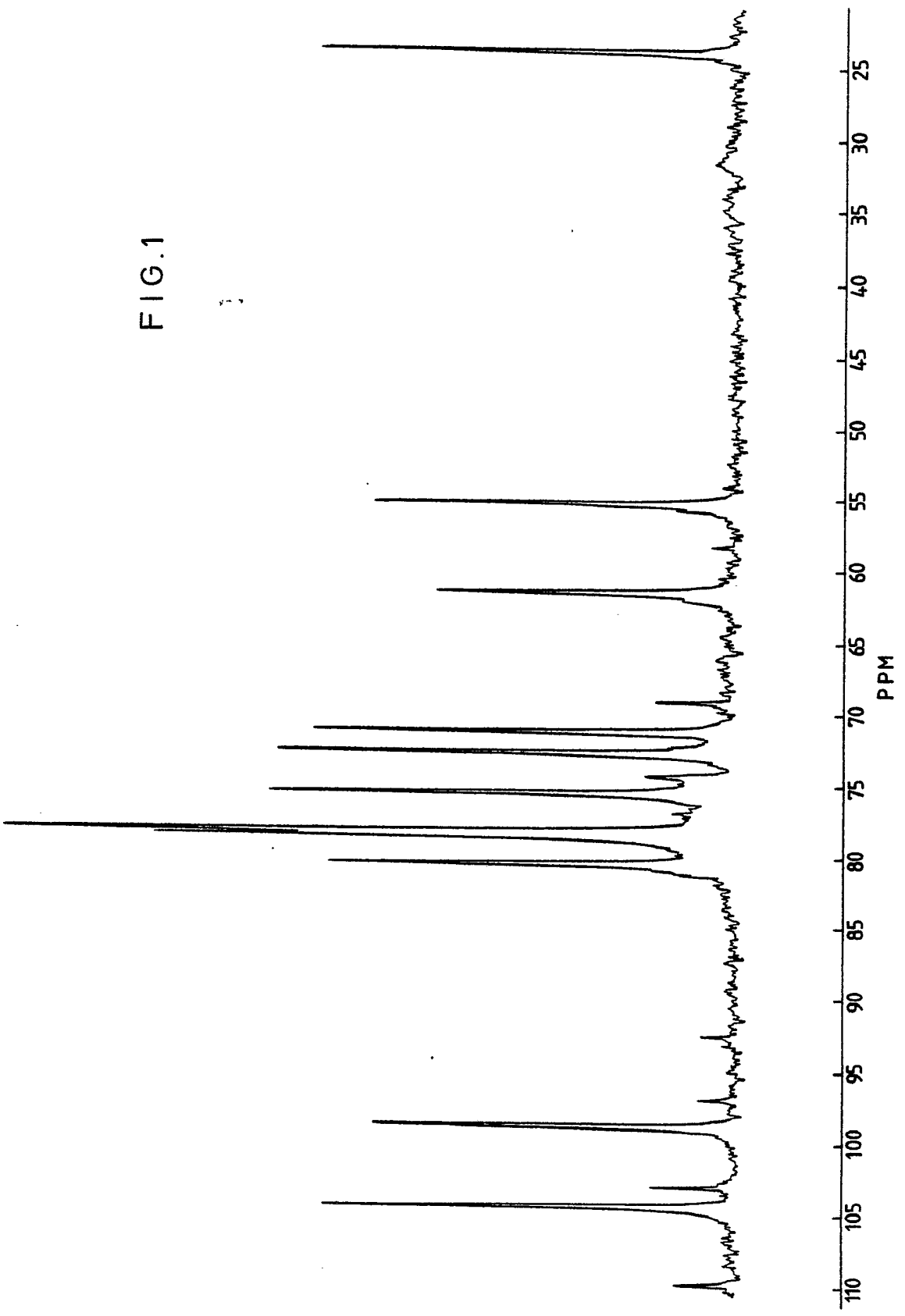
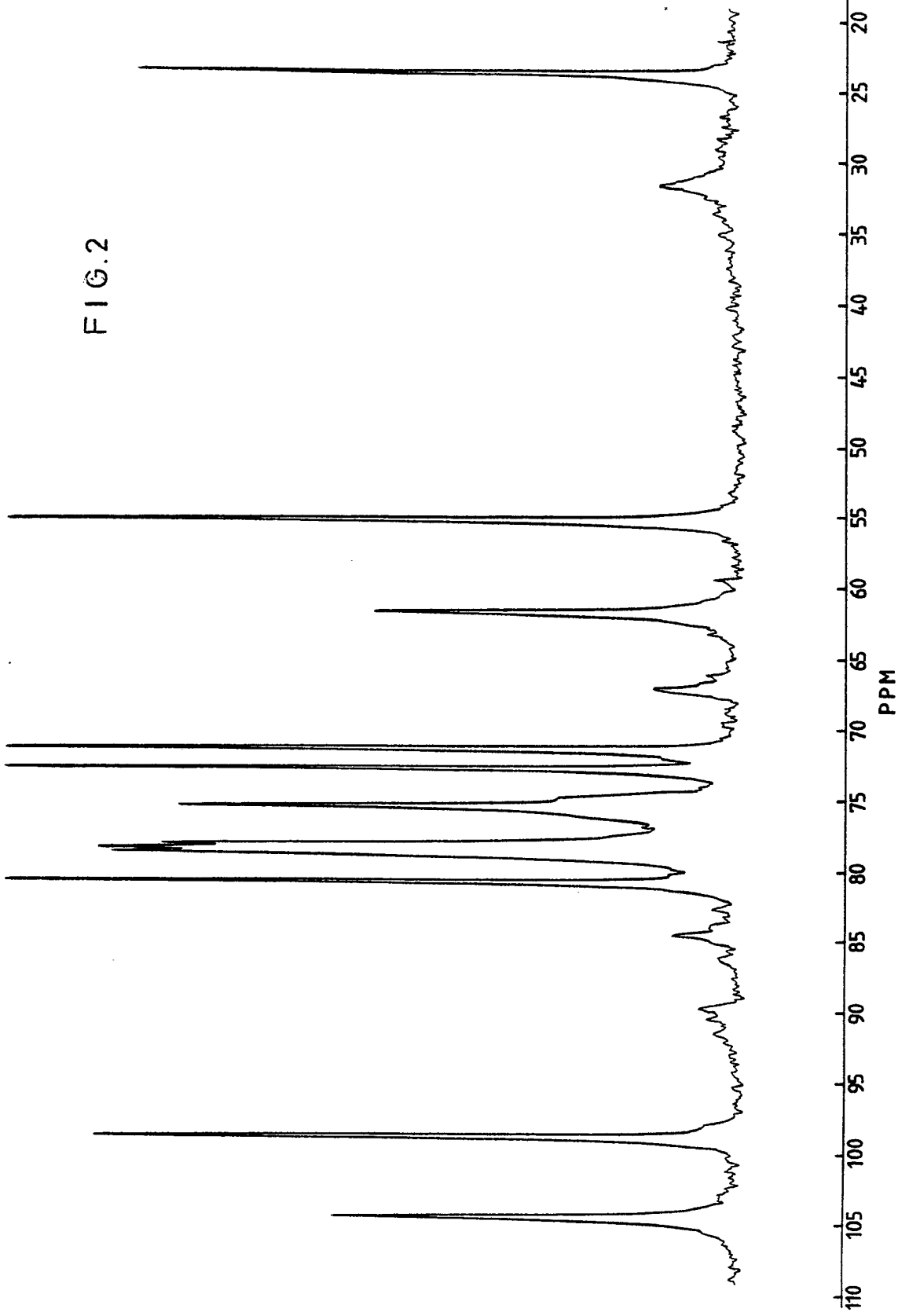




FIG. 2



✓

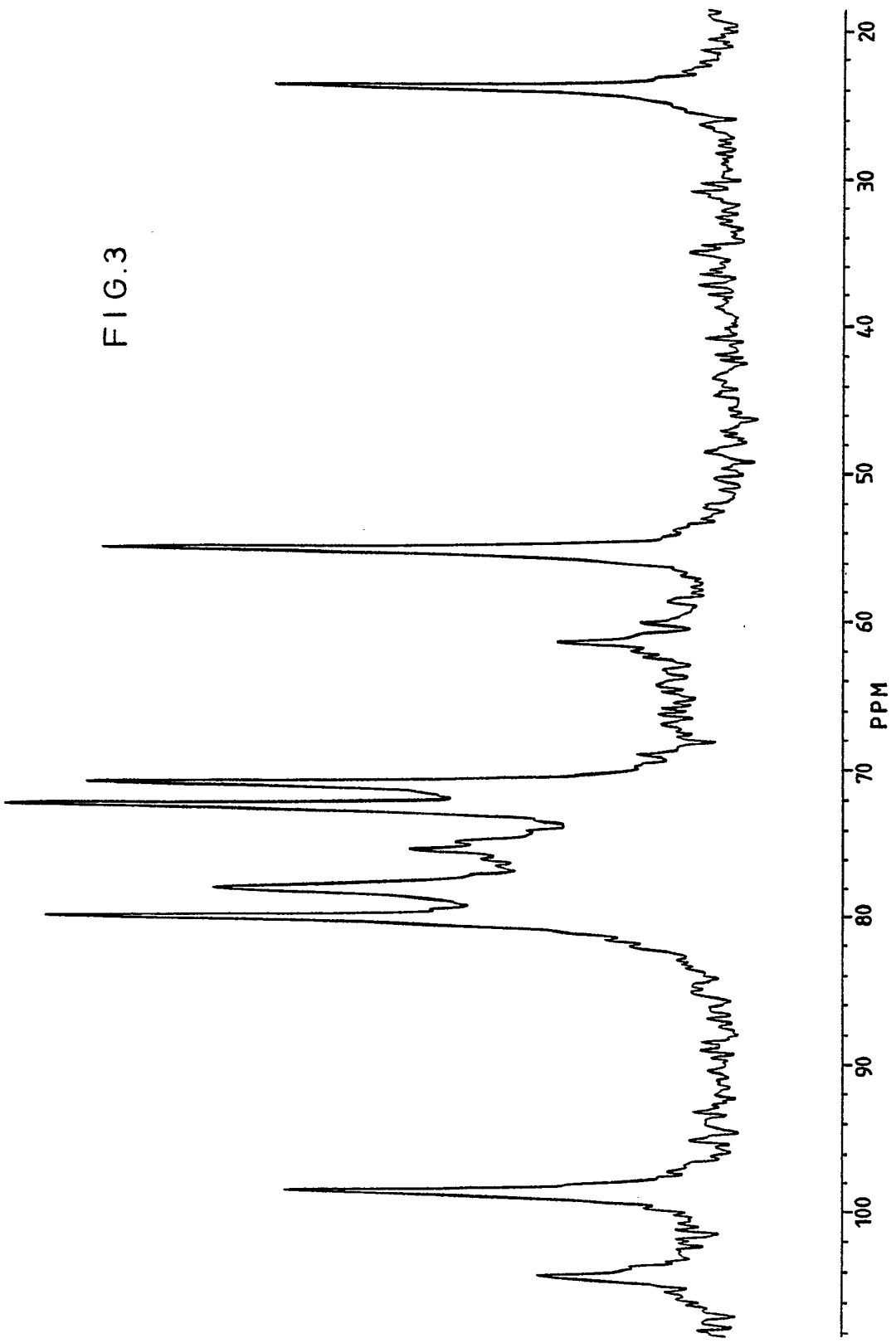
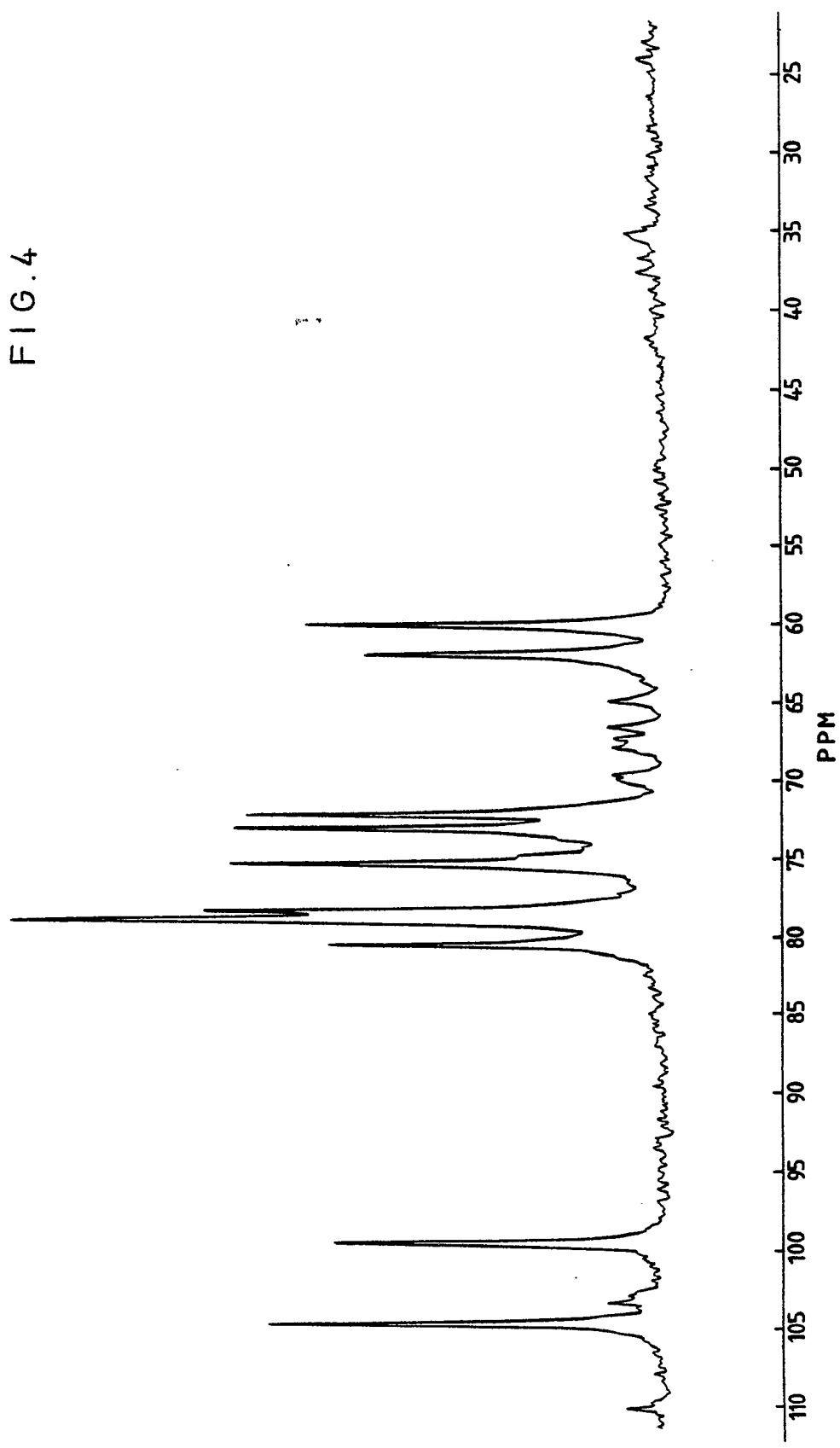


