

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 563 524

21 N° d'enregistrement national :

84 06514

51 Int Cl⁴ : C 07 F 15/00; A 61 K 31/28.

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 25 avril 1984.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 44 du 31 octobre 1984.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

71 Demandeur(s) : *INSTITUT OBSCHEI I NEORGANICHES-
KOI KHIMII IMENI N.S. KURNAKOVA AKADEMII NAUK
SSSR et VSESOJUZNY ONKOLOGICHESKY NAUCHNY
TSENTR AKADEMII MEDITSINSKIKH NAUK SSSR. — SU.*

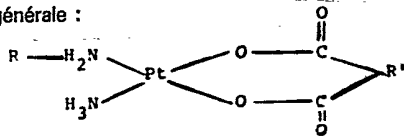
72 Inventeur(s) : P. A. Cheltsov-Bebutov, A. N. Kravchenko,
R. N. Schelokov, A. L. Konovalova, M. A. Presnov et V. B.
Ivanov.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Cabinet Z. Weinstein.

54 Complexes mixtes carboxylatoplatine (II) et procédé de préparation desdits complexes.

57 L'invention concerne les complexes chimiques.
Les complexes mixtes faisant l'objet de l'invention sont des
produits nouveaux caractérisés en ce qu'ils répondent à la
formule générale :



R étant le tétrahydrofurfuryle ou un cyclo-C_nR'[']_{2n-1}, R'['] re-
présentant H, un alcoyle, un groupe hydroxyle, n étant égal à
un nombre entier de 3 à 6, R' étant —CH₂—, —CH₂—CH₂—,
—CH(OH)—, —CH(OH)—CH₂—, —CH(OH)—CH(OH)—.

Les complexes en question manifestent notamment des
effets anticancéreux.

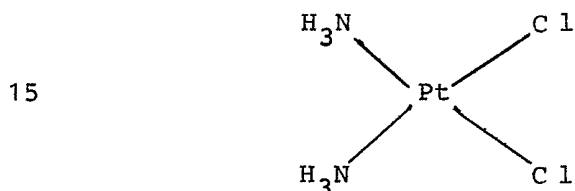
FR 2 563 524 - A1

D

La présente invention concerne les complexes du platine et a notamment pour objets des complexes mixtes carboxylatoplatine (II) et un procédé de préparation desdits complexes.

5 Les complexes mixtes carboxylatoplatine (II) sont des composés actifs au point de vue biologique et manifestent des effets anticancéreux.

On connaît déjà un complexe du platine, le cis-dichlorodiammine platine (II) (DDP) (Nature, Vol. 10 222, 1969 / Macmillan (Journals) Ltd, London/ B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko, V.H. Mansour : "Platinum Compounds; A New Class of Antitumor Agents", p. 385). Ce composé du platine répond à la formule suivante :



et fait preuve d'une forte activité anticancéreuse.

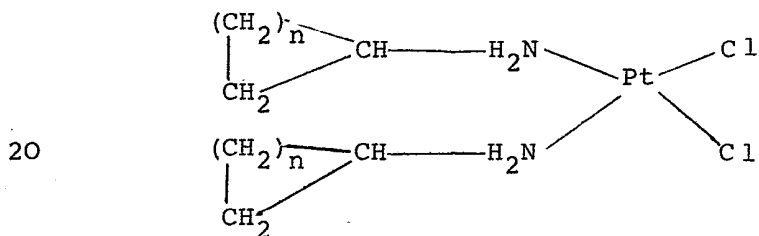
Ce composé manifeste un spectre d'action extraordinairement étendu sur des tumeurs diverses, il agit 20 sur les tumeurs à évolution rapide ou sur les tumeurs à évolution lente. Il est actif non seulement à l'égard des tumeurs précoces (de petites dimensions), mais également par rapport aux tumeurs bien constituées et même fortement évoluées et disséminées. Il est exempt 25 de toute spécificité générique.

Toutefois, comme tous les composés anticancéreux, outre ses effets sur les tumeurs, le DDP est caractérisé par un effet toxique sur l'organisme, ce qui limite les doses de ce remède et force souvent à interrompre le 30 traitement du fait de ses effets toxiques sur les reins. La caractéristique DL₅₀ de ce complexe du platine (dose létale pour 50% des animaux testés) est égale, pour le Rat et la Souris, à environ 13 mg/kg (Vestnik

Akademii meditsinskikh naouk SSSR - Bulletin de
l'Académie de médecine de l'URSS), N° 2, 1979, Ed,
Médecine, Moscou): M.A. Presnov, A.D. Konovalova,
V.P. Koralchuk, "Les composés complexes du platine
5 dans la chimiothérapie des tumeurs malignes", p.72).

En outre, la solubilité insuffisante du DDP
dans l'eau (0,25% en poids à 25°C) complique les
applications de ce produit en clinique et entrave
le traitement local de la tumeur par une solution
10 à forte teneur en produit.

On connaît d'autre part des complexes dichlorés
du platine (II) avec deux molécules d'amines alicy-
cliques primaires, en commençant par la cyclopropyla-
mine et en terminant par la cyclooctylamine, qui,
15 eux-aussi, manifestent des propriétés anticancéreuses
et qui répondent à la formule :



n étant un nombre de 1 à 6

(Chem-Biol. Interaction, Vol. 5, 1972 (Elsevier, the
Netherlands): T.A. Connors, M. Jones, W.C.J. Ross,
25 P.D. Braddock, A.R. Khokhar, M.L. Tobe "New platinum
complexes with antitumour activity", pp. 412-422.
Chem-Biol. Interaction, Vol. 11, 1975 (Elsevier, the
Netherlands): P.D. Braddock, T.A. Connors, M. Jones,
A.R. Khokhar, D.H. Melzack, M.L. Tobe, "Structure and
30 activity relationship of platinum complexes with anti-
-tumour activity", p.153).

