

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 ———
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 ———
 PARIS
 ———

⑪ N° de publication :
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

2 553 777

⑫ N° d'enregistrement national :

84 15848

⑬ Int Cl⁴ : C 07 F 15/00; A 61 K 31/555.

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

⑭ Date de dépôt : 16 octobre 1984.

⑮ Priorité : JP, 19 octobre 1983, n° 194358/83.

⑯ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPi « Brevets » n° 17 du 26 avril 1985.

⑰ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑱ Demandeur(s) : Société dite : NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA. — JP.

⑲ Inventeur(s) : Yuya Nakayama, Kenji Iwata et Katsutoshi Takahashi.

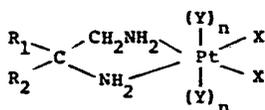
⑳ Titulaire(s) :

㉑ Mandataire(s) : Cabinet Lavoix.

⑳ Nouveaux complexes de platine et leur application en thérapeutique.

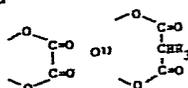
㉒ L'invention concerne de nouveaux complexes de platine-diamine.

Ces complexes sont représentés par la formule générale :



dans laquelle R₁ et R₂ représentent chacun un groupe alkyle inférieur de 1 à 3 atomes de carbone, ou représentent ensemble un groupe alkylène de 3 à 6 atomes de carbone; les deux X représentent chacun un atome d'halogène, un groupe : —O—C(=O)—C(=O)—CH₃ ou —OC(=O)C(=O)R₃ ou

représentent ensemble un groupe



où R₃ est un groupe alkyle inférieur ou un groupe représenté par —OM (où M est un atome pouvant devenir un cation

monovalent); Y est —OH ou un atome d'halogène; et n est égal à 0 ou 1, et n est égal à 1 lorsque R₁ et R₂ représentent ensemble un groupe alkylène de 5 atomes de carbone et X est le chlore.

Le complexe de platine-diamine de l'invention a une excellente activité antitumorale et peu de toxicité rénale comparativement au cis-platine actuellement utilisé comme carcinostatique en médecine clinique, et peut constituer un carcinostatique ayant une toxicité réduite.

FR 2 553 777 - A1

D

dans laquelle R_3 est un groupe alkyle inférieur ou un groupe représenté par $-OM$ (où M est un atome qui peut devenir un cation monovalent); Y représente $-OH$ ou un atome d'halogène; et n est égal à 0 ou 1, et \underline{n} est égal à 1 lorsque R_1 et R_2 représentent ensemble un groupe alkylène de 5 atomes de carbone, et X est du chlore, est doué d'une excellente action antitumorale et, en même temps, d'une toxicité rénale plus faible et d'une solubilité dans l'eau plus grande que le cis-platine. La présente invention a été mise au point sur la base de cette découverte.

La présente invention a pour but de fournir un nouveau complexe de platine-diamine doué d'activité antitumorale et présentant une faible toxicité rénale, et un procédé de production de ce complexe.

Dans le composé représenté par la formule générale (I) ci-dessus, le groupe alkyle inférieur comportant 1 à 3 atomes de carbone représenté par R_1 et R_2 englobe les groupes méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle. Le groupe alkylène comportant 3 à 6 atomes de carbone formé par combinaison de R_1 et R_2 comprend les groupes triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène et hexaméthylène. Le groupe alkyle inférieur représenté par R_3 comprend les groupes méthyle, éthyle, etc. M de R_3 comprend l'hydrogène, des métaux monovalents tels que le sodium, le potassium, etc., l'ammoniac, etc. L'halogène comprend le chlore, le brome, l'iode et le fluor.

Parmi les composés représentés par la formule générale (I) ci-dessus, des exemples représentatifs sont énumérés ci-après :

1. cis-Dichloro-1,2-diamino-2-méthylpropane-platine.
2. cis-Dichloro-trans-dihydroxy-1,2-diamino-2-méthylpropane-platine.
3. cis-Tétrachloro-1,2-diamino-2-méthylpropane-platine.

4. cis-Dichloro-1,2-diamino-2-méthylbutane-platine.
5. cis-Dichloro-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.
6. cis-Oxalato-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.
7. cis-Dichloro-trans-dihydroxy-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.
- 5 8. cis-Tétrachloro-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.
9. cis-2-Ethylmalonato-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.
10. cis-2-Hydroxymalonato-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.
- 10 11. cis-Dichloro-trans-dihydroxy-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.
12. cis-Tétrachloro-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.
13. cis-Oxalato-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.
- 15 14. Sel de sodium de cis-2-hydroxymalonato-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.
15. cis-bis (Chloracétato)-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.
16. cis-bis (Pyruvato)-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.
- 20 17. cis-2-Ethylmalonato-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.
18. cis-Dichloro-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.
- 25 19. cis-Dichloro-trans-dihydroxy-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.
20. cis-Tétrachloro-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.
21. cis-Oxalato-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.
- 30 22. cis-2-Ethylmalonato-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.
23. cis-2-Hydroxymalonato-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.

35 Les propriétés physicochimiques de ces composés sont indiquées sur le Tableau 1.

Table TABLEAU 1

No.	Aspect	Point de fusion (°C)	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	1) Rf en CCM	Formule Moléculaire	Analyse Elementaire		Spectre d'absorption IR (cm ⁻¹)
						Calculé %	Trouvé %	
1	Cristaux jaunes	280-285° (decomp.)	5	0,49	C ₄ H ₁₂ N ₂ Cl ₂ Pt	C 13,57 H 3,42 N 7,91 Cl 20,02	13,30 3,65 7,80 19,68	3290, 3225, 3125, 2980, 1590, 1580, 1474, 1460, 1400, 1380, 1344, 1304, 1268, 1218, 1190, 1140, 1122, 1010, 968, 802, 720
2	Cristaux jaune clair	279-281° (decomp.)	>20	0,56	C ₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ Cl ₂ Pt	C 12,38 H 3,64 N 7,22 Cl 18,27	12,25 3,76 7,15 18,04	3570, 3500, 3245, 2900, 2625, 2550, 2475, 2090, 1618, 1568, 1494, 1380, 1358, 1314, 1302, 1212, 1182, 1136, 1060, 1010, 980, 900, 808, 738
3	Cristaux jaune	264-265° (decomp.)	>12	0,51	C ₄ H ₁₂ N ₂ Cl ₄ Pt	C 11,30 H 2,85 N 6,59 Cl 33,36	11,45 2,98 6,57 32,48	3475, 3250, 3200, 3100, 2990, 1575, 1560, 1474, 1410, 1340, 1304, 1220, 1200, 1140, 1100, 1020, 980, 888, 820, 760, 720