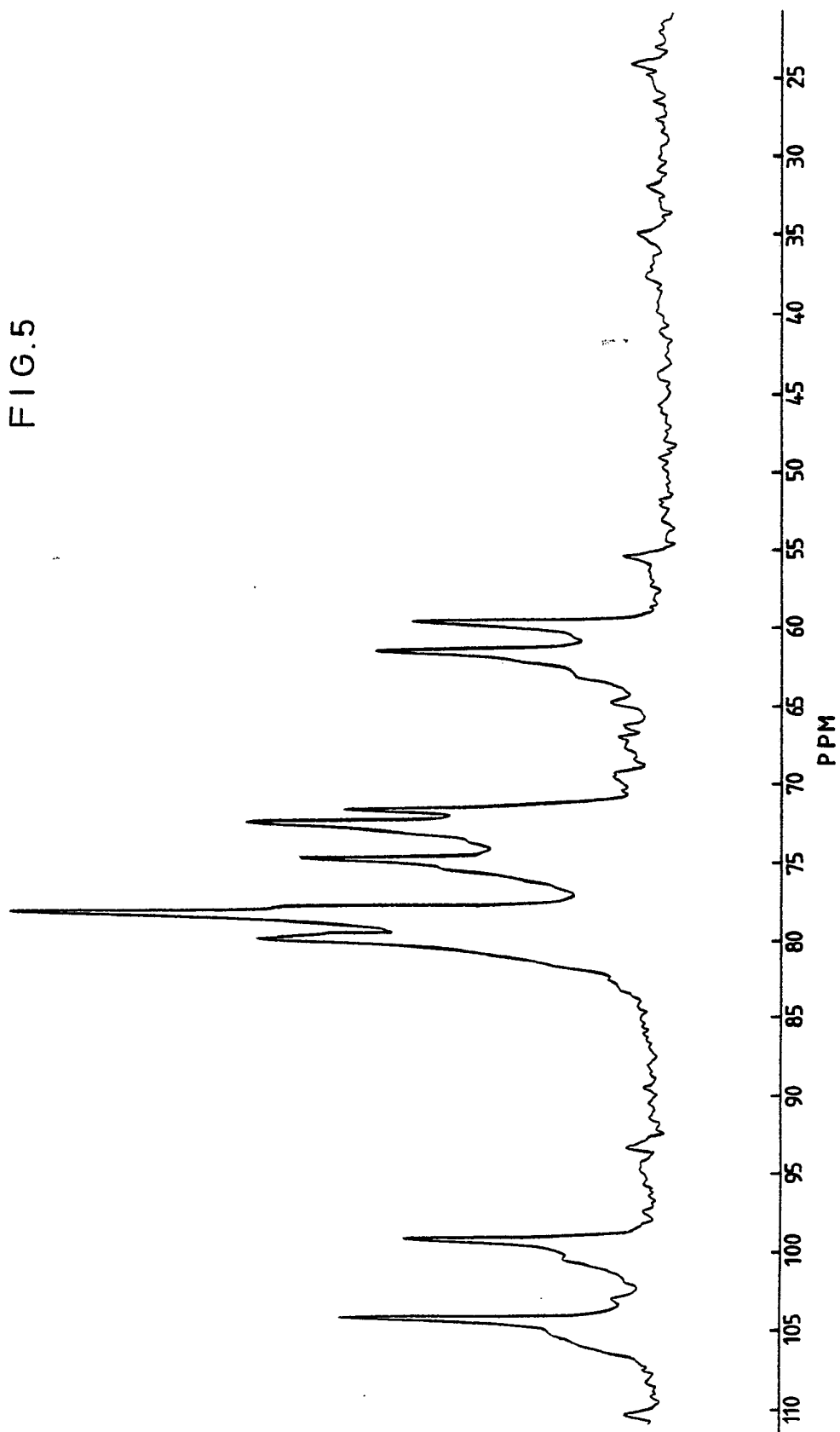
FIG.3

FIG. 4



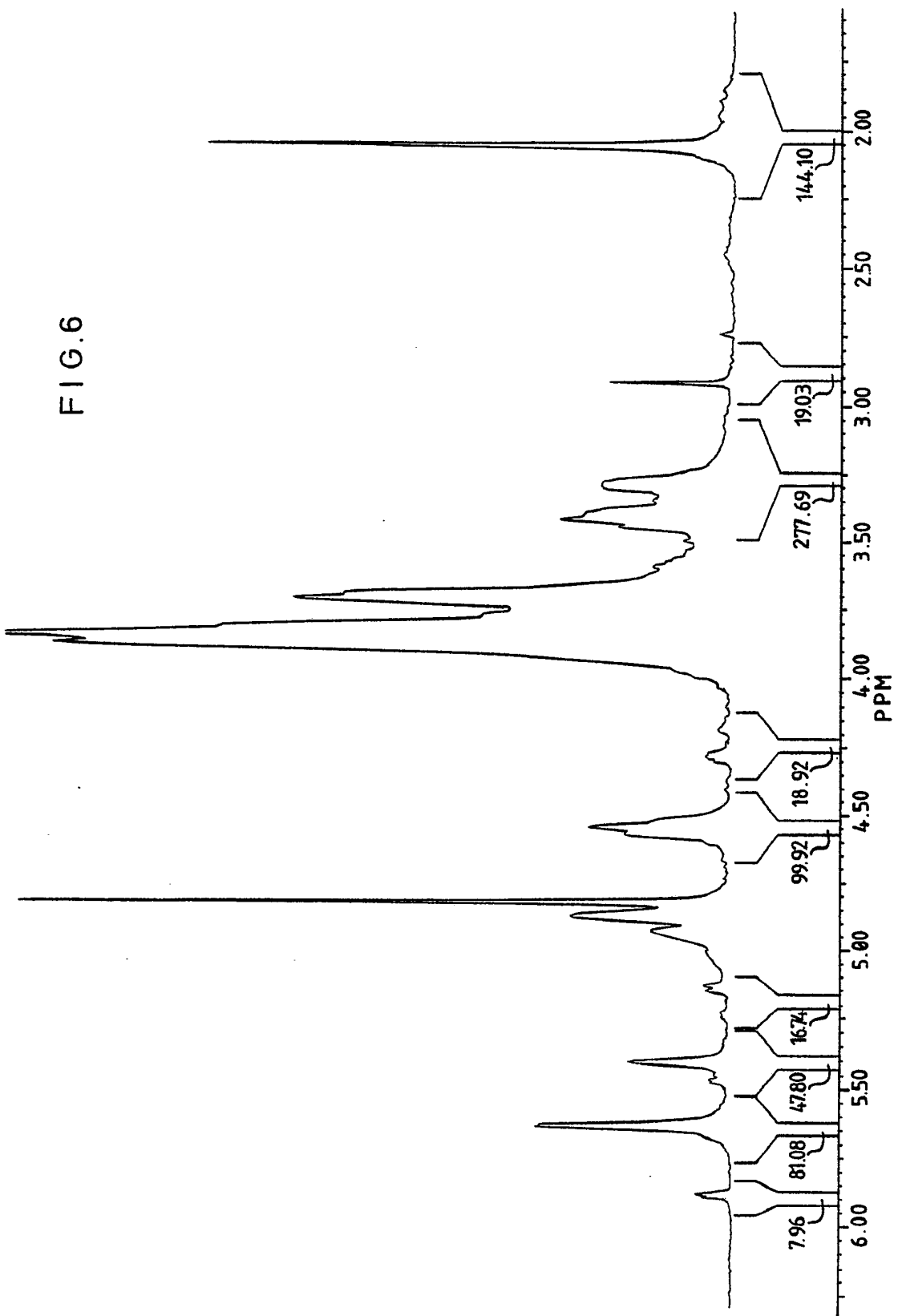
✓

FIG. 5



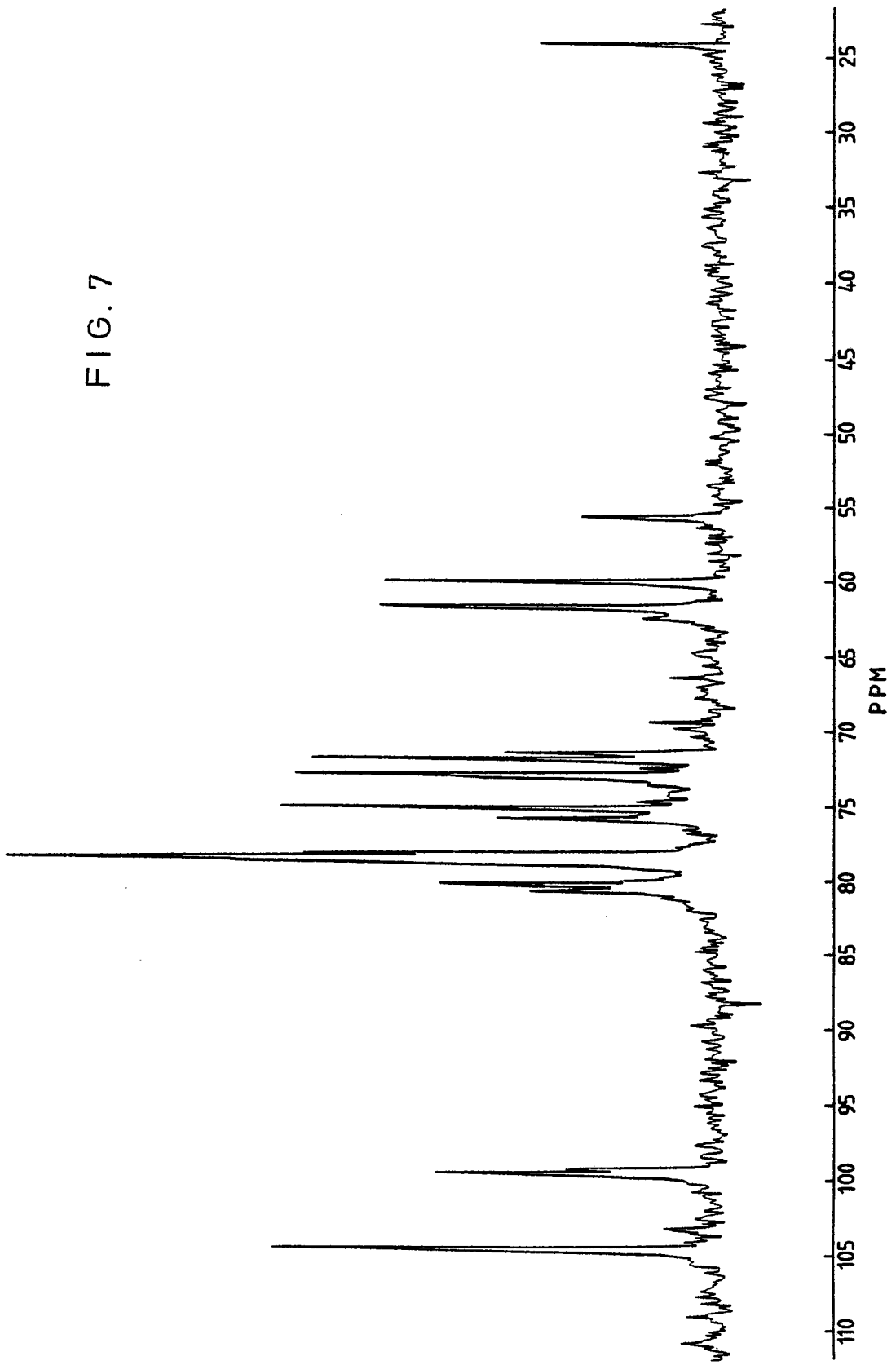
Y.