Dans le plasmocytome greffable de la Souris
ADJ/PC6A, ces complexes manifestent une forte activité

anticancéreuse, étant entendu que l'on observe la plus haute sélectivité d'action pour les complexes avec la cyclopentylamine et la cyclohexylamine (les indices thérapeutiques (TI) égaux au rapport de DL₅₀ à la dose d'inhibition (ID) qui inhibe la croissance de la tumeur à 90%, TI = DL₅₀/ID₉₀ étant égaux respectivement à 200 et à un nombre supérieur à 267). Les indices thérapeutiques exceptionnellement élevés ont justifié les essais cliniques de cis $\left[\text{PtCl}_2(\text{cyclo-C}_5\text{H}_9\text{NH}_2)_2 \right]$ (Cancer Treatment Reports, Vol. 63, N° 9-10, September/Octobre 1979 (National Cancer Institute, Bethesda): J.M. Hill, E.Loeb, A.Purdue, A.Khan, J.J.King, C.Aleman, N.O. Hill "Platinum Analogs of Clinical Interest", pp. 1510, 1512).

Toutefois, ce corps est presque insoluble dans l'eau, ce qui explique pourquoi on était obligé de l'introduire sous la forme de fines suspensions dans l'huile de sésame ou sous la forme de colloïdes aqueux stabilisés par de la polyvinylpyrrolidone. Lorsqu'on introduisait ce composé sous ces formes, on a trouvé qu'il demeurait essentiellement à l'endroit de son injection et qu'on n'observait aucune réaction thérapeutique ni d'effet parasite, à l'exception d'une irritation locale lorsqu'on utilisait une suspension dans l'huile, aussi les essais ultérieurs ont-ils été abandonnés.

On connaît un complexe mixte de chlorures du platine (II) contenant de l'ammoniac et de la cyclopentylamine répondant à la formule suivante : cis $\left[\text{PtCl}_2\text{NH}_3(\text{cyclo-C}_5\text{H}_9\text{NH}_2) \right]$ (Brevet de Grande-Bretagne N° 2 060 615, Classes internationales CO7 F 15/00, A 61K 31/55, publié en 1981).

Lors des tests de ce composé dans le plasmocytome de la Souris ADJ/PC6A, on a trouvé qu'il était un peu plus toxique que le DDP (DL₅₀ respectivement de 11,0 et de

13,0 mg/kg), mais qu'il inhibait la croissance d'une tumeur à 90% à une dose 3 fois plus faible que celle du DDP et presque cinq fois plus faible que celle du

5 cis-[PtCl₂(cyclo-C₅H₉NH₂)₂] (ID₉₀ égale à 0,5, 1,6, et 2,4 mg/kg respectivement).

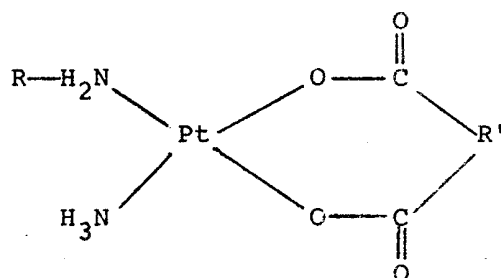
Toutefois, dans la publication suivante (Cancer Treatment Reports, Vol. 63, N° 9-10, September/October, 1979 (National Cancer Institute, Bethesda): T.A. Connors,
10 M.J. Cleare, K.R. Harrap, "Structure-Activity Relationships of the Antitumor Platinum Coordination Complexes", p. 1501), on tire la conclusion que ledit complexe mixte n'offre pas d'avantages sur les composés génériques ayant des coordinats identiques.

15 Par sa solubilité dans la solution de NaCl à 0,9% (environ 1 mg/ml), le complexe mixte du platine ne diffère pas du DDP (J.E. Schwig, W.V. Bradner, J.B. Huftalen, G.J. Doyle, J.A. Gylys, "Toxic Side Effects of Platinum Analogs" in: A.W. Prestayko, S.T. Crooke (Eds)
20 "Cis-platin Current Status and New Developments", 1980, Academic Press (New York), pp. 228, 230).

Pour la synthèse dudit complexe mixte du platine, on a mis en oeuvre la méthode connue de la synthèse des composés analogues, fondée sur l'interaction du complexe
25 K [PtCl₃(NH₃)] avec la cyclopentylamine. Le rendement en produit purifié s'est chiffré par 4,8% (brevet de Grande-Bretagne cité dans ce qui précède).

Le but de la présente invention consistait à créer des complexes mixtes nouveaux carboxylatoplatine (II)
30 offrant une activité anticancéreuse et bien solubles dans l'eau. L'invention visait également à développer leur procédé de préparation.

Le but visé a été atteint par la création des complexes mixtes nouveaux carboxylatoplatine (II) qui,
35 suivant l'invention, répondent à la formule générale suivante :



5

R étant le tétrahydrofurfuryle ou le cyclo- $C_nR''_{2n-1}$,
 R'' désignant H, un alcoyle, un groupe hydroxyle,
n étant un nombre entier de 3 à 6, tandis que
 R' désigne $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$,
 $-CH(OH)-CH(OH)-$.

10

Les composés revendiqués présentent une forte
activité anticancéreuse par rapport à une série de
souches transplantables de tumeurs et de leucoses
chez la Souris, ce qui se traduit par l'inhibition
de la croissance des tumeurs et par un accroissement
sensible de la durée de vie des animaux atteints de
leucoses. Un avantage des composés revendiqués tient
à leur haute solubilité dans l'eau, à leur activité
anticancéreuse plus élevée et à leur plus faible
toxicité en comparaison du cis-dichlorodiammineplatine.

15

20

L'invention sera mieux comprise et d'autres
buts, détails et avantages de celle-ci apparaîtront
mieux à la lecture de la description qui va suivre
d'un mode non limitatif de réalisation de l'invention.