1) Plaque d'adsorption Avicel SF; Révélateur BuOH, ACOH, H₂O (5:2:3)

TABLEAU 1 (Suite)

4	Cristaux blanc- jaunâtre	271° (decomp.)	3,5	0,70	$C_5H_{14}N_2Cl_2Pt$	C H N Cl	16,31 3,83 7,61 19,26	16,41 3,90 7,58 19,40	3460, 3130, 1580, 1195,	3250, 2980, 1465, 1130,	3200, 2900, 1400, 800
5	Cristaux jaunes	281° (decomp.)	>2,5	0,63	$C_6H_{16}N_2Cl_2Pt$	C H N Cl	18,86 4,22 7,33 18,55	18,71 4,02 7,15 18,63	3500, 2975, 1465, 1130,	3245, 2890, 1390, 795,	3200, 1590, 1195, 700
6	Cristaux blancs	>300°	>5	0,58	$C_8H_{16}N_2O_4Pt$	C H N	24,06 4,04 7,02	24,28 4,15 6,90	3450, 2985, 1687, 1465, 1235, 803	3230, 2900, 1665, 1380, 1140,	3160, 1708, 1575, 1255, 1000,
7	Cristaux jaune clair	221° (decomp.)	13	0,78	$C_6H_{18}N_2O_2Cl_2Pt$	C H N Cl	17,31 4,36 6,73 17,03	17,48 4,41 6,88 17,53	3500, 2980, 1580, 1300, 1045	3470, 2885, 1470, 1260,	3190, 2440, 1400, 1140,
8	Cristaux jaunes	251° (decomp.)	5	0,75	$C_6H_{16}N_2Cl_4Pt$	C H N Cl	15,90 3,56 6,18 31,30	16,12 3,60 6,37 31,15	3600, 3175, 2880, 1560, 1200,	3450, 3100, 1635, 1465, 1130,	3250, 2975, 1575, 1450, 1020,

TABLEAU 1 (Suite)

9	Cristaux blancs	230° (décomp.)	25	0,86	$C_{11}H_{22}N_2O_4Pt$	C H N	29,93 5,02 6,35	29,90 5,22 6,41	3450, 3220, 3110, 2980, 2880, 1660, 1620, 1465, 1375, 1400, 1295, 1235
10	Cristaux blancs	248° (décomp.)	16	0,62	$C_9H_{18}N_2O_5Pt$	C H N	25,18 4,23 6,53	25,15 4,44 6,69	3460, 3180, 3100, 2980, 2840, 1680, 1635, 1465, 1420, 1370, 1300, 1250, 1195, 1130, 930 760
11	Cristaux jaune clair	217° (décomp.)	>2	0,78	$C_7H_{18}N_2O_2Cl_2Pt$	C H N Cl	19,63 4,24 6,54 16,54	19,82 4,14 6,11 16,22	3550, 3530, 3220, 3190, 2950, 2875, 1575, 1560, 1460, 1450, 1275, 1180, 1080, 1015, 850, 715
12	Cristaux jaunes	254-255° (décomp.)	>15	0,80	$C_7H_{16}N_2Cl_4Pt$	C H N Cl	18,08 3,47 6,02 30,49	18,27 3,42 6,15 30,59	3460, 3280, 3160, 3075, 2980, 2860, 1575, 1545, 1460, 1450, 1210
13	Cristaux blancs	>300°	>2,5	0,67	$C_9H_{16}N_2O_4Pt$	C H N	26,28 3,92 6,81	26,03 3,82 6,75	3440, 3210, 3140, 2935, 2860, 1705, 1685, 1660, 1595, 1570, 1460, 1380, 1250, 1148, 997, 805

TABLEAU 1 (Suite)

14	Poudre blanche	225°	Facilement soluble	0,59	$C_{10}H_{17}N_2O_5Na$ Pt·3H ₂ O	C H N	23,22 4,48 5,42	22,96 3,60 5,23	3440, 3170, 3100, 2930, 2875, 1665, 1685, 1465, 1370, 1230, 1175, 1080, 950, 738
15	Cristaux blancs	170-173°	>1,5	0,90	$C_{11}H_{20}N_2O_4Cl_2$ Pt	C H N	24,10 4,05 5,62	24,38 4,11 5,32	3450, 3220, 3150, 2940, 2865, 1708, 1685, 1660, 1660, 1600, 1563, 1460, 1380, 1250, 1150, 805
16	Cristaux blancs	263° (décomp.)	>2	0,73	$C_{13}H_{22}N_2O_6Pt$	C H N	31,39 4,46 5,63	31,79 4,39 5,33	3450, 3210, 3110, 2930, 2860, 1630, 1705, 1630, 1590, 1450, 1380, 1210, 1140, 1070, 800, 700
17	Cristaux blancs	265° (décomp.)	8	0,84	$C_{12}H_{22}N_2O_4Pt$	C H N	31,79 4,89 6,18	31,85 4,82 6,32	3430, 3200, 3100, 2940, 2870, 1630, 1450, 1370, 1340, 1300, 1230, 795
18	Cristaux jaunes	279° (décomp.)	>3	0,63	$C_6H_{14}N_2Cl_2Pt$	C H N Cl	18,96 3,71 7,37 18,65	18,80 3,81 7,19 18,41	3470, 3240, 3180, 3110, 2950, 2870, 1580, 1450, 1200, 1185, 1135, 1020, 950, 795

TABLEAU 1 (Suite)

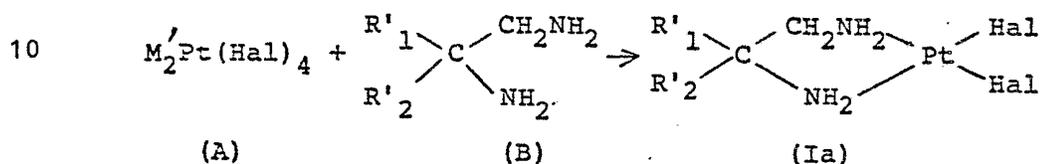
19	Cristaux jaune clair	212° (decomp.)	>10	0,75	$C_6H_{16}N_2O_2Cl_2Pt$	C H N Cl	18,86 4,22 7,33 18,55	18,97 4,38 7,01 18,35	3520, 3170, 3080, 2940, 2875, 1590, 1560, 1455, 1320, 1210, 1060, 1030
20	Cristaux jaunes	>300° Vire au jaune à environ 260°C	18	0,75	$C_6H_{14}N_2Cl_4Pt$	C H N Cl	15,98 3,13 6,21 31,44	16,18 3,21 6,09 31,15	3425, 3250, 3200, 3110, 2970, 2880, 1555, 1455, 1395, 1185, 1150, 1110
21	Cristaux blancs	>300°	>11	0,58	$C_8H_{14}N_2O_4Pt$	C H N	24,19 3,55 7,05	24,01 3,67 7,21	3400, 3215, 3130, 2960, 2880, 1695, 1672, 1450, 1393, 1300, 1250, 1210, 1160, 1030, 898, 805
22	Cristaux blancs	239° (decomp.)	>50	0,80	$C_{11}H_{20}N_2O_4Pt$	C H N	30,07 4,59 6,38	30,25 4,81 6,16	3460, 3210, 3110, 2975, 2880, 1640, 1450, 1380, 1235, 800
23	Cristaux blancs	250° (decomp.)	5	0,55	$C_9H_{16}N_2O_5Pt$	C H N	25,30 3,77 6,56	25,37 3,88 6,77	3500, 3200, 3110, 2960, 2880, 1695, 1660, 1460, 1405, 1335, 1240, 1160, 1120, 760