FIG.6



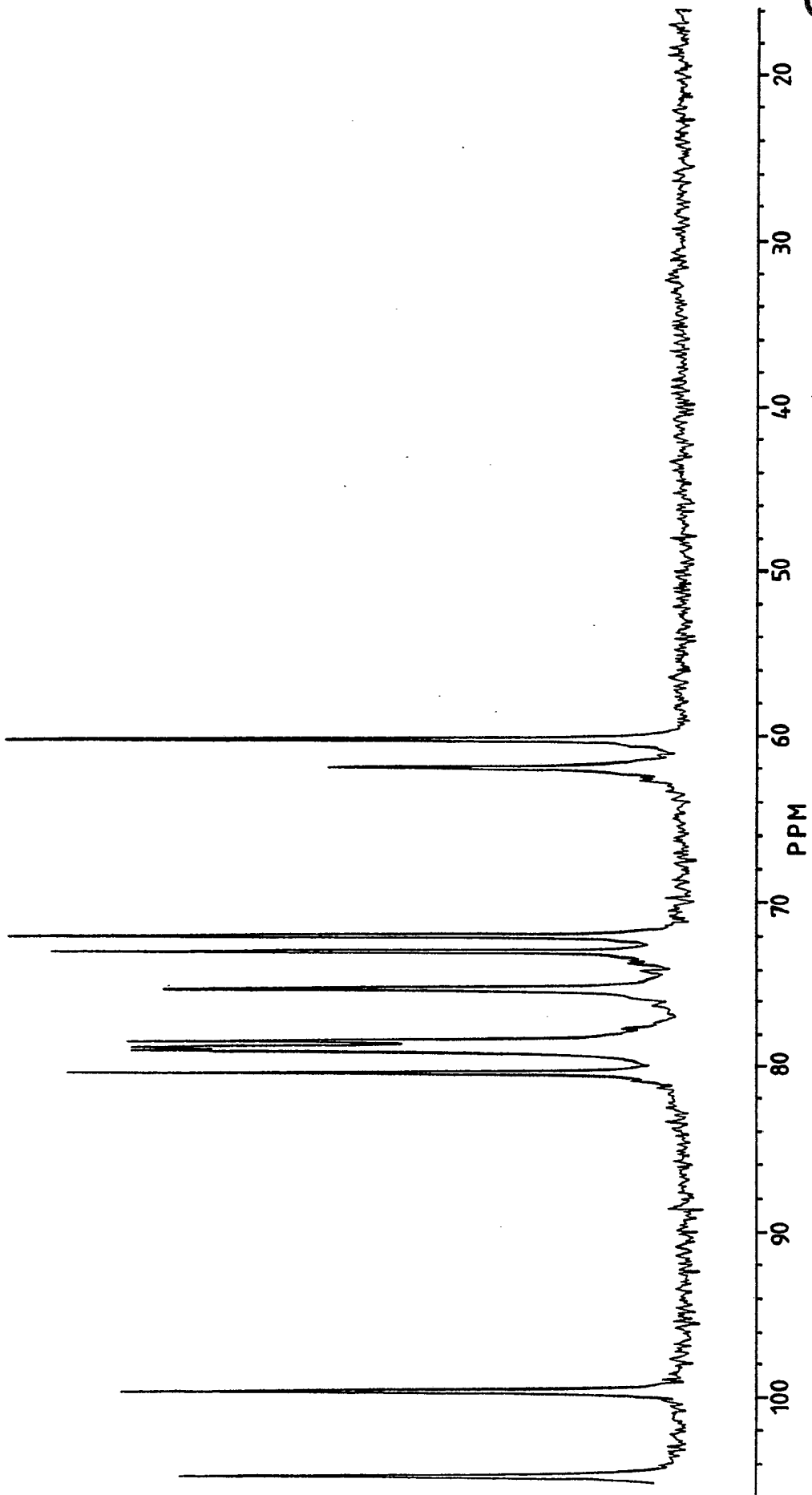
*[Handwritten signature]*

FIG. 7



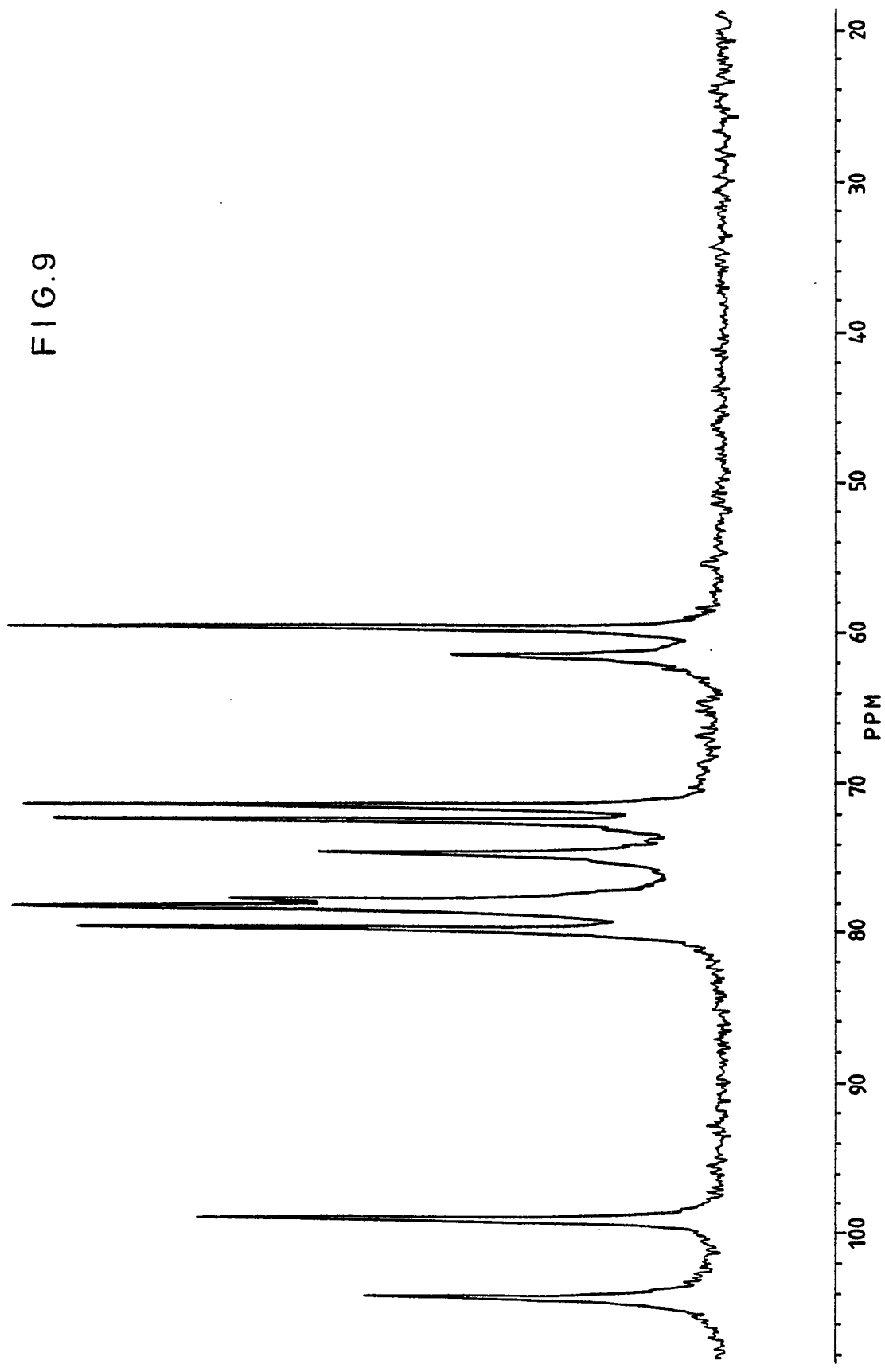
Handwritten signature or mark.

FIG. 8



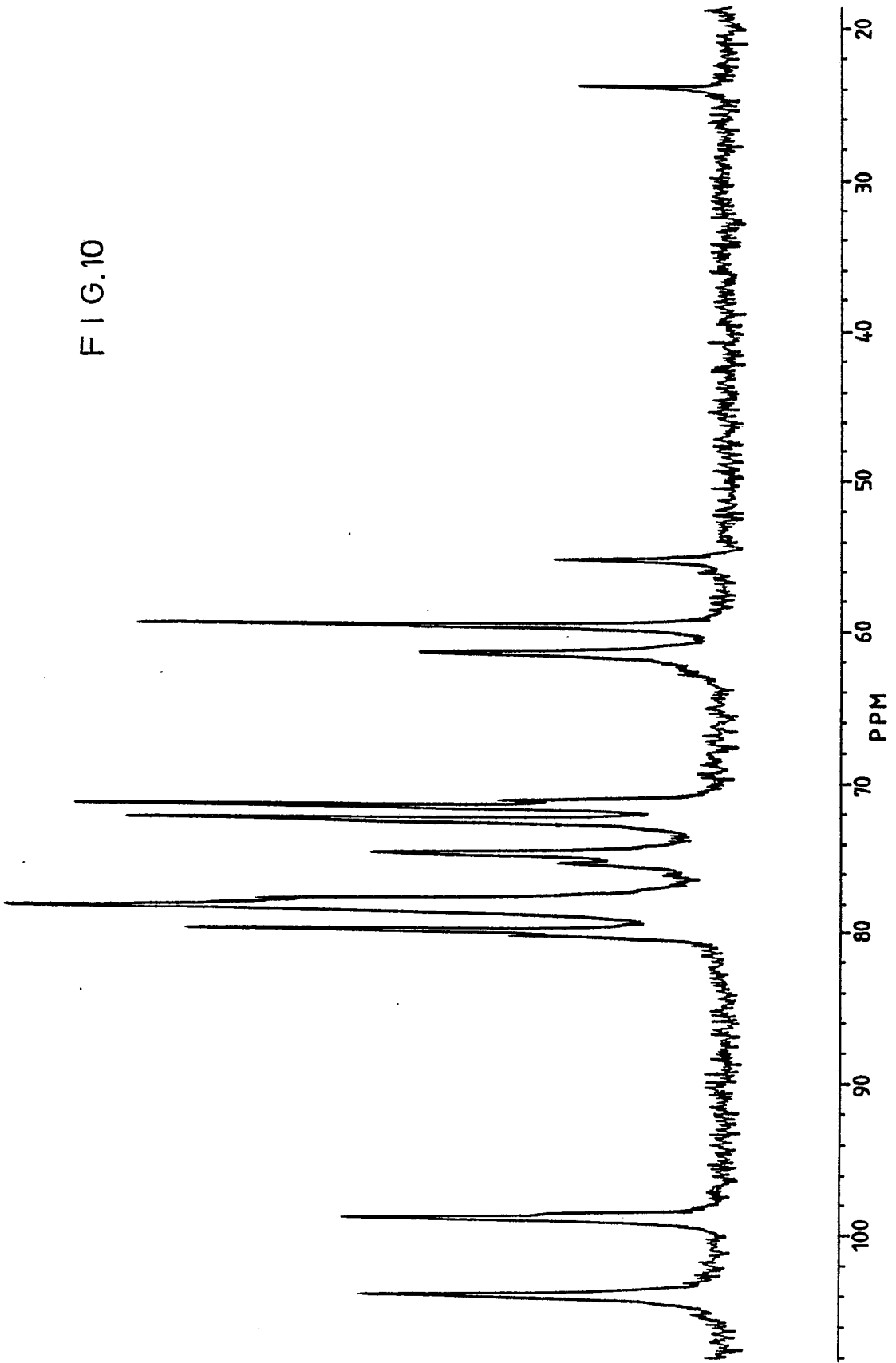
*Handwritten signature or initials.*

FIG. 9



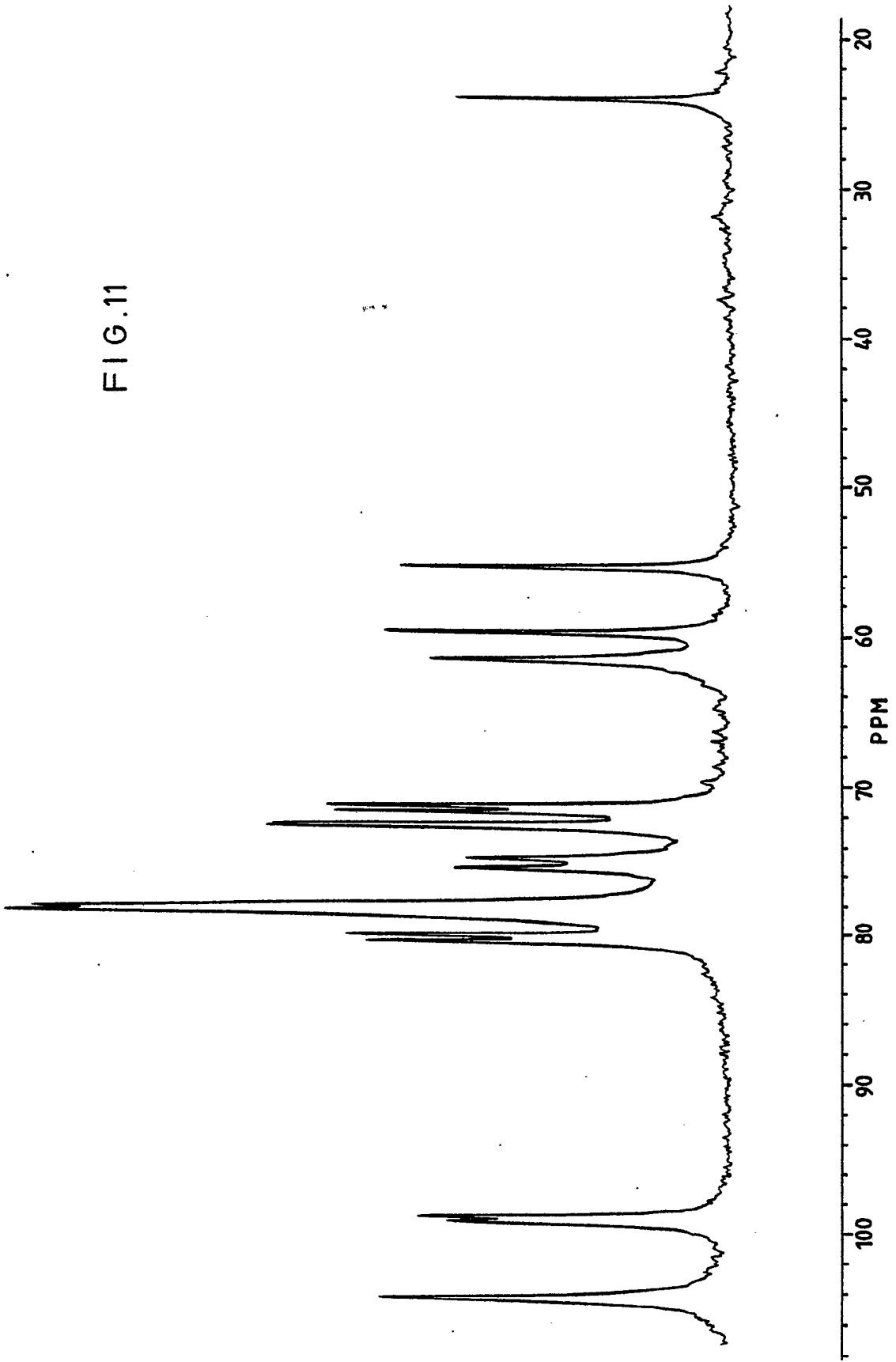
*J.*

FIG. 10



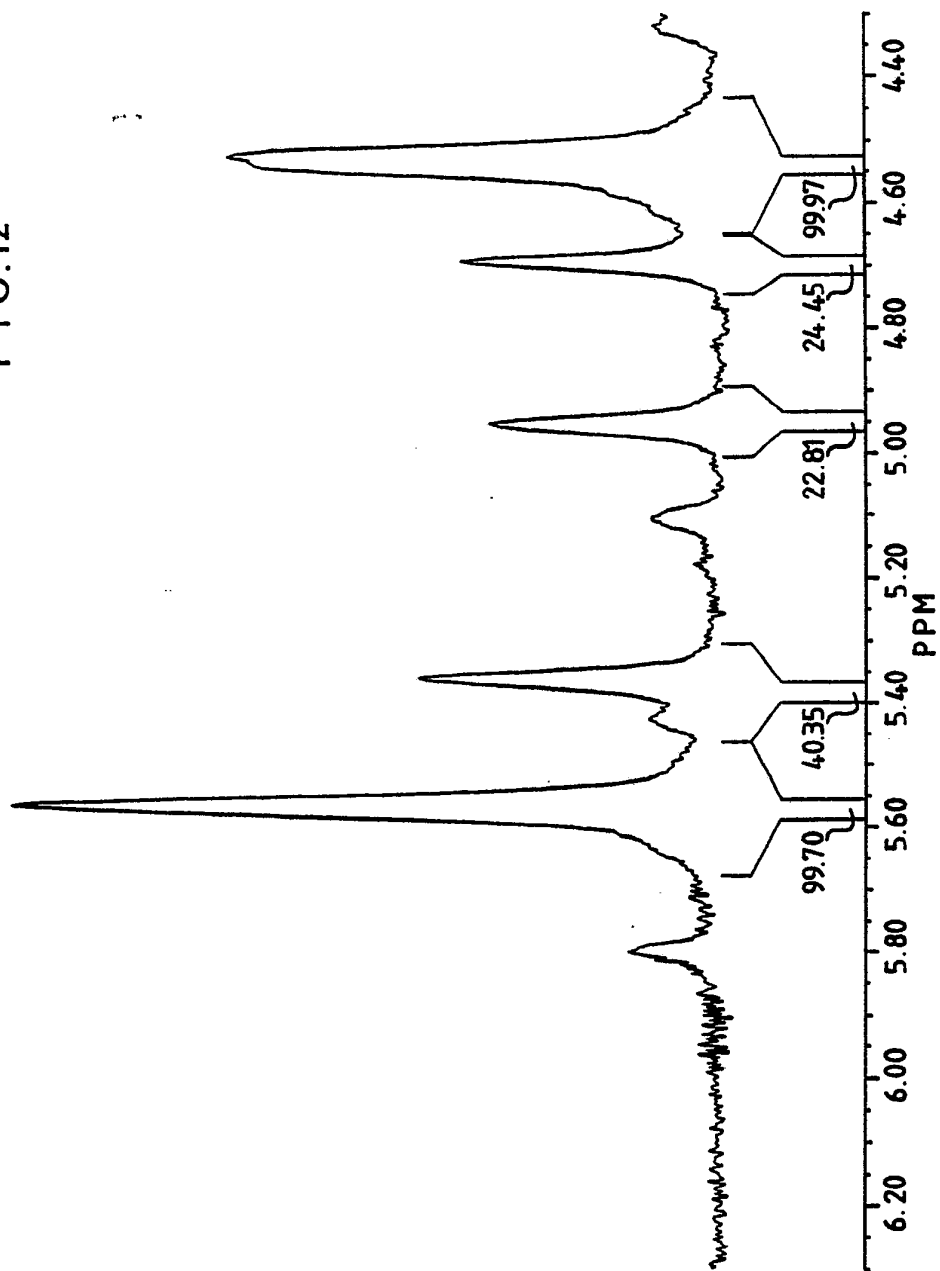
*J*

FIG.11



Handwritten mark or signature.