25

Le procédé de préparation des complexes mixtes
carboxylatoplatine (II) conformes à l'invention
comprend les stades suivants:

30

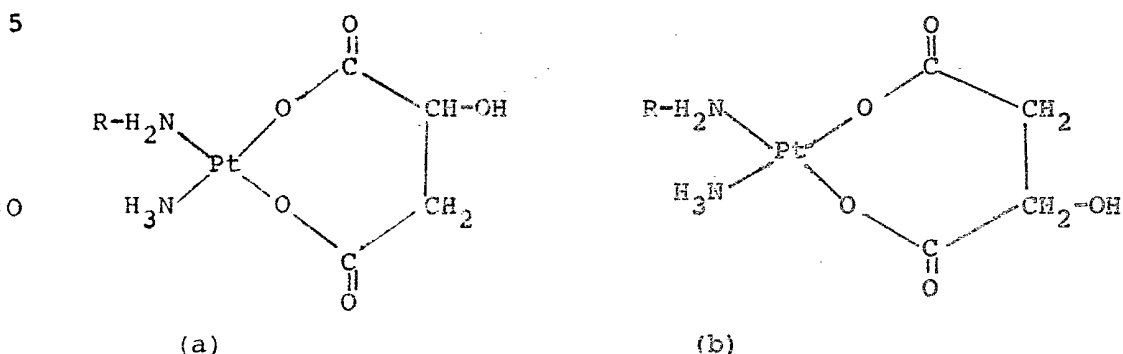
1) réaction du trichloroamminoplatinate (II) de
potassium répondant à la formule $K [PtCl_3NH_3]$ sur
l'iodure de potassium dans un milieu aqueux, dans un
rapport en moles de 1/4-6;

2) action sur le milieu réactionnel obtenu d'une
amine, la tétrahydrofurfurylamine ou une amine répondant
à la formule cyclo- $C_nR''_{2n-1}NH_2$, n étant un nombre

entier de 3 à 6, R'' étant H, un alcoyle, un groupe hydroxyle, avec obtention d'un mélange de complexes de platine cis- $[\text{PtIClNH}_3\text{A}]$ et cis- $[\text{PtI}_2\text{NH}_3\text{A}]$, A désignant l'amine précitée;

- 5 3) interaction du mélange de complexes du platine obtenu avec le sel d'argent d'un acide dicarboxylique de formule $\text{Ag}_2(\text{OOC-R'-COO})$, où R' est $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$ dans un milieu aqueux.
- 10 On peut effectuer la réaction d'interaction des composants au stade (1,2) à la température ambiante, alors que la réaction d'interaction desdits composants au stade (3) se déroule mieux lorsqu'on chauffe modérément à 45°C.
- 15 Il est préférable d'effectuer la réaction entre les composants au stade (3) pour un rapport en moles égal au rapport stoechiométrique ou voisin de celui-ci. Dans ce cas, on obtient un produit de réaction plus pur.
- Le procédé revendiqué peut être réalisé facilement
20 dans les conditions industrielles, car il est simple au point de vue technologique et n'exige pas de grandes dépenses d'énergie.
- La formule indiquée dans ce qui précède montre que les composés revendiqués contiennent à titre de coordina
25 neutres l'ammoniac et la tétrahydrofurfurylamine ou une amine alicyclique, en commençant par la cyclopropylamine (n=3) et en terminant par la cyclohexylamine (n=6), liés au platine par l'intermédiaire d'un atome d'azote et occupant deux positions en cis. A titre de coordina
30 bidentate acide, les composés peuvent contenir un anion d'acide malonique $^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ ou d'acide succinique $^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ ou des anions de leurs dérivés hydroxylés: anion d'acide hydroxymalonique (tartronique) $^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COO}^-$, d'acide malique $^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{COO}^-$ ou tartrique
35 $^-\text{OOC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{COO}^-$. Les composés contenant un radical

d'acide malique peuvent exister sous la forme de deux isomères géométriques qui se distinguent par la position du groupe hydroxyle par rapport aux deux amines différentes (structures a et b),



R ayant la même signification que dans la formule générale.

15 Il se forme, dans les synthèses, des quantités approximativement égales de ces isomères. Pour la synthèse des complexes avec les anions des acides contenant des centres chiraux (acide malique et acide tartrique), il est possible d'utiliser aussi bien les formes naturelles actives desdits acides (S (-)-malique et R,R (+)-tartrique) que les acides racémiques, ainsi que la méso-forme de l'acide tartrique.

