



N° 898.614

Classif. Internat.: C07F/A 61K

Mis en lecture le:

02 -05- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu le procès-verbal dressé le 5 janvier 19 84 à 15 h. 00
au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : FABRICA DE PRODUCTOS QUIMICOS
Y FARMACEUTICOS ABELLO, S.A.
Julian Camarillo, 8, à Madrid (Espagne)

repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles

un brevet d'invention pour: Nouveaux composés de coordination contenant
du platine

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 janvier 19 84
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

890514

La Société dite: FABRICA DE PRODUCTOS QUIMICOS
Y FARMACEUTICOS ABELLO, S.A.

à Madrid

(Espagne)

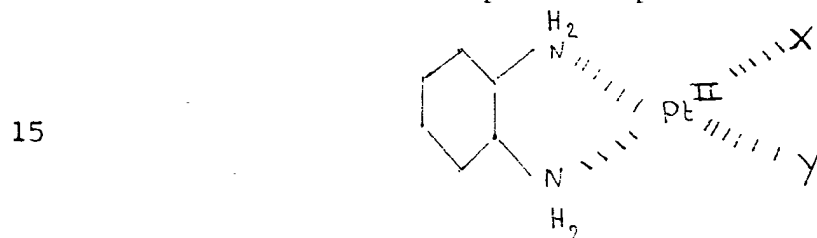
"Nouveaux composés de coordination contenant du platine"

183.236

La présente invention concerne des composés de coordination cis de platine II, leur préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leur utilisation pour le traitement de troubles néoplasiques.

5 Les composés selon l'invention sont intéressants comme agents antinéoplasiques, comme on a pu le démontrer avec des essais "in vivo" sur plusieurs systèmes tumoraux et sont également des intermédiaires pour préparer d'autres dérivés antinéoplasiques. Ils trouvent également une application en tant qu'agents antiparasitaires
10 comme on l'a démontré avec des essais "in vitro".

Les composés répondent à la formule générale :



dans laquelle X et Y représentent des restes anioniques d'un des groupes suivants :

20 a) Les anions X et Y sont deux groupes anioniques similaires ou différents, choisis entre les sulfates, sulfonates, nitrates et dérivés d'un acide carboxylique dûment substitué;

25 b) Les anions X et Y composent une même molécule d'un acide di- ou polycarboxylique ou sulfonique différemment substitué agissant comme une liaison bivalente.

Les exemples suivants décrivent les méthodes de préparation de quelques uns des complexes mentionnés
30 dans le présent mémoire,

Exemple 1 :cis-bis-(3-bromopyruvate) de (1,2-diaminocyclohexane)
platine (II)

A 2,7 g de cis-dichloro-1,2-diaminocyclohexane platine (II) obtenu d'après Gale et colls. (J.Clin. Hematol. and Oncology, 9 (3), 217-234 (1979) on ajoute 2,1 g de AgNO_3 , dissous dans 35 ml d'eau bidistillée. Le mélange de réaction est vivement agité pendant 18 heures, sans lumière. Le précipité de AgCl qui se produit est filtré à travers un creuset G4. Au filtrat, qui contient l'espèce ionique $\text{cis-} [\text{Pt}^{\text{II}}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} (\text{NO}_3^-)_2$, où L représente le 1,2-diaminocyclohexane, chauffé à 60°C , on ajoute lentement 2 g d'acide 3-bromopyruvique dissous dans 50 ml d'eau bidistillée, avec agitation intense. Au bout de 10-15 minutes on obtient un précipité verdâtre qu'on filtre sur un creuset G3, on lave successivement avec 5 ml d'eau bidistillée, 2 ml d'éthanol et 2 ml d'éther éthylique et on sèche à vide sur CaCl_2 , en obtenant le cis-bis-(3-bromopyruvate) de 1,2-diaminocyclohexane platine (II) sous forme d'un solide cristallin vert foncé et non hygroscopique, Rendement 70 %.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$:

25 C 22,48; H 2,38; N 4,37; Br 24,93; Pt 30,43 %

Trouvé ...: 22,45; 2,79; 4,31; 24,61; 30,92 %

Par le même procédé, à partir de l'acide approprié, on a obtenu les composés suivants :