FIG.12



✓

Handwritten mark resembling a stylized 'y' or 'r'.

FIG. 13

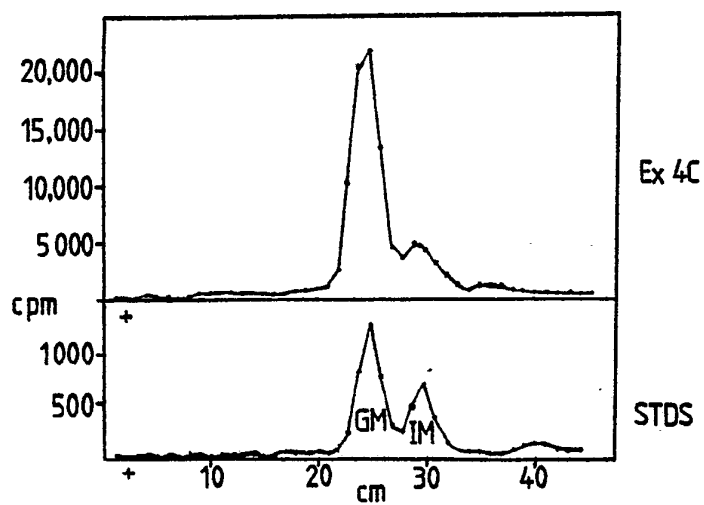
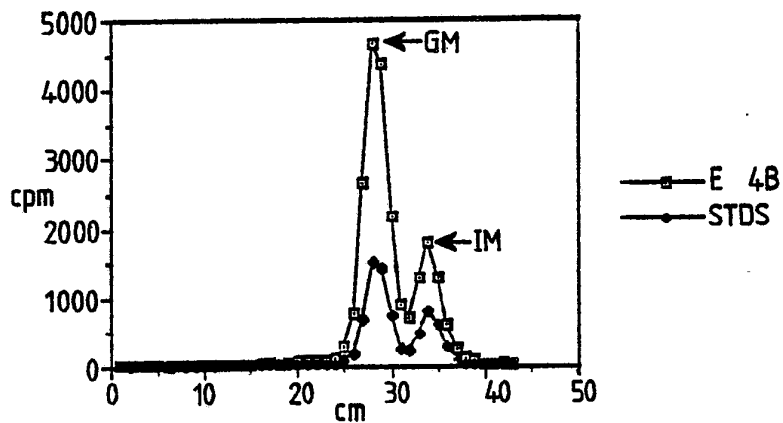
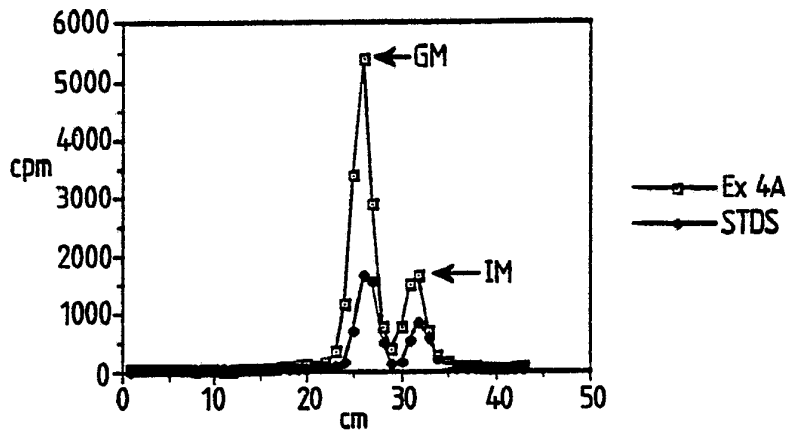
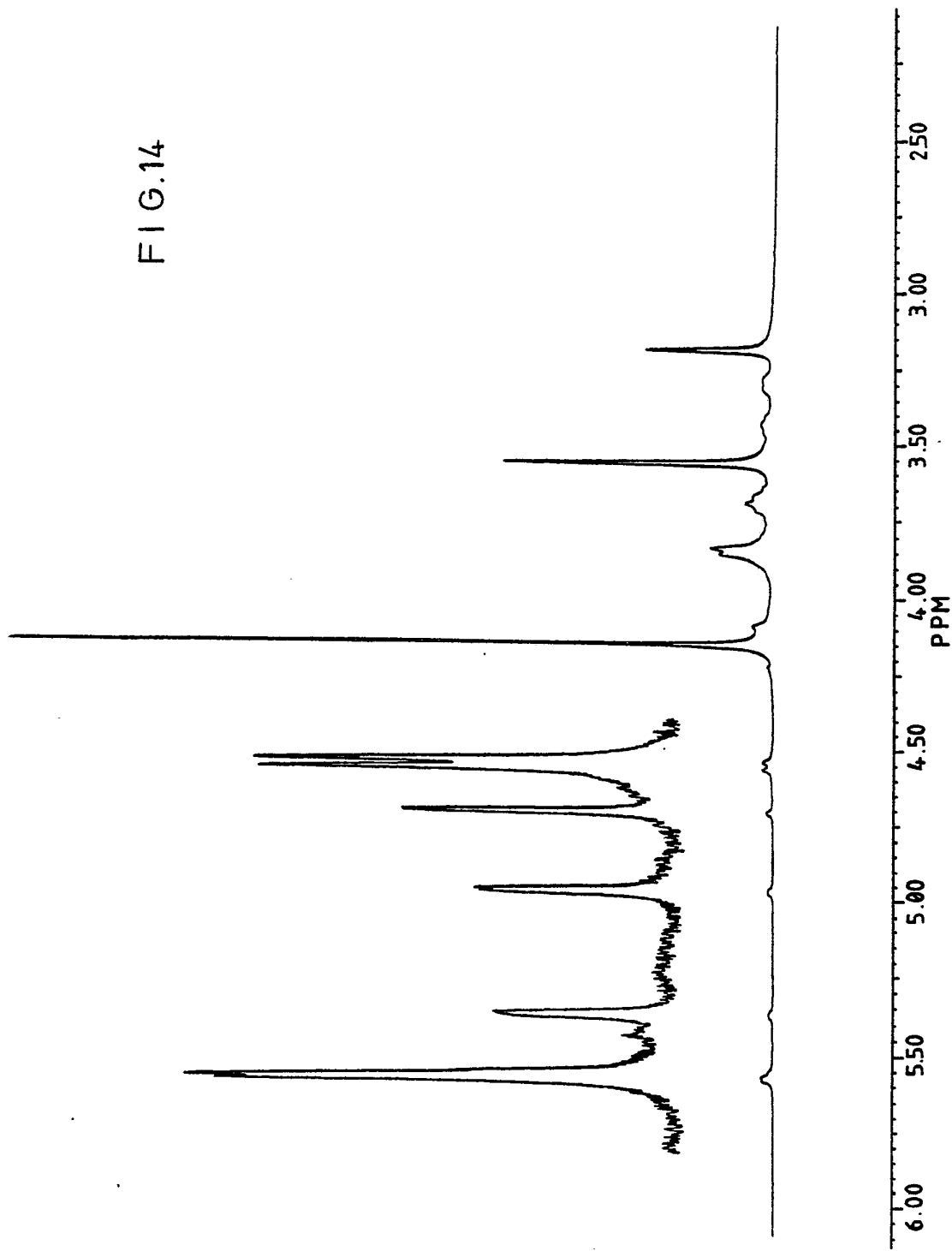
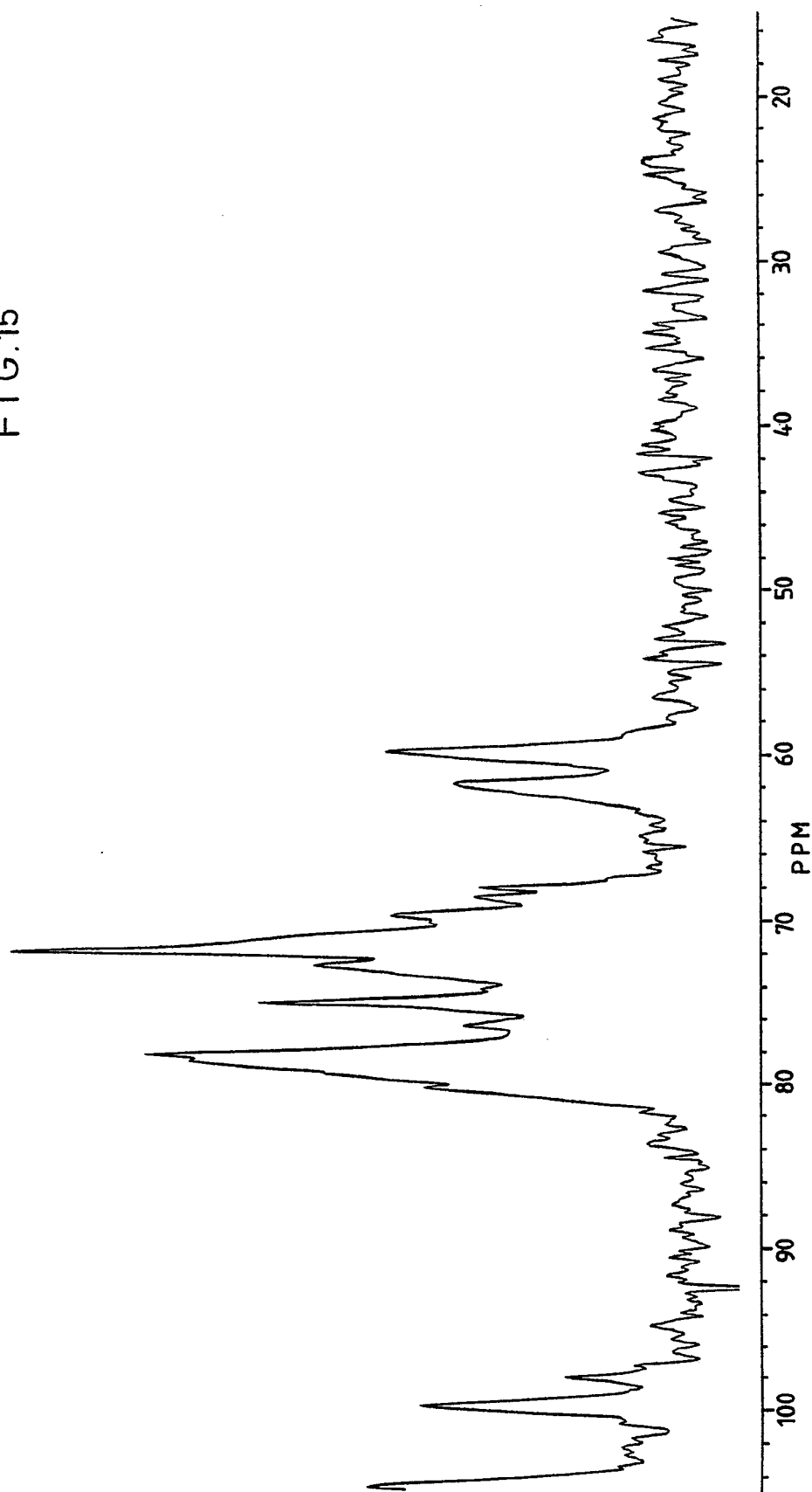