20

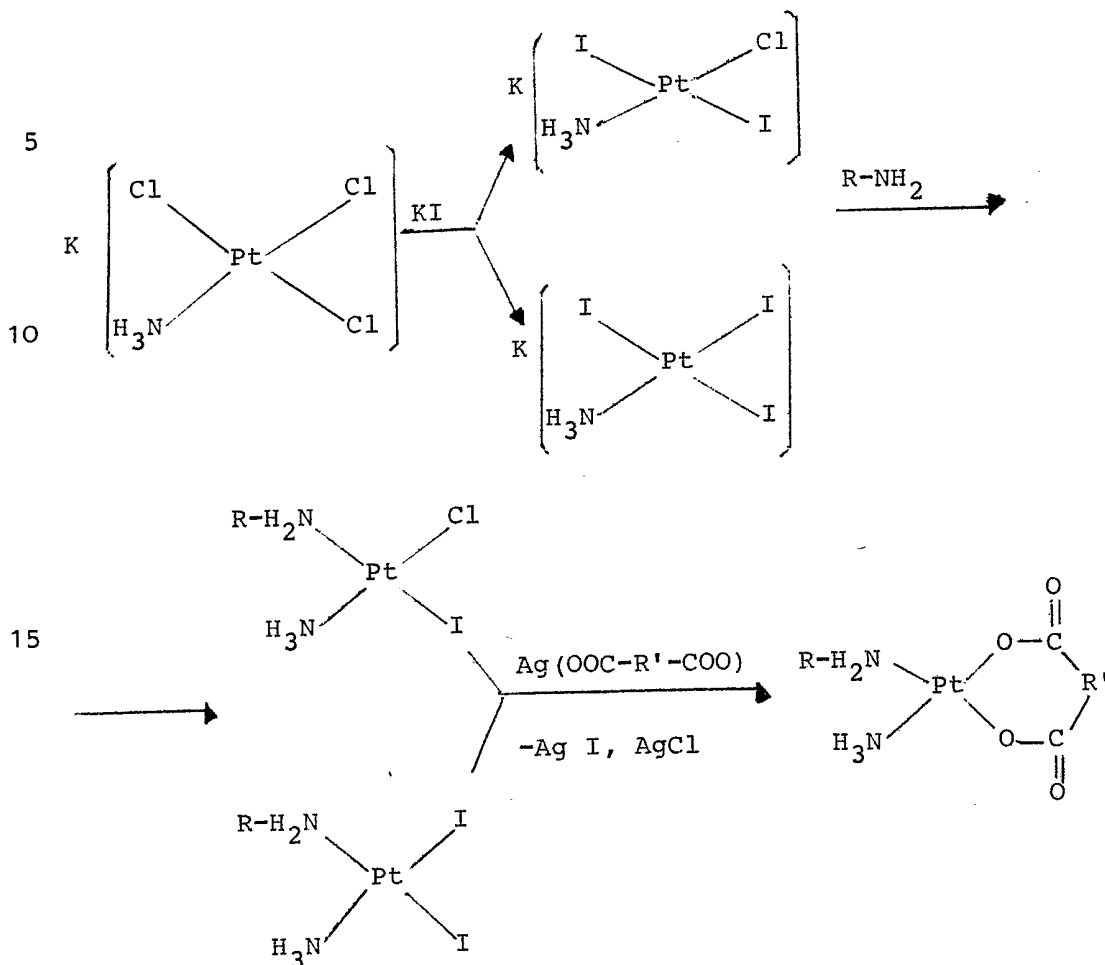
25 La disposition des coordinats neutres dans tous les complexes en cis- l'un par rapport à l'autre découle de leur méthode de synthèse, et elle est confirmée par la coordination bidentate des radicaux des acides dicarboxyliques qui forment des cycles hexagonaux ou heptagonaux. Les cycles chélatés de ces dimensions ne peuvent fermer que les positions en cis dans le complexe. La coordination bidentate des radicaux d'acides dicarboxyliques dans les composés est confirmée par la présence, dans leurs spectres infra-rouges, de bandes répondant aux vibrations de groupes déprotonisés coordonnés -COO^- (dans la zone de 1600 cm^{-1}).

30

Les composés revendiqués sont des poudres finement cristallisées de couleur blanche ou gris-blanc, qui se dissolvent très facilement dans l'eau, dans le sérum physiologique de NaCl, dans les solutions aqueuses de glucose (solubilité des complexes supérieure ou égale à 200 mg par millilitre). Une solubilité aussi élevée dans l'eau est inhabituelle pour les complexes non-électrolytes du platine (II) ne contenant pas de groupes acides facilement substituables par l'eau ou bien de fragments latéraux ionisables en solutions, et elle constitue une propriété précieuse du groupe des composés revendiqués. Ces composés sont stables pendant des périodes prolongées en cas de stockage à l'abri de la lumière à des températures de + 5 à 0°C (dans une armoire frigorifique).

A titre d'exemples de composés conformes à la présente invention on peut citer les suivants: malonatoammine (cyclopropylamine) platine (II), malonatoammine (cyclobutylamine) platine (II), (hydroxymalonato)ammine (cyclobutylamine) platine (II), malonatoammine (cyclopentylamine) platine (II), hydroxymalonato)ammine (cyclopentylamine) platine (II), S(-)-malatoammine (cyclopentylamine) platine (II), RS-malatoammine (cyclopentylamine) platine (II), R,R (+)-tartratoammine (cyclopentylamine) platine (II), racém. tartratoammine (cyclopentylamine) platine (II), méso-tartratoammine (cyclopentylamine) platine (II), succinatoammine (cyclopentylamine) platine (II), malonatoammine (cyclohexylamine) platine (II), (hydroxymalonato) ammine (cyclohexylamine) platine (II), S(-)-malatoammine (cyclohexylamine) platine (II), succinatoammine (cyclohexylamine) platine (II), S(-)-malatoammine (méthyl-2 cyclohexylamine) platine (II), S(-)-malatoammine (méthyl-3 cyclohexylamine) platine (II), S(-)-malatoammine (méthyl-4 cyclohexylamine) platine (II), S(-)-malatoammine (hydroxy-4 cyclohexylamine) platine (II), malonatoammine (tétrahydrofurfurylamine) platine (II), S(-)-malatoammine (tétrahydrofurfurylamine) platine (II).

La synthèse des composés suivant le procédé revendiqué peut être représentée par le schéma suivant :



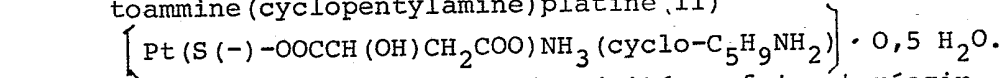
20 dans lequel : R est le tétrahydrofurfuryle ou cyclo-C_nR'^{''}_{2n-1}
 où R'' est H, un alcoyle, un groupe hydroxyle,
 n est un nombre entier de 3 à 6
 R' est -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OH)-CH₂-,
 -CH(OH)-CH(OH)-.

25 Au cours du premier stade de la synthèse, on fait réagir dans un milieu aqueux le trichloroammineplatinate (II) de potassium K [PtCl₃NH₃] sur l'iodure de potassium pris dans des proportions en moles de 1/(4-6).

Ensuite on fait agir sur le mélange réactionnel obtenu l'amine indiquée, ce qui a pour effet de dégager un mélange jaune-brun de diiodo- et de iodochlorocomplexes cis- $\left[\text{PtI}_2\text{NH}_3(\text{R-NH}_2) \right]$ et cis- $\left[\text{PtClINH}_3(\text{R-NH}_2) \right]$ avec un rendement de 75 à 90%. Pour un rapport en moles $\text{K} \left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right] : \text{KI}$ supérieur ou inférieur à la valeur indiquée, le mélange intermédiaire de diiodo- et de iodochlorocomplexes obtenu au stade (2) est sensiblement pollué par des produits intermédiaires. Ensuite on fait réagir le mélange obtenu de complexes sur le sel d'argent précité. La réaction terminée, on sépare le mélange de AgCl et de AgI par filtration, on concentre le filtrat par évaporation partielle sous vide et on précipite le composé visé dans l'alcool, l'acétone ou dans un autre solvant organique convenable. Le procédé revendiqué permet d'obtenir les composés revendiqués dans un état suffisamment pur et avec un bon rendement (jusqu'à 70%, calculé par rapport au $\text{K} \left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$ initial).