30 cis-(1,2,3-benzène-tricarboxylate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II). Solide blanc peu hydrosoluble, soluble dans DMSO et DMF.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{15}H_{18}N_2O_6Pt$:

C 34,82; H 3,51; N 5,41; Pt 37,71 %

Trouvé ...: 34,25; 3,47; 5,32; 37,80 %

5 Rendement : 60 - 65 %.

cis-(1,3,5-benzènetricarboxylate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II). Solide blanc peu hydrosoluble, soluble dans DMSO et DMF.

10

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{15}H_{18}N_2O_6Pt$:

C 34,82; H 3,51; N 5,41; Pt 37,71

Trouvé...: 34,51; 3,59; 5,37; 37,77

15

Rendement 60 - 62 %.

cis-(5-sulfoisophtalate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II) Solide blanc peu hydrosoluble, soluble dans DMSO et DMF.

20

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_8H_{18}N_2O_7SPt$:

C 19,96; H 3,77; N 5,82; Pt 40,53

Trouvé ...: 19,90; 3,81; 5,78; 40,28

25

Rendement : 65 %

cis-(1,2,4,5-benzènetétracarboxylate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II). Solide blanc peu hydrosoluble, soluble dans DMSO en DMF.

30

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{16}H_{18}N_2O_8Pt$:

C 34,23; H 3,23; N 4,99; Pt 34,75

Trouvé: 34,26 3,28; 5,04; 34,80

35

Rendement : 70 %

Exemple 2 :cis-(fumarate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II)

A une solution de cis-dinitro-(1,2-diamino-
cyclohexane) platine (II), obtenue comme à l'exemple 1,
5 chauffée à 60° C, on ajoute lentement avec intense agita-
tion 1,2 g d'acide fumarique dissous dans 50 ml d'eau
bidistillée chaude. Le mélange de réaction est concentré
pendant 30 minutes avec agitation à 80-100° C. On filtre
pour éliminer le précipité Pt (o) possible et on concentre
10 à siccité le filtrat au bain-marie. Le résidu est formé
par du cis-(fumarate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine
(II) pratiquement pur. Un mélange analytique peut être
obtenu par recristallisation dans l'eau bidistillée.
Rendement 75 %.

15

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{10}H_{16}N_2O_4Pt$:

C 28,37; H 3,81; N 6,62; Pt 46,08

Trouvé ... : 28,44; 3,78; 6,57; 46,14

20

Par le même procédé, à partir de l'acide
approprié, on a obtenu :

cis-(1,1-cyclopentanedicarboxylate) de (1,2-diaminocyclo-
hexane) platine (II). Complexe blanc-jaune, légèrement
25 soluble dans l'eau (≈ 7 mg/ml).

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{13}H_{22}N_2O_2Pt$:

C 36,03; H 5,12; N 6,46; Pt 45,01

30 Trouvé ... : 36,10; 5,10; 6,40; 45,30

Rendement : 30 %.

cis-bis-(N-acétyl-2-amino-3-méthylbutyrate) de
(1,2-diaminocyclohexane) platine (II). Complexe orange,
soluble dans l'eau. (15-20 mg/ml).

5 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{20}H_{38}N_4O_6Pt$:

C 38,40; H 6,12; N 8,96; Pt 31,18

Trouvé ... : 38,32; 6,16; 8,90; 31,24

Rendement : 75 %

10

cis-bis-(N-acétyl-2-amino-4-méthylpentanoate) de
(1,2-diaminocyclohexane) platine (II). Complexe micro-
cristallin de couleur brun-rougeâtre, soluble dans l'eau
(15-20 mg/ml).

15

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{22}H_{42}N_4O_6Pt$:

C 40,42; H 6,48; N 8,57; Pt 29,84

Trouvé ... : 40,40; 6,52; 8,51; 29,78

20 Rendement : 80 %

Exemple 3 :

25 cis-bis-(galacturonate) de (1,2-diaminocyclohexane)
platine (II).