- 9 -

Ainsi qu'il ressort du Tableau ci-dessus, les composés de la présente invention ont une solubilité dans l'eau relativement élevée et ils conviennent donc pour des injections, etc.

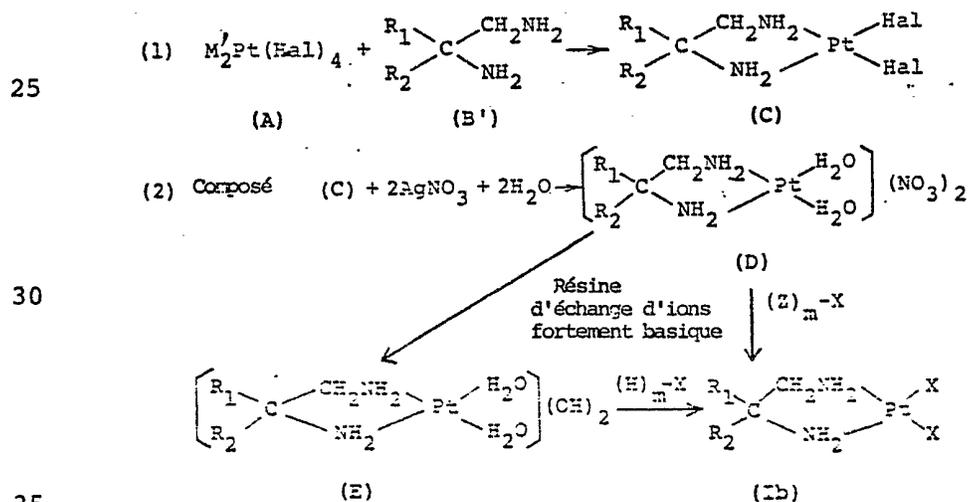
5 Les composés de la présente invention peuvent être produits par l'un quelconque des procédés (a) à (c) suivants.

Procédé (a):



15 dans lequel R'_1 et R'_2 représentent chacun un groupe alkyle inférieur de 1 à 3 atomes de carbone ou bien ils représentent ensemble un groupe alkylène de 3 à 6 atomes de carbone; M' est un métal alcalin; et Hal est un atome d'halogène, et Hal est un atome d'halogène à l'exception du chlore lorsque R'_1 et R'_2 représentent ensemble un groupe alkylène de 5 atomes de carbone.

Procédé (b) :



- 10 -

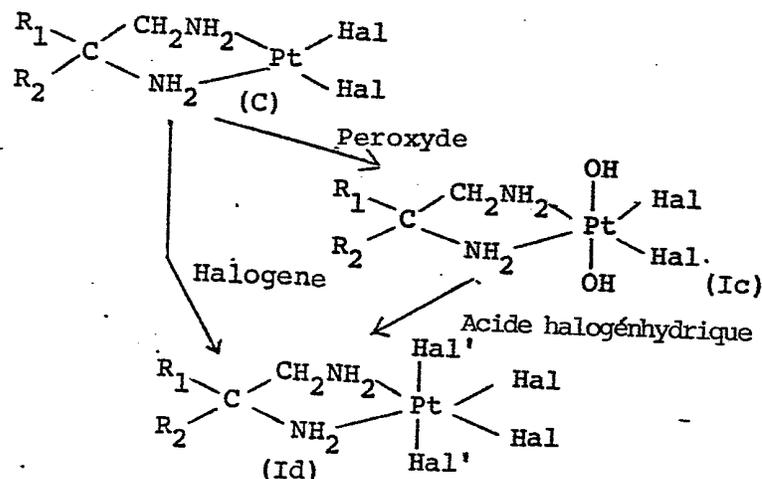
dans lequel R_1 , R_2 , M' et X sont comme défini ci-dessus, Hal est un atome d'halogène, Z est un atome ou une molécule qui peut devenir un cation monovalent ou divalent, et m est égal à 1 ou 2, lorsque X est un atome d'halogène, Z est un atome ou une molécule autre qu'un atome d'hydrogène, et lorsque R_1 et R_2 forment ensemble un groupe alkylène ayant 5 atomes de carbone, X est un groupe autre que le chlore.

Procédé (c) :

10

15

20



25

dans lequel R_1 et R_2 sont comme défini ci-dessus, et Hal et Hal' sont des atomes d'halogène identiques ou différents.

30

35

Le procédé (a) convient à l'obtention d'un composé de formule générale (Ia), c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle X est un atome d'halogène et n est égal à 0. Ceci revient à dire qu'en faisant réagir un platinate (II) halogéné de formule générale (A) avec une diamine de formule générale (B), on peut obtenir un halogénodiamine-platine de formule générale (Ia), c'est-à-dire un composé

de formule générale (I) dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun un groupe alkyle inférieur de 1 à 3 atomes de carbone, ou représentent ensemble un groupe alkyle de 3 à 6 atomes de carbone; X est un atome d'halogène, et X est un atome d'halogène à l'exception du chlore lorsque R_1 et R_2 représentent ensemble un groupe alkylène de 5 atomes de carbone; et n est égal à 0.

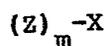
Le platine (II) halogéné comprend, par exemple, des sels de métal alcalin d'acide platinique (II) chloré, d'acide platinique (II) bromé, d'acide platinique (II) iodé et d'acide platinique (II) fluoré. Parmi eux, on préfère les halogénoplatinates (II) de potassium tels que le tétrachloroplatinate (II) de potassium, le tétraiodoplatine (II) de potassium, etc.

La diamine de formule générale (B) comprend, par exemple, celles dans lesquelles chacun de R_1 et R_2 est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, par exemple 1,2-diamino-2-méthylpropane, 1,2-diamino-2-méthylbutane, 1,2-diamino-2-éthylbutane, 1,2-diamino-2-méthylpentane, 1,2-diamino-2,3-diméthylbutane, 1,2-diamino-2-isopropyl-3-méthylbutane, etc., le 1-amino-1-aminométhylcyclopentane, etc.