Tous les réactifs utilisés dans le procédé sont des substances connues et sont facilement accessibles.

Parmi les composés revendiqués manifestant l'activité anticancéreuse la plus forte est le complexe S(-)-malatoamine (cyclopentylamine) platine (II)



On obtient le composé précité en faisant réagir dans un milieu aqueux $\text{K} \left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$ sur KI pour un rapport en moles de 1/4,5.

Ensuite on fait agir sur le mélange réactionnel la cyclopentylamine, à la suite de quoi on obtient un mélange de complexes du platine cis- $\left[\text{PtI}_2\text{NH}_3(\text{cyclo-C}_5\text{H}_9\text{NH}_2) \right]$ et cis- $\left[\text{PtIClNH}_3(\text{cyclo-C}_5\text{H}_9\text{NH}_2) \right]$.

Ensuite on fait réagir dans un milieu aqueux le mélange obtenu de complexes du platine avec le S(-)-malate d'argent pour un rapport en moles de 1/1. Après séparation des halogénures d'argent qui se sont déposés et concentration du filtrat sous vide, on isole le produit final par précipitation dans l'acétone.

Lorsqu'on l'utilise en doses optimales, le S(-)-malatoammine (cyclopentylamine) platine (II) assure une guérison jusqu'à 100% des animaux atteints de plasmocytose MOPC-406 et jusqu'à 66% d'animaux atteints d'hépatome 22a; ce remède assure l'accroissement le plus important de la durée de vie des animaux atteints de leucémie L-1210 et d'hémocytoblastose La (195 et 113% respectivement).

Plusieurs exemples concrets mais non limitatifs d'obtention des complexes faisant l'objet de l'invention, ainsi que de leurs propriétés et de leur utilité, sont décrits ci-après.

EXEMPLE 1.

Préparation de malonatoammine (cyclopropylamine) platine (II) $\left[\text{Pt}(\text{OOCCH}_2\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo-C}_3\text{H}_5\text{NH}_2) \right]$

On ajoute à une solution de 9,00 g de $\text{K} \left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$ (25,2 moles) dans 60 ml d'eau 20,9 g de KI (126 mmoles; rapport en moles 1/5). On abandonne la solution à l'abri de la lumière pendant 30 minutes et on y ajoute sous agitation 1,72 g de cyclopropylamine dans 3 ml d'eau (30,1 mmoles; excès 25%). On sépare par filtration le précipité jaune qui s'est formé, on le lave à l'acide chlorhydrique dilué et ensuite à l'eau. On sèche la substance à l'abri de la lumière dans un dessiccateur sous vide en présence de P_2O_5 . On obtient en définitive un mélange de complexes cis- $\left[\text{PtIClNH}_3(\text{cyclo-C}_3\text{H}_5\text{NH}_2) \right]$ et cis- $\left[\text{PtI}_2\text{NH}_3(\text{cyclo-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2) \right]$ avec un rendement de 9,56 g. Leur teneur en platine est de 41,3%; le rendement en platine est de 80%.

On ajoute à une suspension de 4,50 g de mélange de complexes du platine obtenu (9,53 mmoles) dans environ 100 ml d'eau 3,03 g de malonate d'argent (9,93 mmoles). On brasse le mélange à l'abri de la lumière à la température ambiante pendant 4 heures jusqu'à coagulation complète des halogénures d'argent. On sépare par filtration le précipité composé de AgCl et de AgI, on mélange

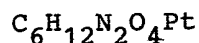
le filtrat à du charbon actif et, après séparation du charbon par filtration, on réduit le volume du filtrat par évaporation sous vide jusqu'à un faible volume. On isole le composé par précipitation dans une solution

5 acqueuse par l'alcool éthylique. Pour isoler le composé, il est possible d'utiliser également l'acétone ou un mélange d'alcool éthylique et d'acétone avec de l'éther débarrassé des peroxydes. Le composé isolé est une substance blanche; on le lave à l'alcool éthylique, on

10 le sèche dans un dessiccateur sous vide à la température de 60°C en présence de P₂O₅. Le rendement en produit est de 2,56 g (76% du rendement théorique), calculé par rapport au mélange de complexes dihalogénés; il est de

60% calculé par rapport à K [PtCl₃NH₃].

15 Trouvé, %: Pt 52,3; N 7,5; C 18,5; H 3,6;



Calculé, %: Pt 52,4; N 7,5; C 19,35; H 3,25.

EXEMPLE 2.

Préparation de malonatoammine(cyclobutylamine)plati-

20 tine(II). $\left[Pt(OOCCH_2COO)NH_3(cyclo-C_4H_7NH_2) \right]$

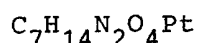
On ajoute à une solution de 3,52 g de K $\left[PtCl_3NH_3 \right]$ (9,84 mmoles) dans 25 ml d'eau 8,98 g de KI (54,1 mmoles; rapport en moles 1/5,5). On abandonne la solution à

25 l'abri de la lumière pendant 25 minutes, on y ajoute sous brassage 0,77 g de cyclobutylamine dans 3 ml d'eau (10,8 mmoles; excès 10%). On sépare par filtration le précipité jaune-brunâtre qui s'est formé, on le lave à l'acide chlorhydrique dilué et ensuite à l'eau. On

30 sèche ce composé à l'abri de la lumière dans un dessiccateur sous vide en présence de P₂O₅. On obtient en définitive un mélange de complexes cis- $\left[PtIClNH_3(cyclo-C_4H_9NH_2) \right]$ et cis- $\left[PtI_2NH_3(cyclo-C_4H_9NH_2) \right]$. Rendement 3,73 g d'un mélange de complexes halogénés à teneur en platine de 40,8 %; rendement en platine 79%.