FIG. 14



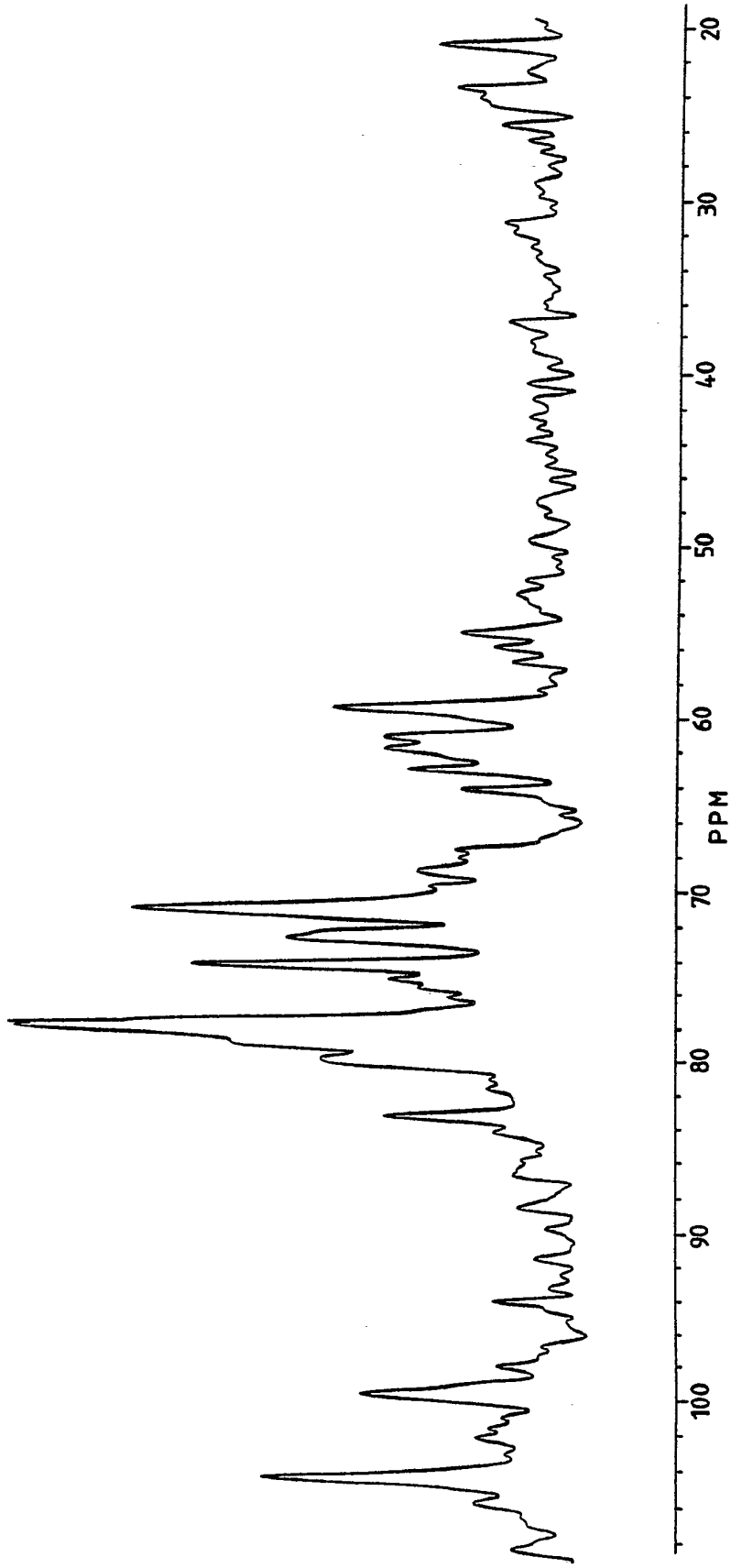
✓

FIG. 15



*[Handwritten signature]*

FIG. 16



*Handwritten signature or mark.*

JK

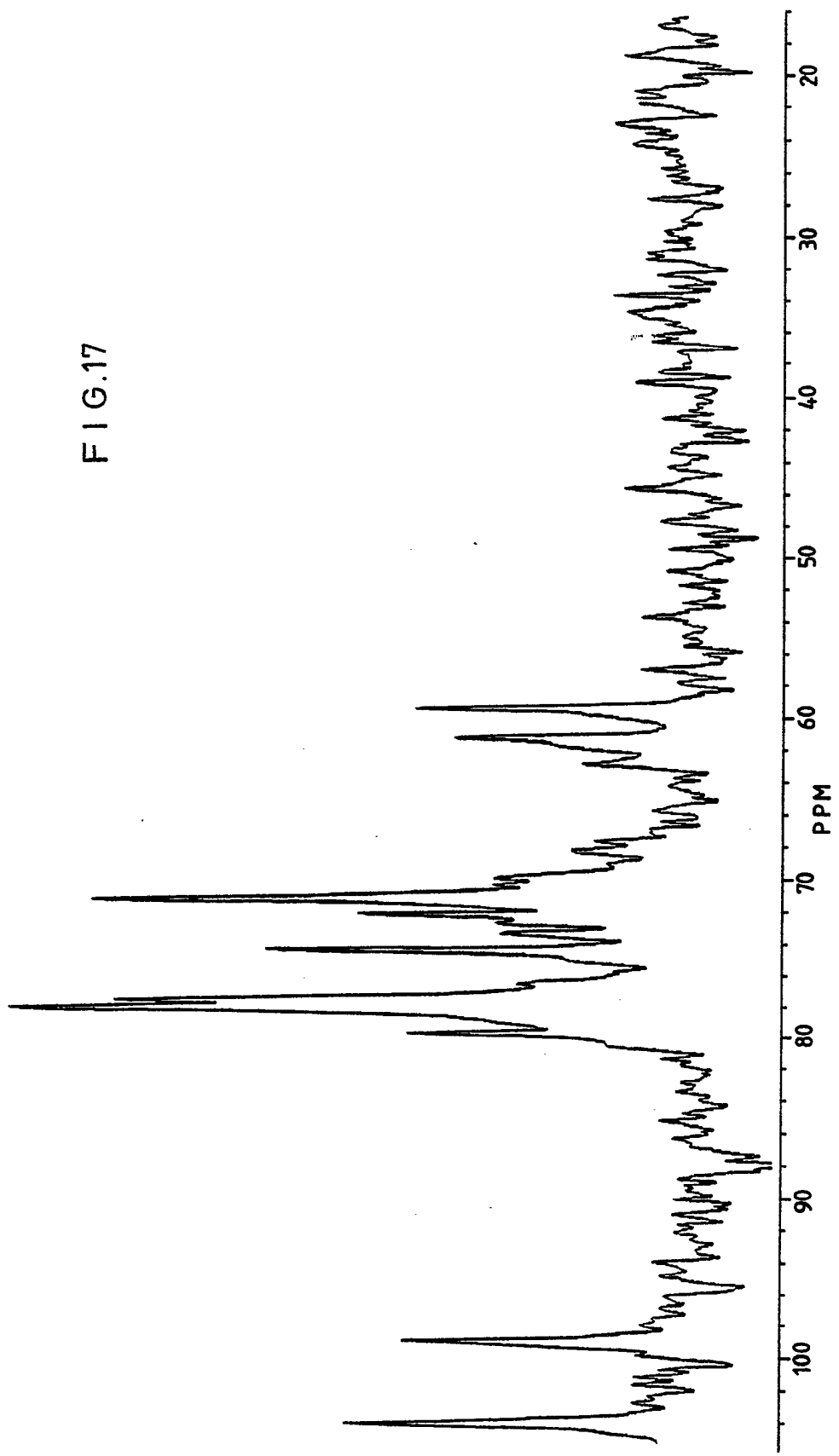
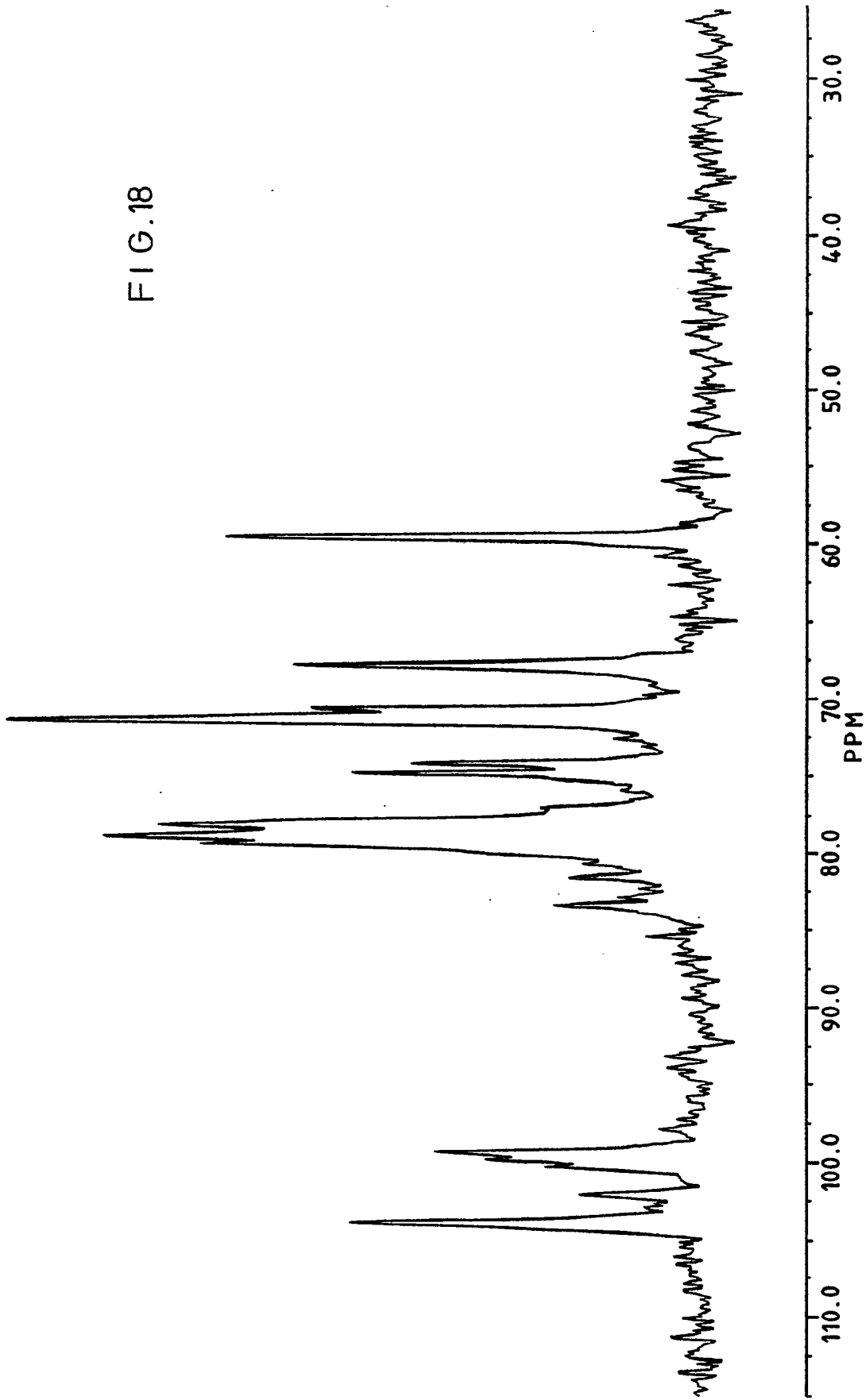


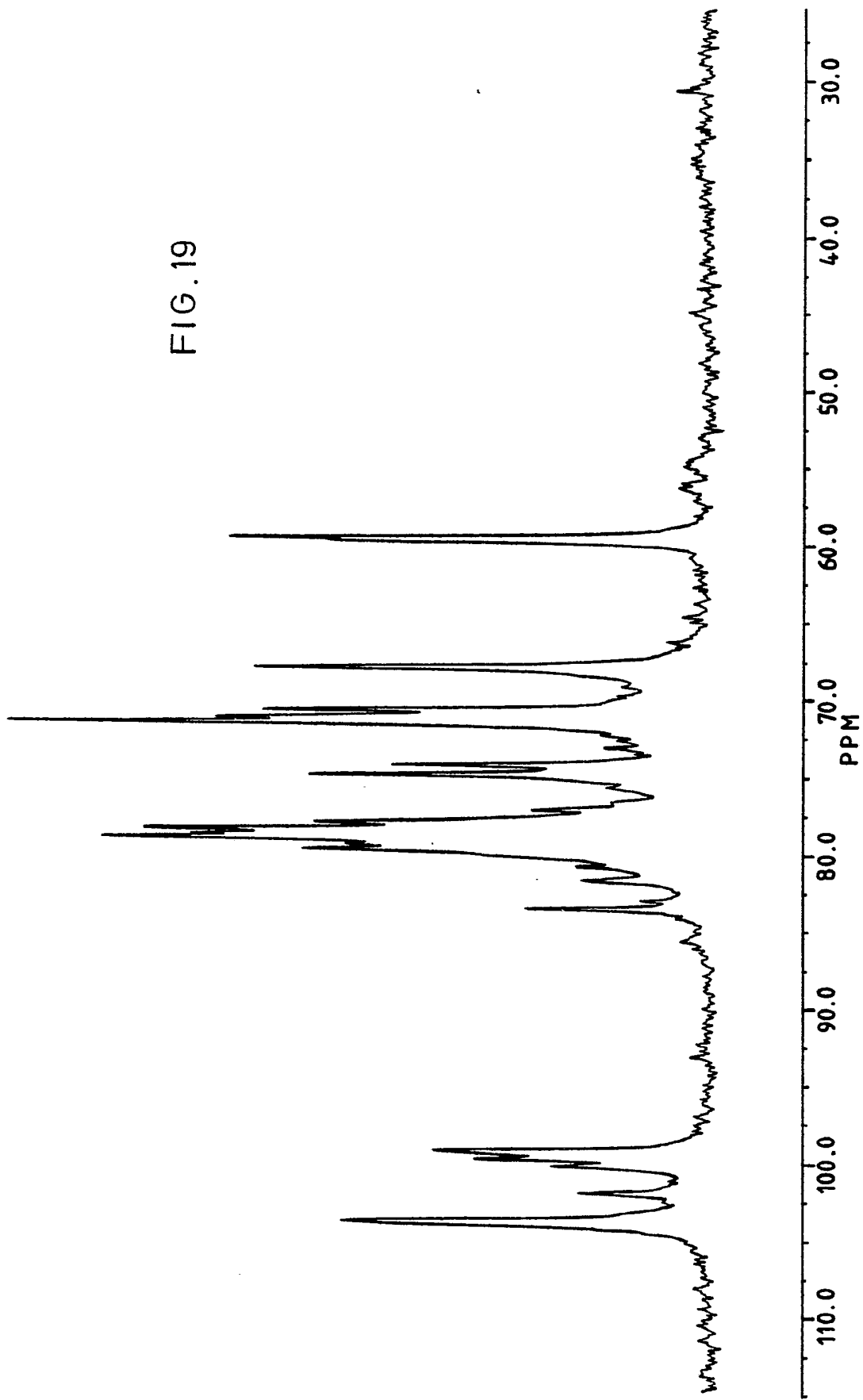
FIG.17

FIG. 18



*Handwritten signature or mark.*

FIG. 19



Handwritten signature or initials.