La quantité de diamine à utiliser est de 0,5 à 10 équivalents, de préférence de 1 à 1,2 équivalents pour un équivalent de l'acide platinique (II) halogéné ou de son sel. La température de réaction va de 0° à 100°C, de préférence de 20° à 60°C, et une durée de réaction de 5 minutes à 2 heures est nécessaire.

Le procédé (b) peut être utilisé pour la production du composé dans lequel n est égal à 0 dans la formule générale (I). Ceci signifie qu'on peut obtenir un diamine-platine de formule générale (b),

c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle n est égal à 0, en faisant réagir le composé (A) avec le composé (B') de la même manière que dans le procédé (a) susmentionné pour obtenir le composé (C), en traitant le composé (C) résultant avec du nitrate d'argent en solution aqueuse pour obtenir une solution de complexe du type aquo de formule générale (D), en traitant facultativement la solution de complexe aquo avec une résine d'échange d'ions fortement basique pour obtenir une solution de complexe aquo de formule générale (E), puis en faisant réagir ces complexes aquo avec un composé de formule générale :



dans laquelle Z, m et X sont comme défini ci-dessus.

Lorsque la solution de complexe aquo est traitée avec une résine d'échange d'ions fortement basique (par exemple Dowex 1-8X), la solution résultante est amenée à réagir avec un acide de formule $(H)_m^{-X}$ dans laquelle m et X sont comme défini ci-dessus.

Comme platine (II) halogéné de formule générale (A), on peut citer à titre d'exemples les mêmes composés que ceux donnés en exemples à propos du procédé (a) susmentionné, des exemples préférés étant le tétrachloroplatine (II) de potassium, le tétraiodoplatinate (II) de potassium, etc.

Comme amine de formule générale (B'), on peut citer à titre d'exemples le 1-amino-1-aminométhylcyclobutane, le 1-amino-1-aminométhylcyclohexane, le 1-amino-1-aminométhylcyclopentane, etc., en plus des composés donnés en exemples dans le cas du procédé (a).

Les quantités de composés de formules générales (A) et (B) devant être utilisées et les conditions de réaction sont les mêmes que dans le procédé (a).

De plus, on peut obtenir un dérivé trans-dihalogéné de formule (Id) correspondant à la formule (I) dans laquelle Y est un atome d'halogène en traitant le composé de formule (Ic) avec un acide halogénhydrique, ou en faisant réagir le composé de formule générale (C) avec un halogène.

Les peroxydes comprennent, par exemple, le peroxyde d'hydrogène, etc. La quantité de peroxyde à utiliser est de 2 à 50 équivalents, de préférence de 5 à 10 équivalents pour un équivalent du composé (C). La température de réaction est de 0 à 100°C, de préférence de 20 à 90°C, et une durée de réaction de 30 minutes à 2 heures est nécessaire.

Comme acide halogénhydrique, on peut citer à titre d'exemples l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide fluorhydrique et l'acide iodhydrique, parmi lesquels on préfère l'acide chlorhydrique. La quantité à utiliser est de un équivalent ou plus, de préférence 1 à 10 équivalents, mieux encore de 1 à 5 équivalents pour un équivalent du composé (Ic). La température de réaction est de 0 à 100°C, de préférence de 20 à 90°C, et une durée de réaction de 10 minutes à 2 heures est nécessaire.

Comme halogène, on peut citer à titre d'exemples, le fluor, le chlore, et le brome, parmi lesquels le chlore est préféré. La quantité à utiliser est de 1 à 100 équivalents, de préférence de 10 à 50 équivalents, pour un équivalent du composé (C). La température de réaction est avantageusement de 50 à 80°C et la durée de réaction est de 1 à 2 heures.

Dans les procédés (a) à (c) susmentionnés, l'eau est généralement utilisée comme solvant, et si nécessaire ces procédés sont mis en oeuvre à l'abri de la lumière. Les cristaux bruts ou la poudre brute obtenue sont, si nécessaire, purifiés par recristallisation ou

reprécipitation dans l'acide chlorhydrique, l'eau, une solution mixte eau-éthanol, etc.

L'action antitumorale et la toxicité aiguë des composés représentatifs de la présente invention sont décrites en se référant à l'exemple expérimental.

EXEMPLE EXPERIMENTAL

(1) Test d'activité inhibitrice sur la multiplication des cellules initialement cultivées de leucémie L-1210 de la souris.

Les cellules de leucémie L-1210 de souris recueillies des cavités abdominales de souris DBA/2 sont mises à incuber dans un incubateur à 5% de CO₂ à 37°C pendant 48 heures en utilisant un milieu RPMI 1640 contenant 10% de sérum de fœtus de boeuf et 5 µm de 2-mercaptoéthanol. Le pourcentage d'inhibition (%) de la multiplication est calculé d'après le nombre de cellules dans le cas de l'addition et de la non-addition de chaque médicament, et la valeur CI₅₀ (la concentration à laquelle la multiplication est inhibée de 50%) est obtenue d'après un graphique préparé en traçant une concentration de médicament et le pourcentage d'inhibition sur un graphique de probabilité logarithmique. Les résultats obtenus sont indiqués sur le Tableau 2.

25 TABLEAU 2

Composé N°	CI ₅₀ (µg/ml)
13	0,021
18	0,02
19	0,60

30

(2) Test d'activité antitumorale sur la leucémie L-1210 de la souris.

On inocule à des souris CDF₁ femelles âgées de 6 semaines 1×10^5 cellules L-1210, et on administre chaque médicament par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 5 jours consécutifs, en commençant 24 heures après l'inoculation. On administre une solution saline physiologique à un groupe témoin. A partir des périodes moyennes de survie du groupe ayant reçu le médicament et du groupe comparatif (abrévés par T et C, respectivement), on détermine le pourcentage T/C ($T/C \times 100$).

(3) Test de toxicité aigüe.

Chaque composé de la présente invention est administré par voie intrapéritonéale 5 fois à une souris atteinte d'un cancer L-1210, et on détermine sa dose létale moyenne (DL_{50}).

Les résultats des tests (2) et (3) ci-dessus sont récapitulés sur le Tableau 3.