On ajoute à une suspension de 3,64g de mélange de complexes obtenu (7,62 mmoles) dans 80 ml d'eau 2,42 g de malonate d'argent (7,62 mmoles). On brasse le mélange à l'abri de la lumière pendant 5 heures à la température ambiante jusqu'à coagulation complète des halogénures d'argent. On sépare par filtration le précipité composé de AgCl et de AgI, on brasse le filtrat avec du charbon actif et, après séparation du charbon par filtration, on en réduit le volume par évaporation sous vide, jusqu'à environ 10 ml. On isole le produit de la solution aqueuse par précipitation dans l'acétone et on le sépare par filtration, on le lave à l'acétone et à l'éther. On sèche la substance obtenue dans un dessiccateur sous vide en présence de P₂O₅. Rendement 2,23 g (76% rapporté au mélange pris de complexes dihalogénés; 60% calculé par rapport à K [PtCl₃NH₃]).

Trouvé, %: Pt 50,8; N 7,3; C 21,5 ; H 3,8



Calculé, % : Pt 50,6; N 7,3 ; C 21,8; H 3,7.

EXEMPLE 3.

Préparation de (hydroxymalonato) ammine (cyclobutylamine)platine (II) [Pt(OOCCH(OH)COO)NH₃(cyclo-C₄H₇NH₂)]

On prépare ce complexe d'une façon analogue à la synthèse du composé de l'exemple 2. On introduit dans la réaction d'échange avec un mélange de complexes dihalogénés de platine l'hydroxymalonate d'argent. On sépare le composé de sa solution aqueuse par précipitation à l'alcool ou à l'acétone ou par cristallisation directe dans une solution concentrée par refroidissement. Le rendement est de 75% calculé par rapport au mélange pris de complexes dihalogénés; 59% calculé par rapport à K [PtCl₃NH₃]).

Trouvé, %: Pt 48,8; N 6,8; C 21,1; H 3,7. C₇H₁₄N₂O₅Pt

Calculé, %: Pt 48,6; N 7,0; C 20,95; H 3,5.

EXEMPLE 4.

Préparation de S(-)malatoammine (cyclopentylamine) platine (II) $\left[\text{Pt}(\text{S}(-)\text{-OOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO})\text{NH}_3(\text{cyclo-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2) \right] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.

5 On ajoute à une solution de 8,00 g de K $\left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$ (22,4 mmoles) dans environ 50 ml d'eau 16,71 g de KI (100, 8 mmoles; rapport en moles 1/4,5).

On abandonne la solution à l'abri de la lumière pendant 20 minutes et on y ajoute sous agitation 2,29 g (26,9 mmoles; excès 20%) de cyclopentylamine dans 5 ml d'eau. On agite le mélange réactionnel pendant 5 minutes. On sépare par filtration le dépôt jaune-brunâtre formé, on le lave à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, on le sèche dans un dessiccateur sous vide en présence de P_2O_5 . On obtient en définitive un mélange de cis-
10 $\left[\text{PtIClNH}_3(\text{cyclo-C}_5\text{H}_9\text{NH}_2) \right]$ et de cis- $\left[\text{PtI}_2\text{NH}_3(\text{cyclo-C}_5\text{H}_9\text{NH}_2) \right]$.
Rendement 9,94 g d'un mélange desdits complexes avec une teneur en platine de 38,7%; rendement en calculant pour le platine 88%.

20 On ajoute à une suspension de 4,50 g de mélange obtenu de complexes dihalogénés de platine (8,93 mmoles) dans environ 100 ml d'eau 3,11 g de S(-)-malate d'argent (8,93 mmoles). On agite le mélange à l'abri de la lumière à la température ambiante pendant 5 heures jusqu'à coagulation complète des halogénures d'argent.

25 Après séparation du précipité d'halogénures d'argent par filtration on mélange le filtrat avec du charbon actif, on élimine le charbon par filtration et on réduit le volume du filtrat par évaporation sous vide jusqu'à environ 10 ml. On précipite la substance par addition d'acé-
30 tone, on filtre le dépôt (le précipité), on le lave à l'acétone et à l'éther sec ne contenant pas de peroxydes, et on le place immédiatement dans un dessiccateur sous vide en présence de P_2O_5 .

35 Ce composé est hygroscopique, l'eau combinée liée ne s'élimine pas totalement même en cas de séchage prolongé

en présence de P_2O_5 . Le rendement en substance séchée est de 2,84 g (72,7% calculé par rapport au mélange de complexes dihalogénés, 64% calculé par rapport à $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$.

5 Trouvé, %: Pt 44,6; N 6,5; C 24,9; H 4,5 $C_9H_{19}N_2O_{5,5}Pt$
Calculé, %: Pt 44,5; N 6,4; C 24,7; H 4,4.

EXEMPLE 5.

Préparation de RS-malatoammine (cyclopentylamine) platine (II) $\left[Pt (RS-OOCCH(OH)CH_2COO)NH_3 (cyclo-C_5H_9NH_2) \right] \cdot 0,5H_2O$

10 On effectue la synthèse de ce composé d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 4, avec cette différence qu'à titre de réactif on utilise le sel d'argent de l'acide malique racémique.

On effectue les opérations subséquentes comme dans l'exemple 4.

15 Le rendement en produit s'est chiffré par 49%, calculé par rapport à $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$.

Trouvé, %: Pt 44,3; N 6,2; C 25,1; H 4,7.

$C_9H_{19}N_2O_{5,5}Pt$
Calculé, %: Pt 44,5; N 6,4; C 24,7; H 4,4.

20 EXEMPLE 6.

Préparation de malonatoammine (cyclopentylamine) platine (II) $\left[Pt (OOCCH_2COO)NH_3 (cyclo-C_5H_9NH_2) \right]$

25 On prépare ce complexe d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 4. On introduit dans la réaction d'échange avec 4,00 g de mélange de complexes dihalogénés
cis- $\left[PtI_2NH_3 (cyclo-C_5H_9NH_2) \right]$ et cis- $\left[PtIClNH_3 (cyclo-C_5H_9NH_2) \right]$ (7,93 mmoles) dans 70 ml d'eau 2,52 g de malonate d'argent (7,93 mmoles).