FIG. 20

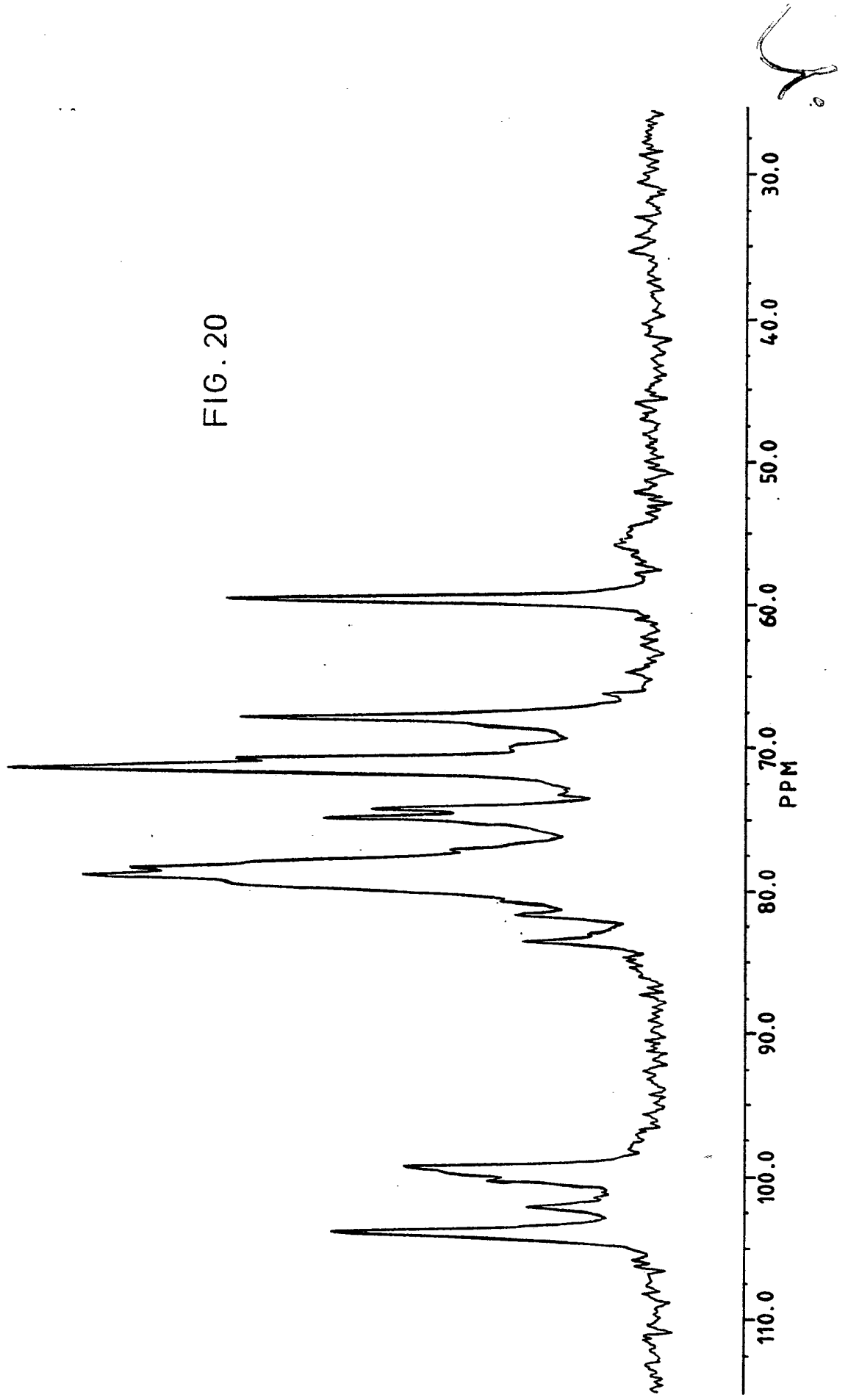


FIG. 21

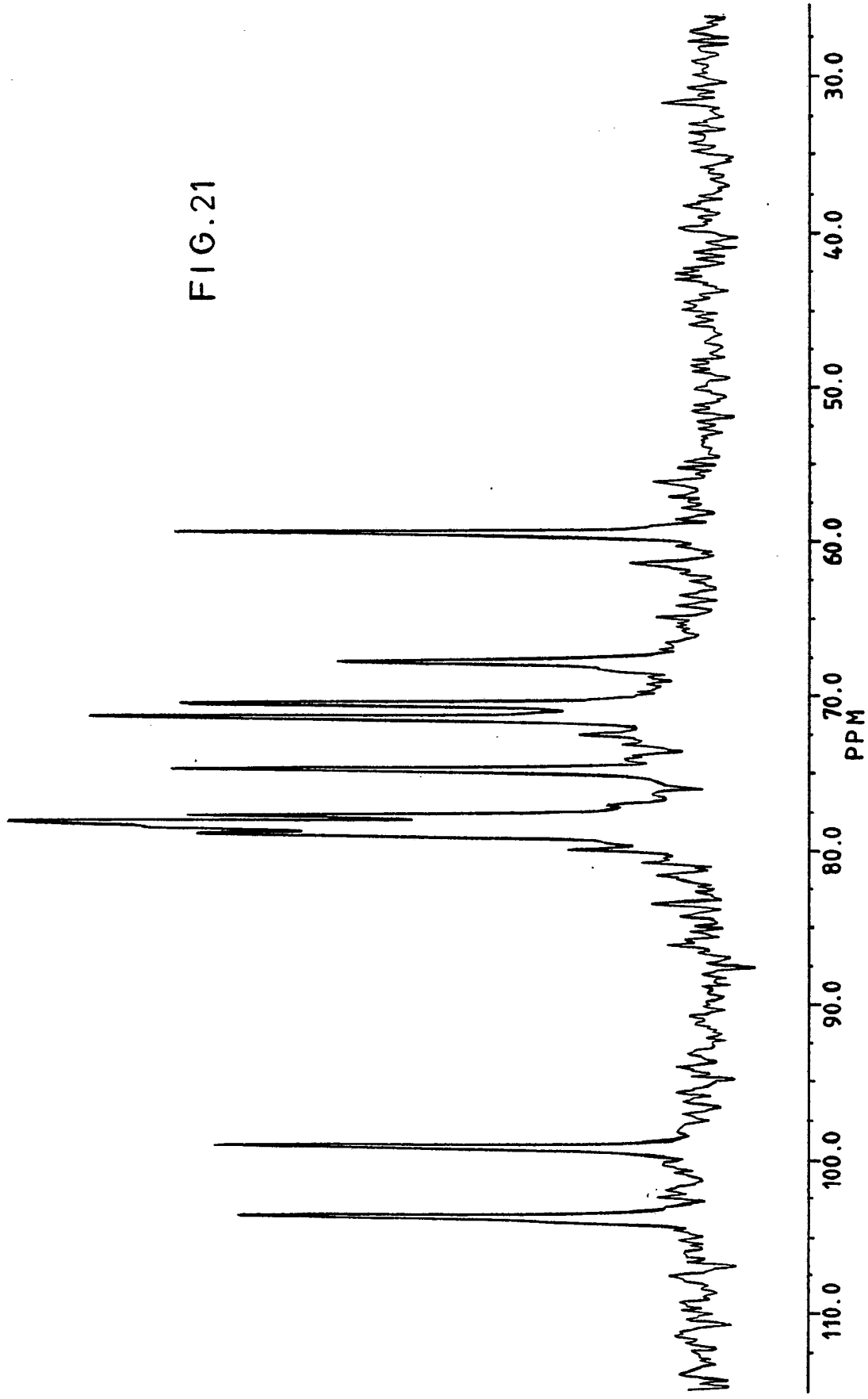


FIG. 22

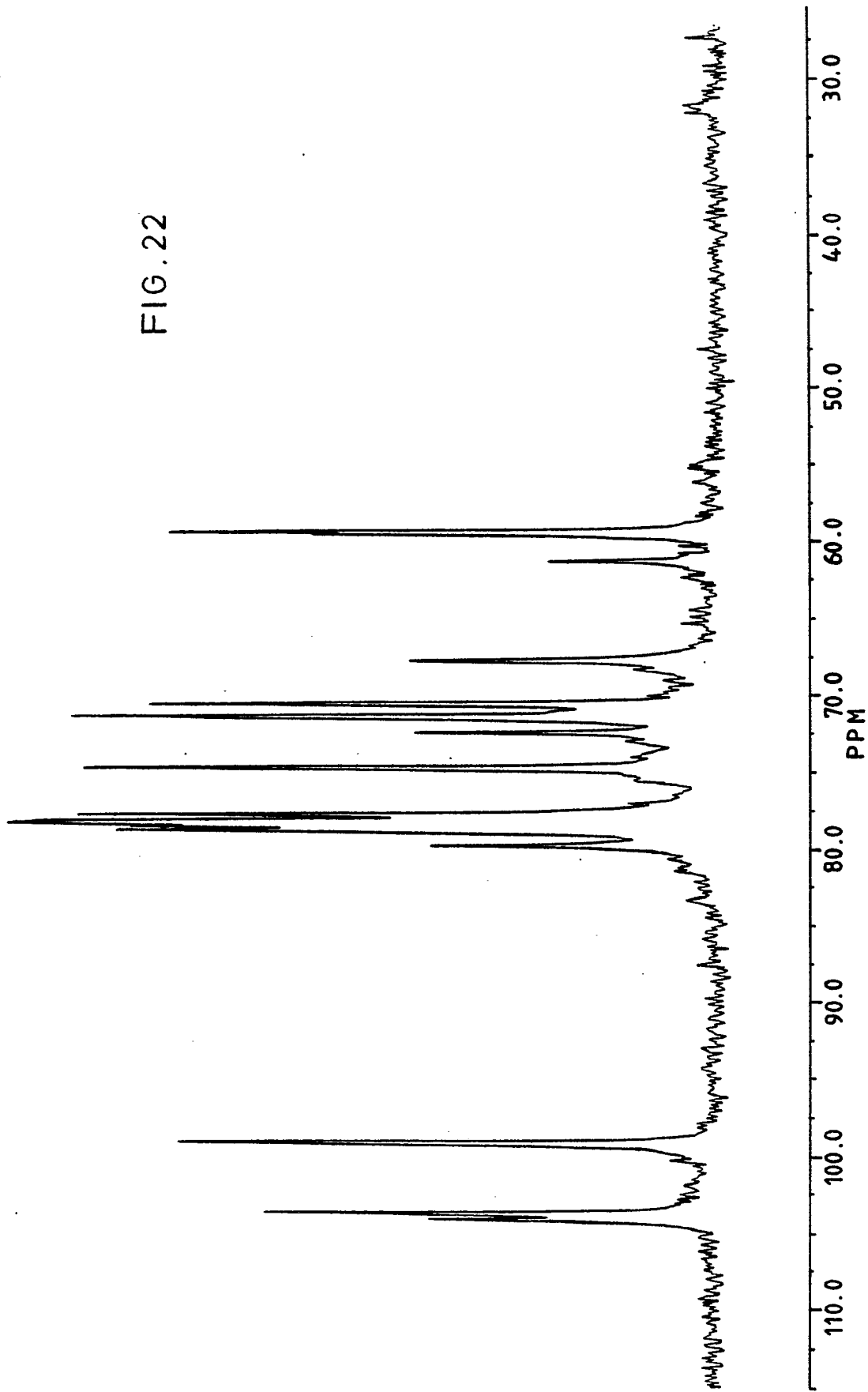


FIG. 23

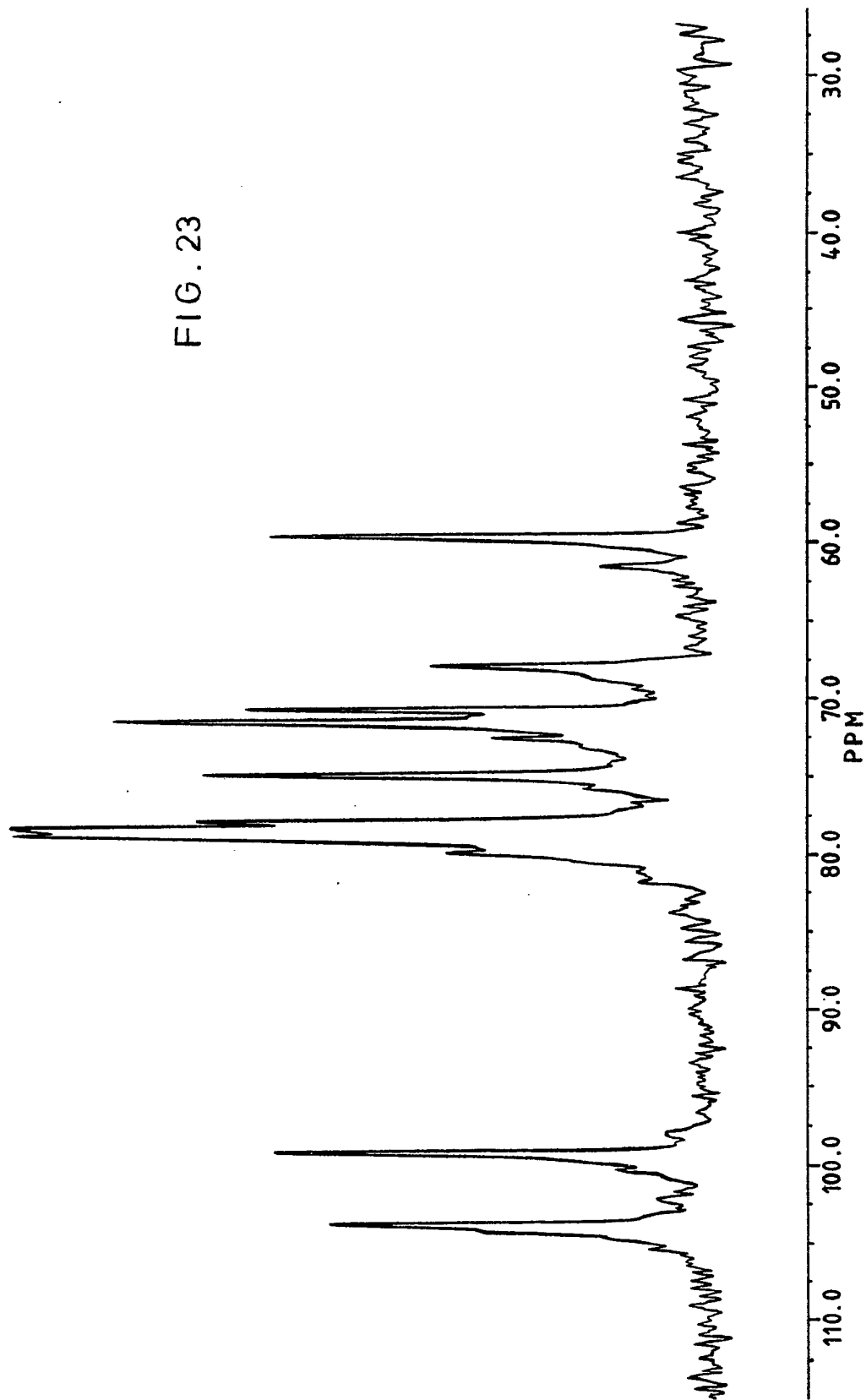
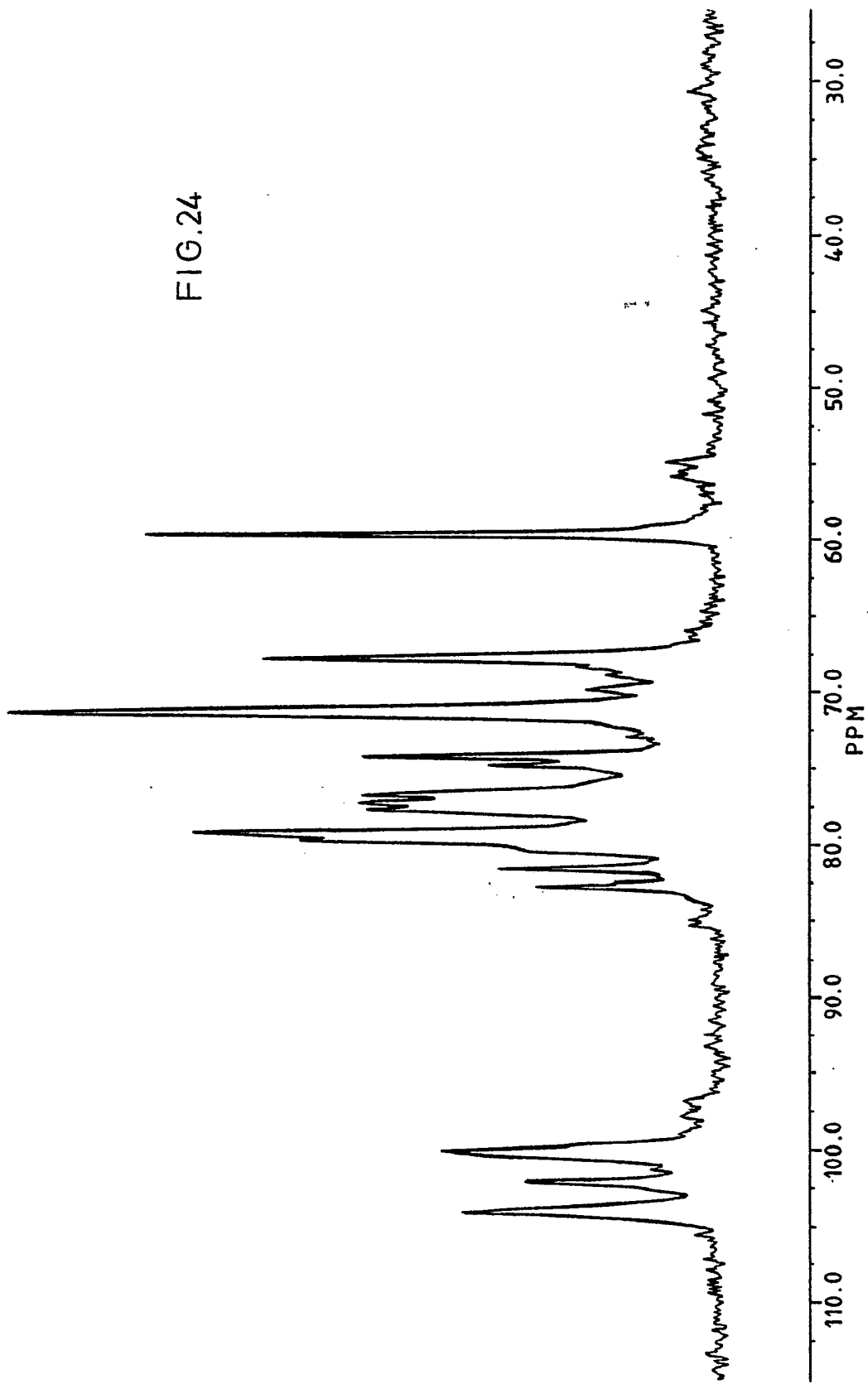