T A B L E A U 3

Composé No.	Effet antitumoral, représenté par le pourcentage T/C (dose, mg/kg)								DL ₅₀ mg/kg
	(0,5)	(1)	(2)	(4)	(8)	(16)	(32)	(64)	
1		133	171	206	124	51			5,5
3		127	139	162	154	60			7,5
5	135	181	291	199	82				3,0
6		130	152	226	206	211			16,8
11				162	237	275	108	67	14,0
12	137	200	259	224	95				3,5
13	146	188	296	230	218				7,2
15	135	175	200	299	130				6,0
18	179	226	344	141	92				3,0
19				138	174	323	113	80	24,0
21	124	141	161	189	166				7,6

- 17 -

Ainsi qu'il ressort du Tableau 3, les composés de la présente invention exercent une puissante action inhibitrice sur la croissance des cellules de leucémie (L-1210) de la souris et un excellent effet de prolongation de la vie sur la souris ayant reçu l'inoculation de cellules L-1210.

(4) Test de toxicité rénale.

Chaque médicament est administré par voie intrapéritonéale une fois à une souris CDF₁ âgée de 6 semaines. Quatre-vingt-seize heures après l'administration, on recueille le sang et on détermine la concentration d'azote uréique du sang (AUS).

Les résultats sont récapitulés au Tableau 4.

T A B L E A U 4

15

Composé No.	Dose (mg/kg)	Rapport en * poids	AUS (mg/dl)
Solution saline physiologique	-	1,05	22,7
cis-Platine	22,6	0,76	136,6
1	18,0	0,88	19,3
3	27,0	0,84	18,6
5	30,4	0,73	25,1
11	144,0	0,72	21,9
12	36,0	0,72	18,0
13	20,3	0,76	16,5
15	35,6	0,75	17,2
18	30,4	0,77	16,5
19	108,0	0,91	18,8
21	45,0	0,89	25,3

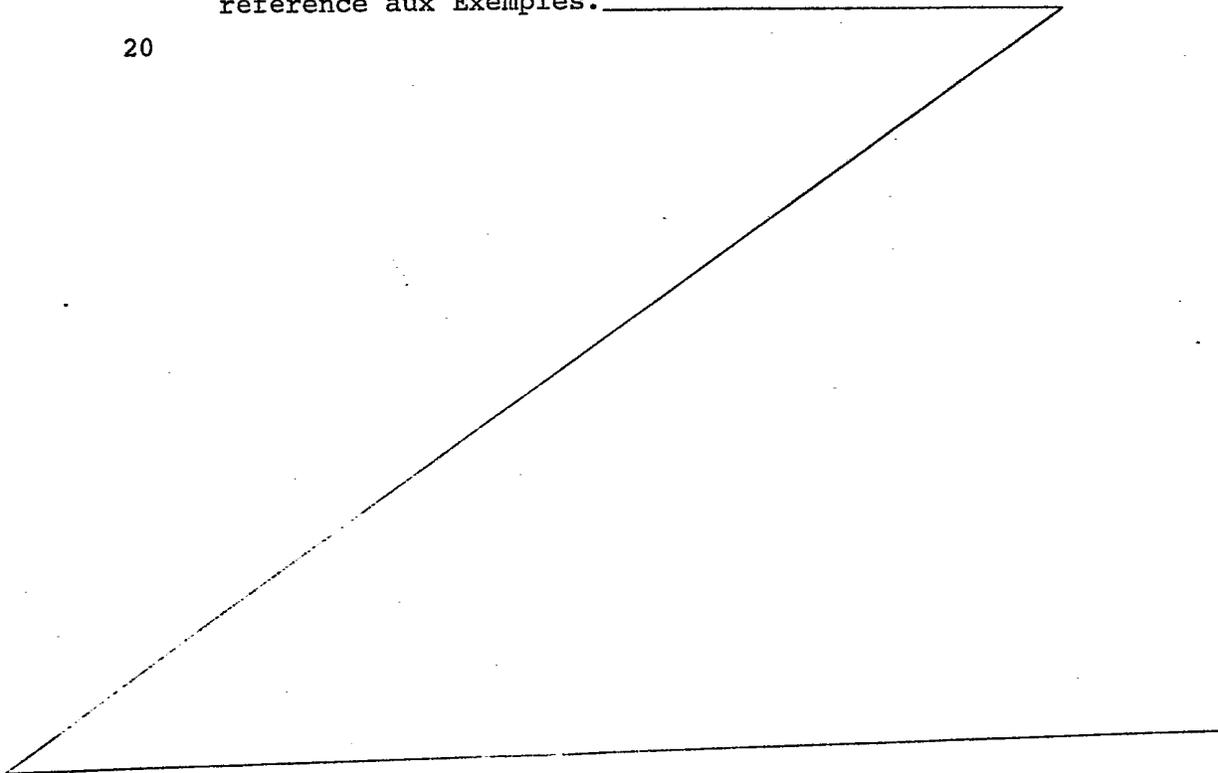
* Rapport du poids corporel le jour de l'administration du médicament au poids corporel 96 heures après l'administration.

Ainsi qu'il ressort du Tableau 4, les composés de la présente invention permettent une valeur AUS fortement réduite qui est égale au cinquième ou moins de celle provoquée par le cis-platine du commerce, et sensiblement égale ou inférieure à celle provoquée par la solution saline physiologique, et on peut voir que les composés ont une très faible toxicité rénale.

Les composés de la présente invention sont donc un agent antitumoral ayant très peu de toxicité rénale. Lorsqu'on les utilise comme agent antitumoral, les composés de la présente invention sont administrés par voie intraveineuse, généralement sous la forme d'une injection, et les doses sont d'environ 1 à 80 mg/m² (surface de corps humain) en une fois.

Le procédé de production du composé de la présente invention est décrit ci-après en référence aux Exemples.

20



Exemple 1

cis-dichloro-1,2-diamino-2-méthylpropane - platine (composé N°1).

5 Dans 3,5 ml d'eau, on dissout 207,6 mg de tétrachloroplatinate (II) de potassium et on ajoute goutte à goutte, sous agitation, une solution de 45 mg de 1,2-diamino-2-méthylpropane dissous dans 1,5 ml d'eau. On soumet le mélange résultant à réaction à la température ambiante pendant 1,5 heure, puis on le refroidit pendant 4 jours, et
10 on sépare par filtration les cristaux déposés, on les lave à l'eau et les sèche pour obtenir 126 mg de cristaux bruts de composé N°1. On recristallise les cristaux bruts dans 4,5 ml d'eau chaude pour obtenir 50,9 mg de composé N°1 sous forme pure.

Exemple 2

cis-dichloro-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine (composé N°5).