A une solution de cis-(dinitro)-
(1,2-diaminocyclohexane) (diaquo) platine (II), obtenue
comme à l'exemple 1, chauffée à 60° C, on ajoute lentement
30 et avec agitation intense 2,3 g d'acide galacturonique
dissous dans 50 ml d'eau bidistillée. On maintient le
mélange de réaction sous agitation pendant 10 minutes,
au bout desquelles il prend une couleur brun-rougeâtre.
La solution est concentrée à siccité au bain-marie pour
35 obtenir un résidu qui est formé par le cis-(galacturonate)

de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II) pratiquement pur.
On peut obtenir un échantillon analytique par recristallisation dans une petite quantité d'eau bidistillée.

Rendement 80 %. Hydrosoluble (7 mg/ml).

5

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{18}H_{22}N_2O_{14}Pt$:

C 31,54; H 3,24; N 4,09; Pt 28,46

Trouvé ... : 31,61; 3,20; 4,06; 28,30

10 Par un procédé similaire, à partir de l'acide approprié on a préparé :

cis-bis-(lactobionate) de (1,2-diaminocyclohexane)
platine (II). Complexe monocristallin brun-jaune.

15

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{32}H_{44}N_2O_{22}Pt$:

C 38,39; H 4,42; N 2,79; Pt 19,44

Trouvé ... : 38,31; 4,50; 2,65; 19,40

20 Rendement : 35 %

cis-(4-amino-10-méthylfolate) de (1,2-diaminocyclohexane)
platine (II). Produit cristallin orange, peu hydrosoluble
(1 mg/ml).

25

Analyse élémentaire :

Calculé pour : $C_{26}H_{34}N_{10}O_5Pt$:

C 41,00; H 4,50; N 18,39; Pt 25,61

Trouvé ... : 40,91; 4,54; 18,42; 25,55

30 Rendement : 55 %

cis-bis-(4-[p-(bis[2-chloroéthyl] amino)phényl]-butyrate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

Le résidu obtenu est filtré à chaud sur un creuset G4, le complexe se présente comme un solide gris-verdâtre, peu
5 hydrosoluble (0,02 mg/ml).

Analyse élémentaire :

Calculé pour : $C_{34}H_{50}Cl_4N_4O_4Pt$:

C 44,60; H 5,50; N 6,12; Cl 15,49; Pt 21,30
10 Trouvé : 44,64; 5,48; 6,15; 15,40; 21,37
Rendement : 50 %

Exemple 4 :

15 cis-bis-(4-diméthyl)aminophénylazo-benzènesulfonate de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

A une solution de cis-(dinitro)-(1,2-diaminocyclohexane) (diaquo)platine (II) obtenue d'après l'exemple 1, chauffée à 90° C, on ajoute avec
20 agitation intense 2 g de l'acide 4-(4-diméthyl-aminophénylazo)-benzènesulfonique dissous dans 50 ml d'eau à 25° C. Le mélange est chauffé pendant à peu près 30 minutes jusqu'à ce que la couleur rouge-violet devienne vert-violet foncé. On concentre à 1/5 de son volume et on laisse
25 cristalliser à température ambiante. Les cristaux de couleur vert foncé sont filtrés sur un creuset G3; on les lave avec 5 ml d'éthanol et on les sèche à l'air. C'est un complexe très hydrosoluble (≈ 10 mg/ml).

30 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{34}H_{42}N_8O_6S_2Pt$:

C 44,49; H 4,61; N 12,25; Pt 21,25
Trouvé : 44,10; 4,90; 11,86; 21,78
Rendement : 40 %

Exemple 5 :Cis-(homophtalate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II)

A une solution de cis-(dinitro)-(1,2-diamino-
cyclohexane) (diaquo) platine (II) obtenue selon l'exem-
5 ple 1, chauffée à 85° C, on ajoute avec agitation intense
1,2 g d'acide homophtalique dissous dans 50 ml d'eau bi-
distillée à 80° C. Après cela, on laisse le mélange de
réaction refroidir au frigidaire (0-4° C) pendant 24 heu-
res. Le précipité blanc jaunâtre obtenu est filtré sur
10 un creuset G3 et est lavé avec 50 ml d'eau distillée,
10 ml d'alcool et 10 ml d'éther éthylique. Le résidu
qui sèche à l'air, consiste en cis-(homophtalate) de
(1,2-diaminocyclohexane) platine (II) pratiquement pur.
Rendement 30 %.