FIG.24



2

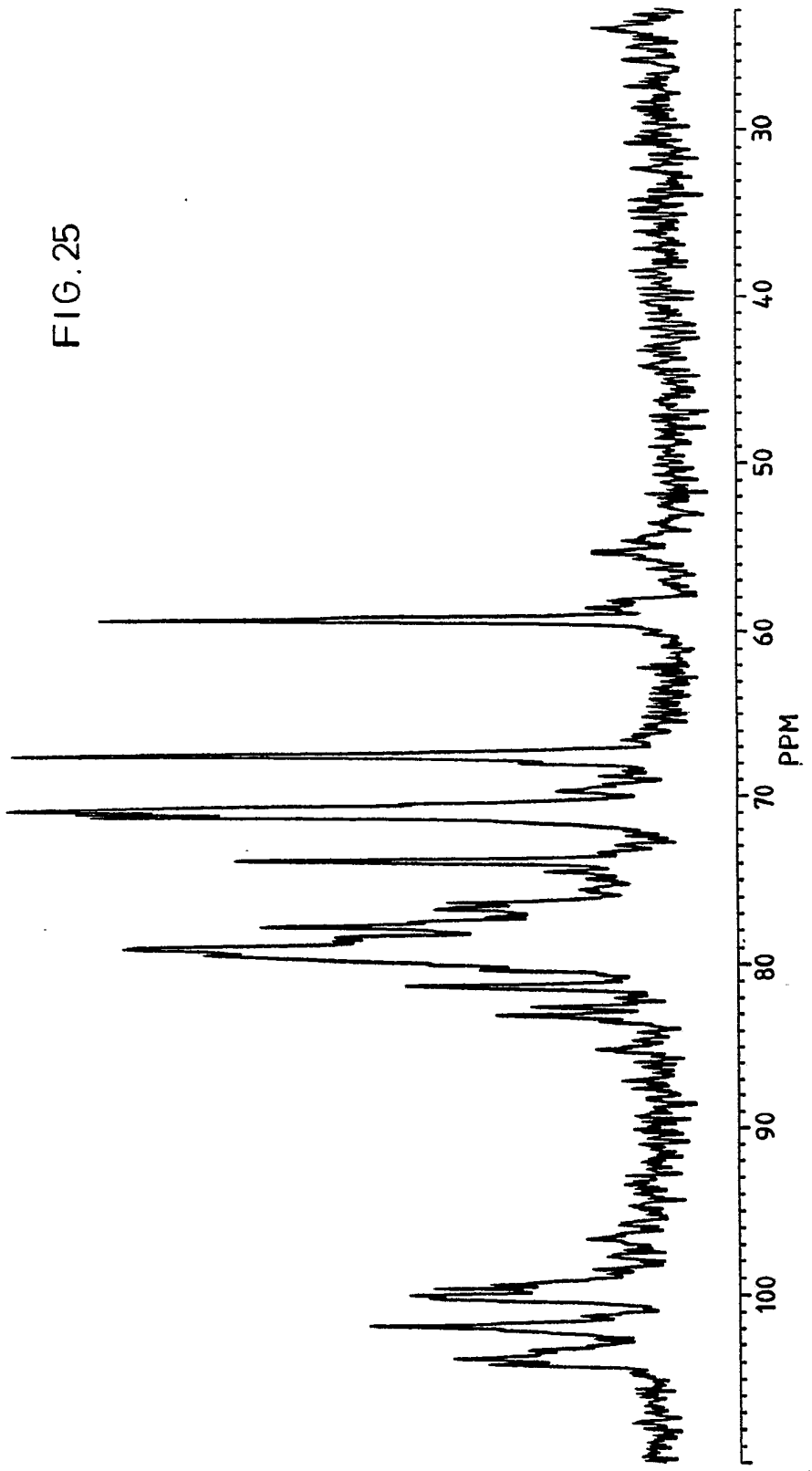
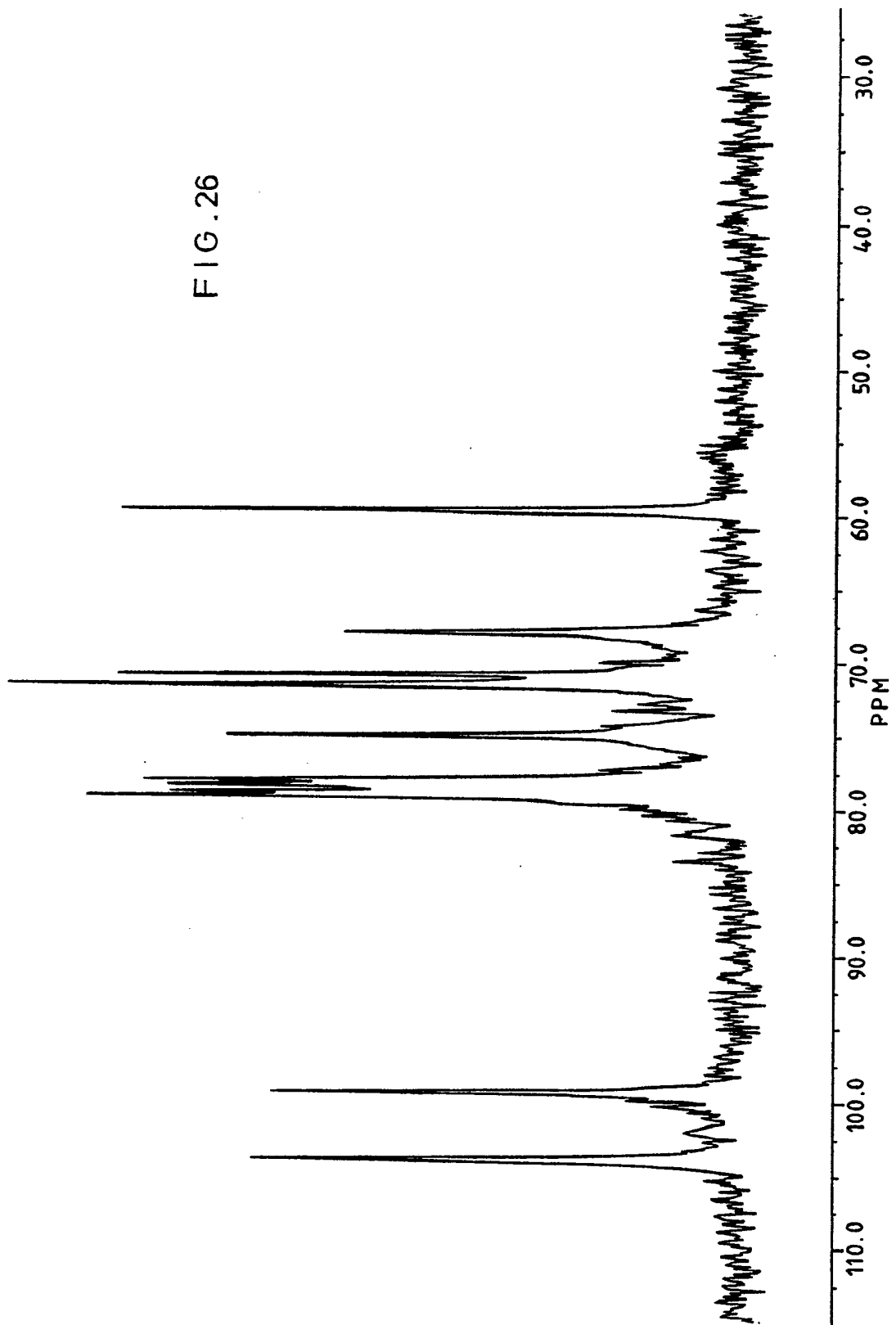