20 Dans 20 ml d'eau, on dissout 2,08 g de tétrachloroplatinate (II) de potassium, après quoi on ajoute goutte à goutte une solution de 3,42 g d'iodure de potassium dissous dans 5 ml d'eau, et on fait réagir le mélange résultant sous agitation à 40°C pendant 10 minutes pour obtenir une solution noire de tétraiodoplatinate (II) de potassium. On ajoute goutte à goutte à la solution noire une
25 solution de 638 mg de 1,2-diamino-2-éthylbutane dissous dans 15 ml d'eau, et on agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 2 heures. On recueille par filtration le précipité déposé, on le lave à l'eau puis on le sèche pour obtenir 2,77 g de poudre brun jaunâtre de cis-diiido-1,2-diamino-2-éthylbutaneplatine. On met en suspension dans 22,5 ml d'eau, 2,77 g du composé diiodo résultant et on ajoute 1,64 g de nitrate d'argent, après quoi on soumet le mélange résultant à réaction sous agitation à 65°C
30 pendant 10 minutes, puis à la température ambiante pendant 1 heure, et on filtre, puis on lave à l'eau l'iodure d'argent présent sur le filtre.

On combine le filtrat et les liqueurs de

lavage et on ajoute en agitant 0,795 g de chlorure de potassium, après quoi on laisse le mélange résultant reposer à 40°C pendant 10 minutes, puis dans un endroit froid pendant 2 heures, et on recueille par filtration les cristaux déposés, les lave à l'eau, et les sèche pour obtenir 1,36 g de cristaux bruts de composé N°5.

On recristallise les cristaux bruts dans 110 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N pour obtenir 1,10 g de composé N° 5 sous forme pure.

10 Exemple 3

cis-dichloro-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine (composé N° 18).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 2, à la différence qu'on utilise 793 mg de 1-amino-1-aminométhylcyclopentane à la place du 1,2-diamino-2-éthylbutane, pour obtenir 1,38 g de cristaux bruts de composé N°18. On recristallise les cristaux bruts dans 110 ml-d'acide chlorhydrique 0,1 N pour obtenir 930 mg de composé N°18 sous forme pure.

20 Exemple 4

cis-dichloro-trans-dihydroxy-1,2-diamino-2-méthylpropane-platine (composé N° 2).

Dans 5ml d'eau, on met en suspension 1 g de composé N°1, après quoi on ajoute goutte à goutte, tout en agitant, 3,6 ml d'une solution aqueuse à 30 % de peroxyde d'hydrogène, et on fait réagir la solution résultante à la température ambiante pendant 2 heures. On refroidit la solution réactionnelle à la glace pendant 1 heure, et on recueille par filtration le solide déposé, on le lave à l'eau et le sèche pour obtenir 605,4 mg de cristaux bruts de composé N°2. On dissout les cristaux bruts dans 24 ml d'eau chaude, et on ajoute 75 ml d'acétone, après quoi on refroidit à la glace le mélange résultant et, au bout de deux heures, on recueille par filtration le précipité et le sèche pour obtenir 542,7 mg de composé N° 2 sous forme pure.

35

Exemple 5

cis-dichloro-trans-dihydroxy-1-amino-1-aminométhyl-

cyclohexane-platine (composé N° 11).

(1) On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 2, à la différence qu'on utilise 1,41 g de 1-amino-1-amino-méthylcyclohexane à la place de 1,2-diamino-2-éthylbutane, pour obtenir 1,59 g de cristaux bruts de cis-dichloro-1-amino-1-amino-méthylcyclohexane-platine. On dissout les cristaux bruts dans 10 ml de diméthylformamide et on filtre la solution résultante. On ajoute ensuite 40 ml de méthanol au filtrat et on refroidit le mélange résultant à la glace, après quoi on recueille par filtration le précipité, on le lave au méthanol, puis le sèche pour obtenir 1,34 g du produit sous forme pure.

(2) On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 4, à la différence qu'on utilise 1 g du complexe de platine obtenu en (1) à la place du composé N° 1 de l'Exemple 4, pour obtenir 640 mg de composé N° 11 sous forme pure.

Exemple 6

cis-dichloro-trans-dihydroxy-1-amino-1-amino-méthylcyclopentane-platine (composé N° 19).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 4, à la différence qu'on utilise 1,0 g de composé N° 18 à la place du composé N° 1, pour obtenir 537 mg de composé N° 19.

Exemple 7

cis-tétrachloro-1,2-diamino-2-méthylpropane-platine (composé N° 3).

Dans 14,3 ml d'acide chlorhydrique 0,2 N, on agite 489 g de composé N° 2 à 80°C pendant 30 minutes. On concentre cette solution de réaction à un volume de 2,5ml après quoi on refroidit le concentré à la glace pendant 1 heure, et on recueille le précipité par filtration, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 437,1 mg de cristaux bruts de composé N° 3. On recristallise les cristaux bruts dans 5 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N pour obtenir 169,3 mg de composé N° 3 sous forme pure.

Exemple 8

cis-tétrachloro-1-amino-1-aminométhylcyclo-

hexane-platine (composé N°12).

Dans 0,5 ml d'eau, on met en suspension 100mg de composé N°11, après quoi on ajoute goutte à goutte 0,2 ml d'acide chlorhydrique à 36 %, et on agite la solution réactionnelle à 70-75°C pendant 15 minutes. On la refroidit ensuite à la glace et on recueille le précipité par filtration le lave à l'eau et le sèche pour obtenir 79 mg de composé N° 12 sous forme pure.

Exemple 9

cis-oxalato-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine (composé N° 13).

On agite à la température ambiante pendant 4 heures un mélange de 39,4 mg du complexe de platine obtenu par le procédé de l'Exemple 5-(1), 333 mg de nitrate d'argent et 10 ml d'eau, après quoi on filtre le mélange réactionnel et on lave le résidu à l'eau. On combine le filtrat et les liqueurs de lavage, puis on y ajoute une solution préparée en dissolvant 1,51 mg d'acide oxalique dihydraté dissous dans 2 ml d'eau et en neutralisant la solution résultante à environ pH 6 avec une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium. On agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 3 heures puis à 60-65°C pendant 1 heure. On refroidit ce mélange à la glace et on recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau et le sèche pour obtenir 295 mg de cristaux gris clair de composé N° 13. On dissout les cristaux dans 150 ml de méthanol en chauffant et on traite la solution résultante avec du carbone actif, après quoi on chasse par distillation la plus grande partie du méthanol, et on refroidit le résidu, le sépare par filtration, le lave avec du méthanol et le sèche pour obtenir 239 mg de cristaux blancs de composé N° 13.

Exemple 10

cis-oxalato-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine (composé N° 21).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 9, à la différence qu'on utilise le

composé N° 18 à la place du complexe de platine obtenu dans l'Exemple 5-(1), pour obtenir 213 mg de cristaux gris clair de composé N° 21. On dissout les cristaux dans 64 ml de méthanol tout en chauffant puis on les traite de la même manière que dans l'Exemple 9 pour obtenir 182 mg de cristaux blancs de composé N° 21.