15

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{15}H_{20}N_2O_4Pt$:

C 36,96; H 4,14; N 5,75; Pt 40,02.

Trouvé ... : 37,22; 4,24; 5,38; 40,56

20

Exemple 6 :

25 Cis-bis-(2,5-dihydroxybenzènesulfonate) de (1,2-diamino-
cyclohexane) platine (II)

Une solution de cis-(dinitro)-(1,2-diamino-
cyclohexane) platine (II), obtenue comme à l'exemple 1,
est ajoutée goutte à goutte avec intense agitation à une
solution de 2,5-dihydroxybenzènesulfonate calcique dans
30 50 ml d'eau. Le mélange de réaction est chauffé d'abord
à 80-90° C jusqu'à réduire à moitié son volume et ensuite
dans une capsule jusqu'à siccité. Le résidu solide brun-
rougeâtre est lavé avec de l'eau, de l'éthanol et de
l'éther éthylique et on obtient le complexe mentionné
35 ci-dessus qui recristallise dans l'eau. Rendement 70 %.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{18}H_{24}N_2O_{10}S_2Pt$:

C 31,44; H 3,52; N 4,07; Pt 28,37

Trouvé ... : 31,38; 3,60; 4,12; 28,29

5

Suivant un procédé similaire à partir de l'acide correspondant, on prépare :

cis-(2-cétoglutarate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine

10 (II). Composé brun-noir; assez hydrosoluble.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{11}H_{18}N_2O_5Pt$:

C 29,14; H 4,00; N 6,18; Pt 43,03

15 Trouvé ... : 29,08; 4,06; 6,20; 42,85

Rendement : 50 %

cis-(3-cétoglutarate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine

(II). Solide brun-noir; assez hydrosoluble (5 mg/ml).

20

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{11}H_{18}N_2O_5Pt$:

C 29,14; H 4,00; N 6,18; Pt 43,03

Trouvé... : 29,10; 4,02; 6,08; 43,25

25 Rendement : 40 %

cis-(D- α -hydroxyglutarate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II). Composé brun-noir, assez hydrosoluble (5 mg/ml).

5 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{11}H_{20}N_2O_5Pt$:

C 29,01; H 4,43; N 6,15; Pt 42,84

Trouvé ... : 28,82; 4,38; 6,19; 42,72

Rendement : 50 %

10

cis-bis-(hexahydroxyheptanoate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II). On lave le solide obtenu avec de l'éthanol et de l'éther éthylique pour obtenir des cristaux brun foncé du complexe, très hydrosolubles

15 (> 6 mg/ml).

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{20}H_{40}N_2O_{16}Pt$:

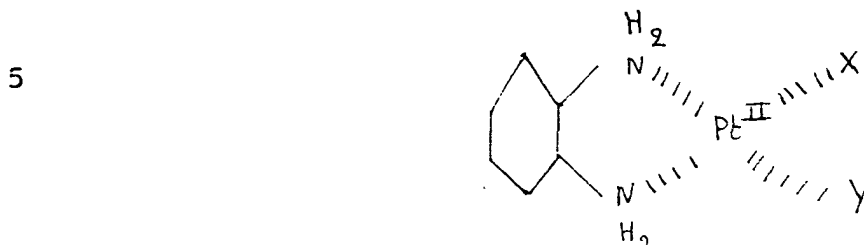
C 31,62; H 5,31; N 3,69; Pt 25,68 %

20 Trouvé ... : 31,54; 5,27; 3,74; 25,45

Rendement : 25 %

REVENDICATIONS

1. Composé de coordination cis du platine, de formule générale



10 dans laquelle X et Y sont des restes anioniques identiques ou différents et sont choisis parmi les sulfates, sulfonates, nitrates et dérivés d'un acide carboxylique convenablement substitué; ou bien les anions X et Y composent une même molécule d'acide di-ou polycarboxylique ou sulfonique
15 te.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au réactif anionique acide 3-bromo pyruvique, ce composé étant le cis-bis(3-bromopyruvate) de (1,2 diaminocyclohexane) platine (II).
20

3. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide 1,2,3-benzènetricarboxylique, ce composé étant le cis-(1,2,3-benzènetricarboxylate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).
25

4. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide 1,3,5-benzènetricarboxylique, ce composé étant le cis-(1,3,5-benzènetricarboxylate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).
30

5. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide 5-sulfisophtalique, ce composé étant le cis-(5-sulfisophtalate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

6. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide 1,2,4,5-benzène-tétracarboxylique, ce composé étant le cis-(1,2,4,5-benzène-tétracarboxylate) de (1,2-diamino-cyclohexane)platine (II).

7. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide fumarique, ce composé étant le cis-(fumarate) de (1,2-diamino-cyclohexane) platine (II).

8. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide 1,1-cyclopentanecarboxylique, ce composé étant le cis-(1,1-cyclopentandicarboxylate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

9. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au réactif anionique acide N-acétyl-2-amino-3-méthylbutyrique, ce composé étant le cis-bis-(N-acétyl-2-amino-3-méthylbutyrate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

10. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au réactif anionique acide N-acétyl-2-amino-4-méthylpentanoïque, ce composé étant le cis-bis-(N-acétyl-2-amino-4-méthylpentanoate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

11. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au réactif anionique acide galacturonique, ce composé étant le cis-bis-(galacturonate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

12. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au réactif anionique acide lactobionique, ce composé étant le cis-cis-(lactobionate) de (1,2-diaminocyclohexane)platine (II).

13. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide 4-amino-10-méthylfolique, ce composé étant le cis-4-amino-10-méthylfolate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

5 14. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au réactif anionique acide 4-p- bis(2-chloroéthyl)amino phényl-butyrrique, ce composé étant le cis-bis-(4 p-(bis(2-chloroéthyl)amino phényl-butyrate) de (1,2-diaminocyclo-
10 hexane) platine (II).

15 15. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au réactif anionique acide (4-diméthyl) aminophénylazo-benzènesulfo-
15 nique, ce composé étant le cis-bis-(4-diméthyl)amino-phenylazo-benzènesulfonate de (1,2-diamino-cyclohexane) platine (II).

20 16. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide homo phtalique, ce composé étant le cis-(homophtalate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

25 17. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au réactif anionique acide 2,5-dihydroxybenzènesulfonique, ce composé étant le cis-bis-(2,5-dihydroxybenzènesulfonate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

18. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide 2-cétoglutarique, ce composé étant le cis-(2-cétoglutarate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

30 19. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide 3-cétoglutarique, ce composé étant le cis-(3-cétoglutarate) de (1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

35 20. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y composent une même molécule d'acide

D- α -hydroxyglutarique, ce composé étant le cis-
(D- α -hydroxyglutarate) de (1,2-diaminocyclohexane)
platine (II).

21. Composé selon la revendication 1,
5 dans lequel X et Y sont identiques et correspondent au
réactif anionique acide hexahydroxyheptanoïque, ce compo-
sé étant le cis-bis-(hexahydroxyheptanoate) de
(1,2-diaminocyclohexane) platine (II).

22. Composé selon la revendication 1,
10 caractérisé en ce qu'il est conforme à n'importe lequel
des exemples cités.

23. Composition pharmaceutique contenant
comme ingrédient actif au moins un composé suivant l'une
quelconque des revendications 1 à 22, en quantité et
15 sous forme appropriées.

24. Procédé de préparation d'un composé
suivant l'une quelconque des revendications 1 à 22 en
substance tel que décrit précédemment.

Bruxelles, le 5 janvier 1984
P.Pon. Fabrica de Productos Quimicos
y Farmaceuticos Abello, S.A.
P.Pon. CABINET BEDE, R. van Schoonbeek