FIG. 25

FIG. 26



*[Handwritten signature]*

FIG. 27

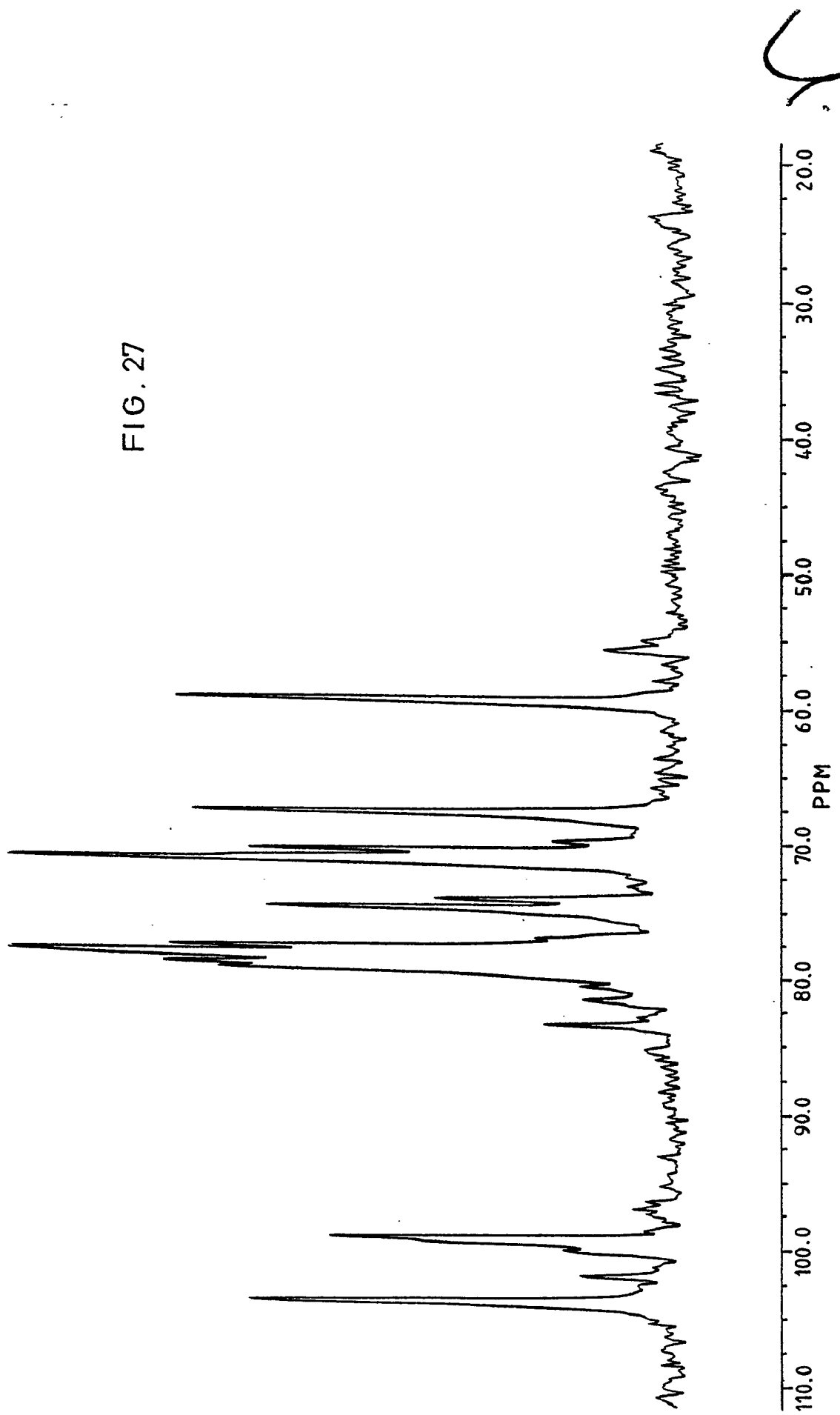
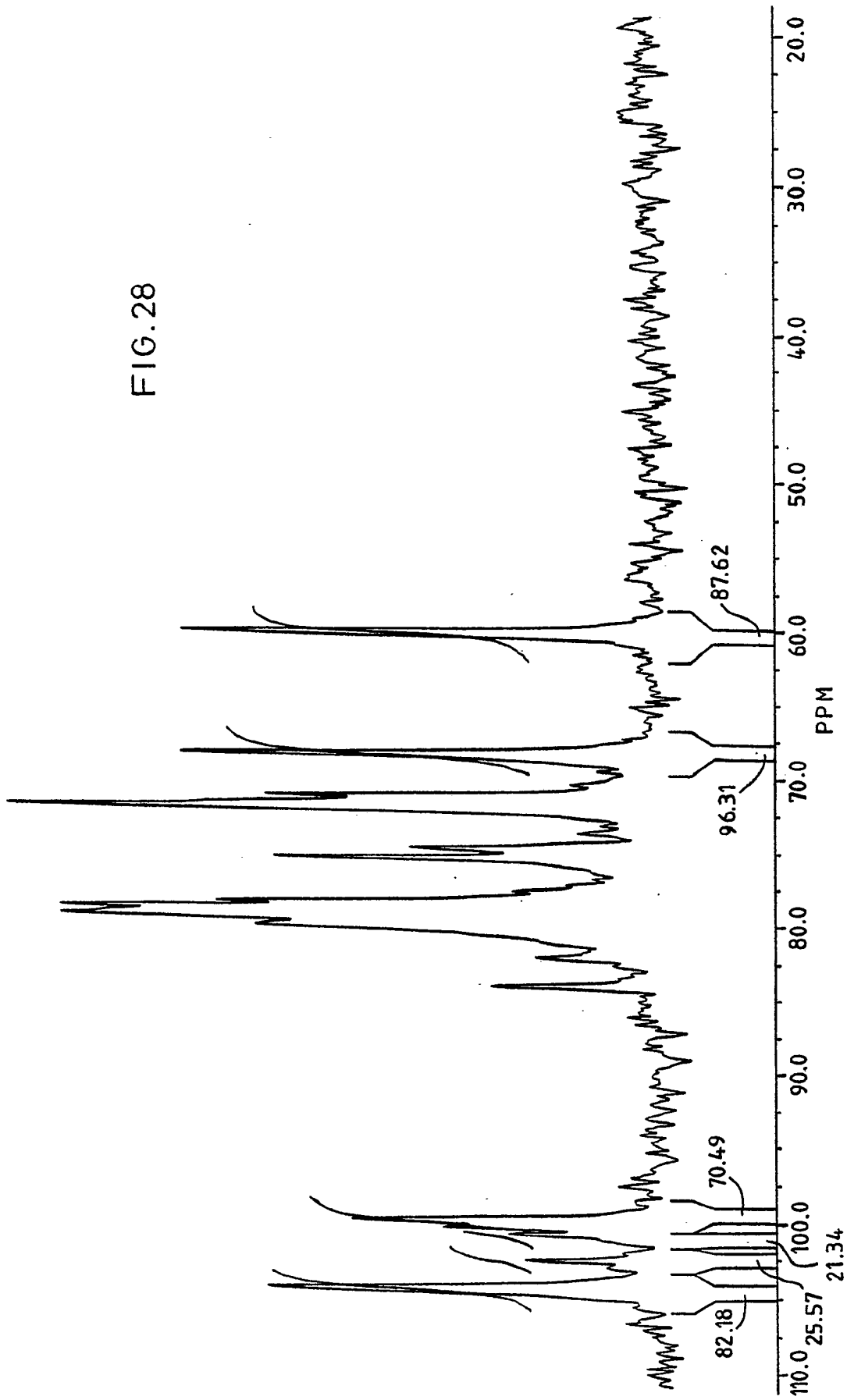
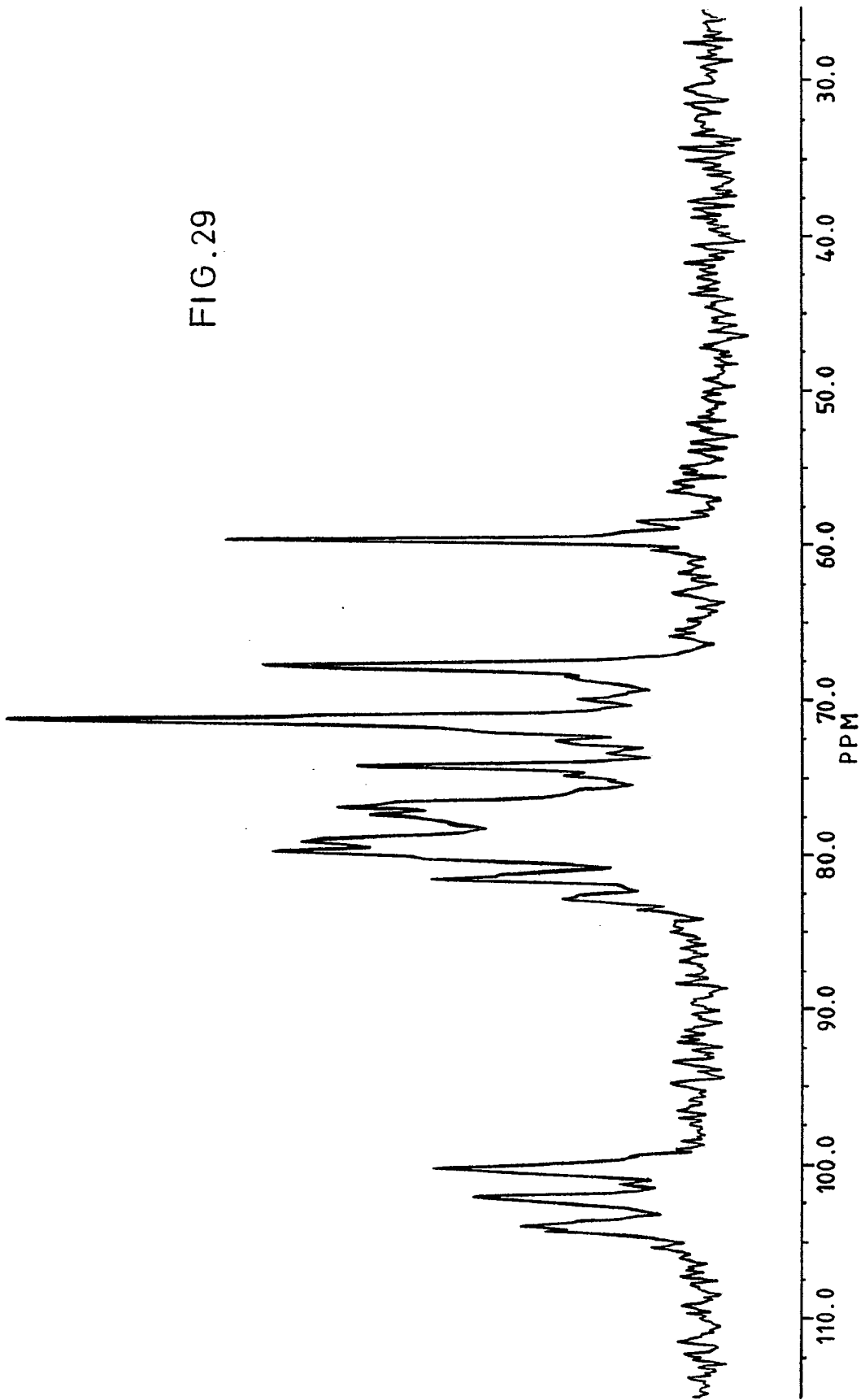


FIG. 28



*Handwritten signature or mark*

FIG. 29



*Handwritten mark or signature.*

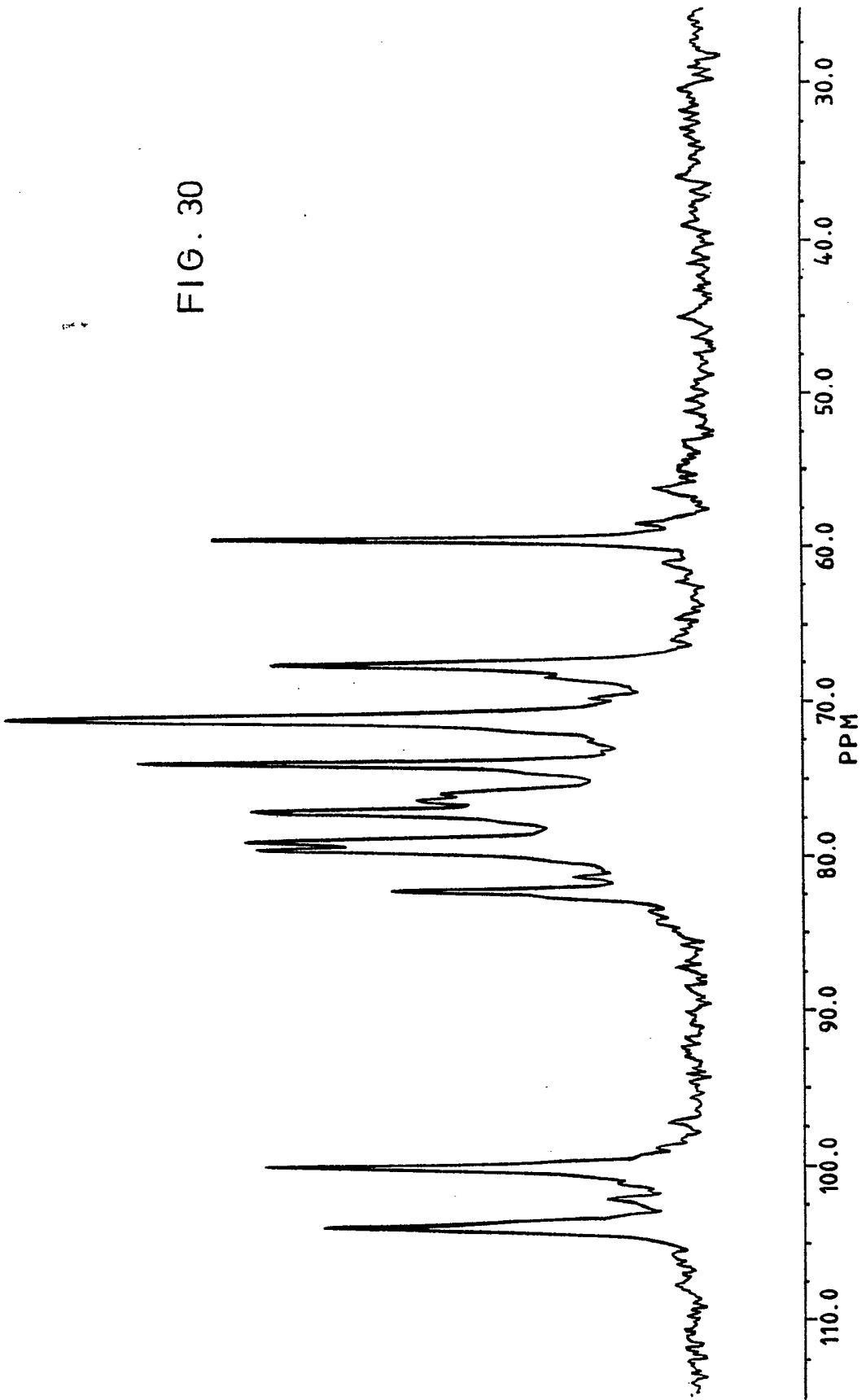


FIG. 30

✓

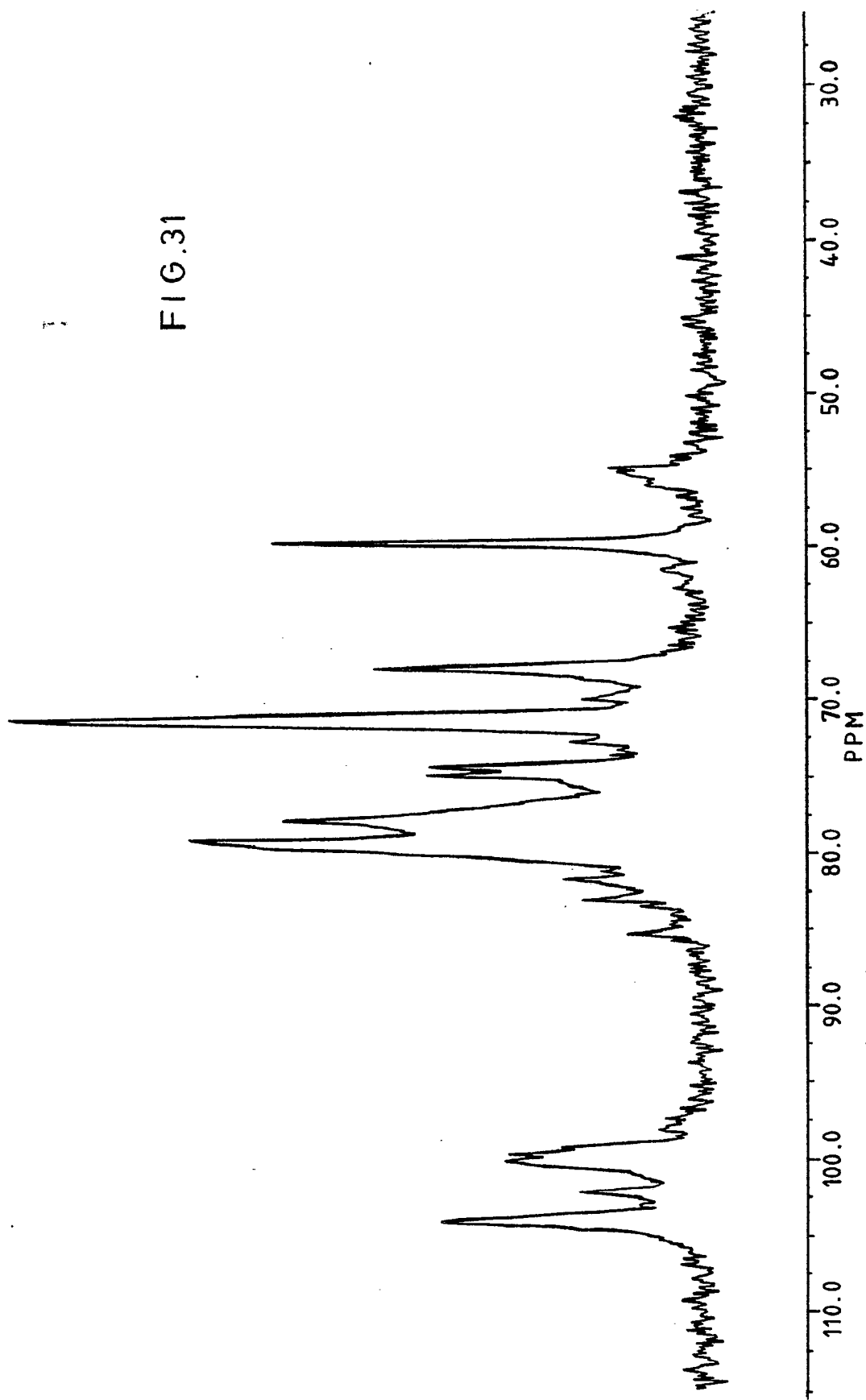


FIG.31

FIG. 32