Exemple 11

cis-oxalato-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine (composé N°6).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 9, à la différence qu'on utilise 382 mg de composé N° 5 à la place du complexe de platine obtenu dans l'Exemple 5-(1), pour obtenir 270 mg de cristaux gris de composé N° 6. On dissout les cristaux dans 81 ml de méthanol en chauffant, puis on les traite de la même manière que dans l'Exemple 9 pour obtenir 180 mg de cristaux blancs.

Exemple 12

cis-dichloro-1,2-diamino-2-méthylbutane-platine (composé N°4).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 2, à la différence qu'on utilise le 1,2-diamino-2-méthylbutane à la place du 1,2-diamino-2-éthylbutane, pour obtenir 1,44 g de cristaux bruts de composé N° 4. On recristallise les cristaux bruts dans 60 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N pour obtenir 780 mg de cristaux purs.

Exemple 13

cis-dichloro-trans-dihydroxy-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine (composé N° 7).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 4, à la différence qu'on utilise le composé N° 5 au lieu du composé N° 1, pour obtenir 512 mg de cristaux de composé N° 7.

Exemple 14

cis-tétrachloro-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine (composé N°8).

Dans 4 ml d'eau, on met en suspension

832 mg de composé N°7 obtenu par le procédé de l'Exemple 13, après quoi on ajoute 1,7 ml d'acide chlorhydrique à 35 %, et on agite le mélange résultant à 80°C pendant 30 minutes. Après refroidissement à la glace, on filtre le mélange et on lave le résidu à l'eau, puis le sèche pour obtenir 818 mg de cristaux de composé N° 8.

Exemple 15

cis-tétrachloro-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine (composé N° 20).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 13, à la différence qu'on utilise le composé N° 19 à la place du composé N° 7. On laisse la solution réactionnelle reposer pendant 3 jours pour déposer des cristaux jaunes. On recueille par filtration les cristaux formés, on les lave à l'eau, puis on lessèche pour obtenir 582 mg de cristaux de composé N° 20.

Exemple 16

Sel de sodium de cis-2-hydroxymalonato-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine (composé N° 14).

Dans 3 ml d'eau, on met en suspension 349 mg du complexe de platine obtenu dans l'Exemple 5-(1), après quoi on ajoute 333 mg de nitrate d'argent et on agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 4 heures. On filtre le mélange réactionnel et on lave le résidu à l'eau. On combine le filtrat et les liqueurs de lavage, puis on ajoute une solution préparée en dissolvant 144 mg d'acide 2-hydroxymalonique dans 1 ml d'eau et en neutralisant la solution résultante à pH 6 avec une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium. On agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 1 heure puis à 50-60°C pendant 30 minutes, puis on le refroidit à la glace, et on recueille le précipité par filtration, le lave à l'eau et le sèche pour obtenir 356 mg de cis-2-hydroxymalonato-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.

On met en suspension le composé résultant dans 15 ml d'eau, et on ajoute 0,67 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1 N pour dissoudre le composé. On filtre la

solution résultante, après quoi on concentre le filtrat et le sèche, puis on ajoute 10 ml d'acétone. On agite le mélange résultant et le filtre, puis on lave le résidu résultant avec de l'acétone pour obtenir 288 mg de composé N° 14.

5 Exemple 17

cis-bis(chloracétato)-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine (composé N° 15).

10 On agite à la température ambiante pendant 4 heures un mélange de 394 mg du complexe de platine obtenu dans l'Exemple 5-(1), 333 mg de nitrate d'argent et 6 ml d'eau, et on lave à l'eau le précipité sur le filtre. On combine le filtrat et les liqueurs de lavage, puis on y ajoute une solution préparée en dissolvant 286 mg d'acide chloracétique dans 1 ml d'eau et en neutralisant la solution résultante à pH 7 avec une solution à 30 % d'hydroxyde de sodium. On agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 3 heures puis à 60-65°C pendant 1 heure. On refroidit ensuite le mélange à la glace et on recueille par filtration le précipité formé, on le lave à l'eau et le sèche pour obtenir 357 mg de cristaux de composé N° 15. On dissout les cristaux dans 36 ml de méthanol en chauffant, après quoi on traite la solution résultante avec du carbone actif, on la concentre, la refroidit à la glace, puis la filtre, et on lave le résidu résultant avec du méthanol pour obtenir 221 mg de cristaux blancs.

25 Exemple 18

cis-bispyruvato-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine (composé N° 16).

30 On agite à la température ambiante pendant 4 heures un mélange de 394 mg du complexe de platine obtenu dans l'Exemple 5-(1), 333 mg de nitrate d'argent et 6 ml d'eau, puis on filtre, et on lave à l'eau le précipité restant sur le filtre. On combine le filtrat et les liqueurs de lavage puis on les fait passer à travers une colonne garnie d'une résine d'échange d'anions Dowex 1-8X^(R) (type OH, fabriquée par Dow Chemical Corp.). On ajoute à la solution aqueuse résultante 176 mg d'acide pyruvique

et on laisse le mélange résultant reposer pendant 16 heures environ. On concentre ensuite la solution et on dissout le résidu dans 10 ml d'éthanol, après quoi on refroidit la solution résultante à la glace, et on recueille par filtration le précipité formé, on le lave à l'éthanol, puis on le sèche pour obtenir 70 mg de cristaux jaune clair de composé N° 16.

Exemple 19

cis-2-éthylmalonato-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine (composé N° 9).

Dans 8,5 ml d'eau, on met en suspension 1,70 g de cis-diiodo-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine obtenu dans l'Exemple 2 et on ajoute 1,00 g de nitrate d'argent, après quoi on élève lentement la température à 50°C et on agite le mélange à 50-55°C pendant 30 minutes. Après avoir refroidi le mélange jusqu'à la température ambiante, on sépare par filtration l'iodure d'argent déposé. On ajoute au filtrat obtenu une solution préparée en dissolvant 436 mg d'acide 2-éthylmalonique dans 1,5 ml d'eau et en neutralisant la solution résultante à pH 6. On agite la solution résultante à 50-55°C. On traite ensuite la solution avec du carbone actif, on la concentre à un volume d'environ 5 ml, puis on la refroidit à la glace, après quoi on recueille par filtration les cristaux déposés, on les lave à l'eau, et les sèche pour obtenir 828 mg de cristaux blancs de composé N° 9.