30 On agite le mélange à l'abri de la lumière en le portant à 45°C pendant 4 heures jusqu'à coagulation complète des halogénures d'argent. On mélange le filtrat après séparation des halogénures d'argent avec du charbon actif, on sépare le charbon par filtration, on réduit

partiellement le volume du filtrat par évaporation sous vide jusqu'à la formation d'une liqueur épaisse, on élimine l'eau résiduelle par triple évaporation sous vide avec de l'alcool éthylique absolu et on précipite la substance par addition d'acétone. On lave le dépôt blanc qui s'est formé à l'acétone et à l'éther sec exempt de peroxydes. On place immédiatement la substance dans un dessiccateur sous vide et on la sèche en présence de P_2O_5 , car la substance non séchée est très hygroscopique. Le rendement en substance séchée est de 2,49 g (81% calculé par rapport au mélange pris de complexes dihalogénés; 71% par rapport à $K [PtCl_3NH_3]$).

Trouvé, %: Pt 49,0; N 7,3; C 23,9; H 4,1. $C_8H_{16}N_2O_4Pt$
Calculé, %: Pt 48,7; N 7,0; C 24,0; H 4,0.

15 EXEMPLE 7.

Préparation de (hydroxymalonato) ammine (cyclopentylamine) platine (II) $\left[Pt(OOCCH(OH)COO)NH_3(cyclo-C_5H_9NH_2) \right]$

On effectue la préparation de ce composé d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 4. On introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de complexes dihalogénés l'hydroxymalonate d'argent. Après séparation des halogénures d'argent et traitement du mélange réactionnel par du charbon actif, on isole le composé de la solution aqueuse concentrée par précipitation à l'acétone et à l'éther.

Le rendement en produit a été de 63%, calculé par rapport à $K [PtCl_3NH_3]$.

Trouvé, %: Pt 47,2; N 6,6; C 23,0; H 3,6; $C_8H_{16}N_2O_5Pt$
Calculé, %: Pt 47,0; N 6,8; C 23,1; H 3,9.

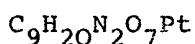
30 EXEMPLE 8.

Préparation de R,R (+)-tartratoammine (cyclopentylamine) platine (II) $\left[Pt(R,R(+)-OOCCH(OH)CH(OH)NH_3(cyclo-C_5H_9NH_2) \right] \cdot H_2O$.

On effectue la préparation de ce composé d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 4. On introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de complexes dihalogénés le R,R(+) tartrate d'argent.

Le rendement en produit est égal à 57% calculé par rapport à $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$.

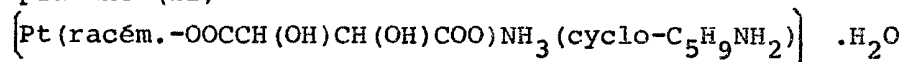
Trouvé, %: Pt 41,8; N 6,0; C 23,6; H 4,5.



Calculé, %: Pt 42,1; N 6,1; C 23,3; H 4,4

EXEMPLE 9.

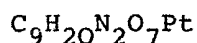
Préparation de racém.-tartratoammine (cyclopentylamine) platine (II)



On prépare ce composé d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 4. On introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de complexes dihalogénés du platine le sel d'argent de l'acide tartrique racémique.

Le rendement en produit est de 52%, calculé par rapport à $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$.

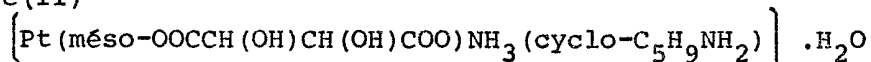
Trouvé, %: Pt 41,7; N 6,0; C 23,7; H 4,6.



Calculé, %: Pt 42,1; N 6,1; C 23,3 ; H 4,4.

EXEMPLE 10.

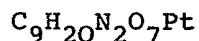
Préparation de méso-tartratoammine (cyclopentylamine) platine (II)



On effectue la préparation de ce composé d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 4. On introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de complexes dihalogénés du platine le sel d'argent de l'acide méso-tartrique.

Le rendement en produit se chiffre par 61%, calculé par rapport à $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$.

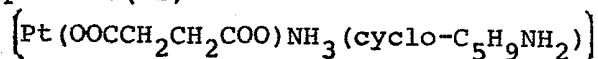
Trouvé, %: Pt 41,9; N 6,1; C 23,5; H 4,7.



Calculé, %: Pt 42,1; N 6,1; C 23,3; H 4,4.

EXEMPLE 11.

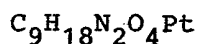
- 5 Préparation de succinatoammine (cyclopentyl-amine)platine (II)



- On effectue la préparation de ce composé d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 4. On introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de complexes dihalogénés du platine le succinate d'argent.

Le rendement en produit se chiffre par 69%, calculé par rapport à $\text{K} \left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$.

- 15 Trouvé, %: Pt 47,0; N 6,6; C 26,4; H 4,5.



Calculé, %: Pt 47,2; N 6,8; C 26,2; H 4,4.

EXEMPLE 12.

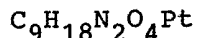
- 20 Préparation de malonatoammine (cyclohexylamine)platine (II) $\left[\text{Pt} (\text{OOCCH}_2\text{COO})\text{NH}_3 (\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2) \right]$.

- On ajoute à une solution de 3,00 g de $\text{K} \left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$ (8,39 mmoles) dans 20 ml d'eau 5,57 g de KI (33,6 mmoles, rapport en moles 1/4). On abandonne la solution à l'abri de la lumière pendant 20 minutes, ensuite on y ajoute sous agitation 1,16 g de cyclohexylamine (11,7 mmoles) dans 5 ml d'eau. On agite le mélange réactionnel pendant 5 minutes. On sépare par filtration le précipité jaune-brunâtre formé, on le lave à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, on le sèche dans un dessiccateur sous vide en présence de P_2O_5 . On obtient en définitive un mélange de cis- $\left[\text{PtCl}_2\text{NH}_3 (\text{cyclo-C}_5\text{H}_9\text{NH}_2) \right]$ et de cis- $\left[\text{PtI}_2\text{NH}_3 (\text{cyclo-C}_5\text{H}_9\text{NH}_2) \right]$. Rendement 3,79 g de mélange des complexes précités à teneur en platine de 39,7%; rendement en platine 92%.