Exemple 20

cis-2-hydroxymalonato-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine (composé N°10).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 19, à la différence qu'on utilise 380 mg d'acide hydroxymalonique à la place de l'acide 2-éthylmalonique, pour former un précipité blanc. Après refroidissement à la glace, on recueille par filtration le précipité formé, on le lave à l'eau et le sèche pour obtenir 317 mg de cristaux de composé N° 10. On concentre le filtrat à un volume de 2 ml environ pour obtenir 108 mg

de cristaux de composé N° 10 de plus. Les premiers et derniers cristaux sont dissous dans 12 ml d'eau et filtrés, et on ajoute au filtrat 36 ml de méthanol, après quoi on refroidit à la glace le mélange résultant et on recueille
5 par filtration les cristaux déposés, les lave au méthanol et les sèche pour obtenir 283 mg de composé N° 10 sous forme pure.

Exemple 21

10 cis-2-éthylmalonato-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine (composé N° 22).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 19, à la différence qu'on utilise 1,69 g de cis-diiodo-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine à la place du cis-diiodo-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.
15 On traite le mélange réactionnel avec du carbone actif, puis on le concentre à un volume d'environ 10 ml et on ajoute 60 ml d'acétone, après quoi on refroidit le mélange résultant et on recueille par filtration les cristaux déposés et les lave à l'acétone pour obtenir 591 mg de cristaux
20 blancs de composé N° 22.

Exemple 22

cis-2-hydroxymalonato-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine (composé N° 23).

On conduit la réaction de la même manière
25 que dans l'Exemple 20 à la différence qu'on utilise 1,69 g de cis-diiodo-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine à la place du cis-diiodo-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine. On recueille par filtration le précipité formé après refroidissement à la glace, on le lave à l'eau, et le
30 sèche pour obtenir 743 mg de cristaux brun clair. On dissout les cristaux dans 75 ml d'eau en chauffant, après quoi on traite la solution résultante avec du carbone actif, on la concentre à un volume d'environ 15 ml, puis on la refroidit et on recueille par filtration les cristaux déposés, les
35 lave à l'eau et les sèche pour obtenir 592 mg de cristaux blancs de composé N° 22.

Exemple 23

cis-2-éthylmalonato-1-amino-1-aminométhyl-

cyclohexane-platine (composé N° 17).

On conduit la réaction de la même manière que dans l'Exemple 19, à la différence qu'on utilise 1,73 g de cis-diiodo-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine à la place du cis-diiodo-1,2-diamino-2-éthylbutane, pour former un précipité blanc. Après refroidissement, on recueille les cristaux par filtration, les lave à l'eau et les sèche pour obtenir 645 mg de cristaux de composé N° 17. On dissout les cristaux ainsi obtenus dans 52 ml d'eau en chauffant et on traite la solution résultante avec du carbone actif, on les concentre à un volume d'environ 15 ml, puis on les refroidit et on recueille par filtration les cristaux déposés les lave à l'eau et les sèche pour obtenir 355 mg de cristaux blancs de composé N° 17.

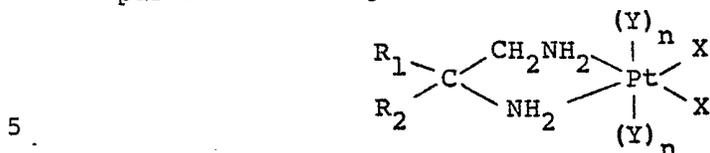
Exemple 24

cis-tétrachloro-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine (composé N° 12).

Dans 5 ml d'eau, on met en suspension 400 mg de cis-dichloro-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine (II), et on y fait barboter du chlore gazeux à 70°C pendant environ 1 heure. Ensuite, on refroidit le mélange réactionnel et on recueille par filtration les cristaux déposés, les lave à l'eau et les sèche pour obtenir 250 mg de cristaux jaunes de composé N° 12.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Complexe de platine-diamine représenté par la formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun un groupe alkyle inférieur de 1 à 3 atomes de carbone ou ils représentent ensemble un groupe alkylène de 3 à 6 atome de carbone ;

10 - les deux symboles X représentent chacun un atome d'halogène, un groupe -O-C-C-CH_3 ou $\text{-OCCH}_2\text{Cl}$

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{O-C-C-CH}_3 \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{ ou } \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{-OCCH}_2\text{Cl} \\ | \\ \text{O} \end{array}$$

ou ils représentent ensemble un groupe :



dans laquelle R_3 est un groupe alkyle inférieur ou un groupe représenté par -OM (où M est un atome qui peut devenir un cation monovalent) ;

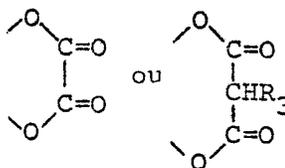
20 - Y représente -OH ou un atome halogène ; et
- n est égal à 0 ou 1, et n est égal à 1 lorsque R_1 et R_2 représentent ensemble un groupe alkylène ayant 5 atomes de carbone et X est le chlore.

25 2. Complexe de platine-diamine selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent chacun un groupe méthyle ou un groupe éthyle ou ils représentent ensemble un groupe alkylène de 4 ou 5 atomes de carbone,

30 - et les deux symboles X représentent chacun un atome de chlore, un groupe -O-C-C-CH_3 ou $\text{-CCCH}_2\text{Cl}$

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{O-C-C-CH}_3 \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{ ou } \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{-CCCH}_2\text{Cl} \\ | \\ \text{O} \end{array}$$

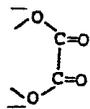
ou représentent ensemble un groupe de formule



dans laquelle R_3 est un groupe méthyle, un groupe éthyle, -OH ou -ONa.

3. Complexe de platine-diamine selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 et R_2 sont identiques et représentent un groupe méthyle ou un groupe éthyle, respectivement, ou représentent ensemble un groupe alkylène de 4 ou 5 atomes de carbone ; les deux symboles X représentent chacun un atome de chlore ou un groupe $-\text{OCCH}_2\text{Cl}$ ou

représentent ensemble un groupe



et Y est -OH ou un atome de chlore, et n est égal à 0 ou 1.

4. Le cis-Dichloro-1,2-diamino-2-méthylpropane-platine.

5. Le cis-Tétrachloro-1,2-diamino-2-méthylpropane-platine.

6. Le cis-Dichloro-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.

7. Le cis-Oxalato-1,2-diamino-2-éthylbutane-platine.

8. Le cis-Dichloro-trans-dihydroxy-1-amino-1-amino-méthylcyclohexane-platine.

9. Le cis-Tétrachloro-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.

10. Le cis-Oxalato-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.

11. Le cis-Bis(chloracétato)-1-amino-1-aminométhylcyclohexane-platine.

12. Le cis-Dichloro-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.

13. Le cis-Dichloro-trans-dihydroxy-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.

14. Le cis-Oxalato-1-amino-1-aminométhylcyclopentane-platine.

15. Composition thérapeutique comprenant à titre de principe actif un complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.