On ajoute à une suspension de 3,50 g de mélange obtenu de complexes dihalogénés du platine (7,13 mmoles) dans environ 70 ml d'eau 2,26 g de malonate d'argent (7,11 mmoles). On brasse le mélange à l'abri de la lumière tout en le portant à 40°C pendant 7 heures jusqu'à coagulation complète des halogénures d'argent. Après séparation par filtration du précipité d'halogénures d'argent, on mélange le filtrat avec du charbon actif, on élimine le charbon par filtration et on évapore partiellement le filtrat sous vide jusqu'à formation d'une liqueur épaisse. On précipite la substance en ajoutant de l'alcool éthylique et de l'acétone. On lave à l'acétone le précipité blanc formé et on le sèche dans un dessiccateur sous vide en présence de P₂O₅.

Le rendement en produit est de 2,21 g (75% calculé par rapport au mélange de complexes dihalogénés, 69% calculé par rapport à K [PtCl₃NH₃]).

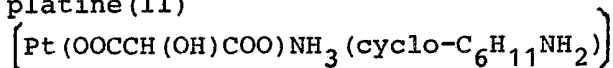
Trouvé, %: Pt 47,2; N 6,6; C 26,3; H 4,4.



Calculé, %: Pt 47,2; N 6,8; C 26,2; H 4,4.

EXEMPLE 13.

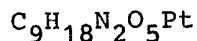
Préparation de (hydroxymalonato)amine (cyclohexylamine)platine (II)



La préparation de ce composé et sa séparation se font d'une manière analogue à celle de l'exemple 12. On introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de complexes dihalogénés l'hydroxymalonate d'argent.

Le rendement en produit se chiffre par 64%, calculé par rapport à K [PtCl₃NH₃]).

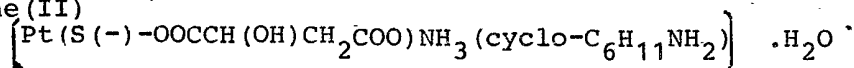
Trouvé, %: Pt 45,3; N 6,5; C 25,4; H 4,2.



Calculé, %: Pt 45,4; N 6,5; C 25,2; H 4,2.

EXEMPLE 14.

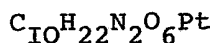
Préparation de S(-)malatoamine (cyclohexylamine)platine (II)



On effectue la préparation de ce composé et sa séparation d'une manière analogue à celle de l'exemple 12. On introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de complexes dihalogénés le S(-)-malate d'argent.

5 Le rendement en produit se chiffre par 59%, calculé par rapport à $K [PtCl_3NH_3]$.

Trouvé, %: Pt 42,0; N 6,1; C 26,2; H 5,0.



Calculé, %: Pt 42,3; N 6,1; C 26,0; H 4,8.

10 EXEMPLE 15.

Préparation de succinatoammine (cyclohexylamine)platine (II) $[Pt(OOCCH_2CH_2COO)NH_3(cyclo-C_6H_{11}NH_2)]$

On effectue la préparation de ce composé d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple 12.

15 On introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de complexes dihalogénés le succinate d'argent.

Le rendement en produit se chiffre par 69%, calculé par rapport à $K [PtCl_3NH_3]$.

Trouvé, %: Pt 45,5; N 6,7; C 28,0; H 4,9

20 $C_{10}H_{20}N_2O_4Pt$.

Calculé, %: Pt 45,7; N 6,6; C 28,1; H 4,7.

EXEMPLE 16.

Préparation de S(-)-malatoammine (2-méthylcyclohexylamine)platine (II)

25 $[Pt(S(-)-OOCCH(OH)CH_2COO)NH_3(CH_3-2-cyclo-C_6H_{10}NH_2)] \cdot 0,5 H_2O$
On ajoute à une solution de 4,00 g de $K [PtCl_3NH_3]$

(11,7 mmoles) dans environ 25 ml d'eau 8,36 g de KI

(50,4 mmoles; rapport en moles 1/4,5). On abandonne la solution à l'abri de la lumière pendant 20 minutes et on

30 y ajoute sous agitation 1,52 g de méthyl-2 cyclohexylamine (13,4 mmoles) dans 5 ml d'eau. On agite le mélange réactionnel pendant 5 minutes. On sépare par filtration le précipité jaune-brunâtre, on le lave à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, on le sèche dans un dessiccateur sous
35 vide en présence de P_2O_5 . On obtient en définitive un

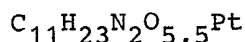
mélange de cis- $\left[\text{PtClINH}_3(\text{CH}_3\text{-2-cyclo-C}_6\text{H}_{10}\text{NH}_2) \right]$
 et cis- $\left[\text{PtI}_2\text{NH}_3(\text{CH}_3\text{-2-cyclo-C}_6\text{H}_{10}\text{NH}_2) \right]$.

Le rendement est de 5,28 g de mélange des complexes précités à teneur en platine de 36,7%; le rendement, calculé en platine, est de 89%.

On effectue la réaction d'échange du mélange obtenu de complexes du platine dihalogénés avec le S(-)-malate d'argent et on isole le produit final d'une manière analogue à celle de l'exemple 4.

Le rendement en produit final se chiffre par 3,34 g (64% calculé par rapport à $\text{K} \left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$).

Trouvé, %: Pt 41,9; N 6,0; C 28,5; H 5,1.



Calculé, %: Pt 41,8; N 6,0; C 28,3; H 5,0.

EXEMPLE 17.

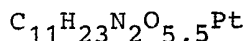
Préparation de S(-)-malatoammine(méthyl-3 cyclohexylamine)platine(II)

$\left[\text{Pt}(\text{S}(-)\text{-OOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO})\text{NH}_3(\text{CH}_3\text{-3-cyclo-C}_6\text{H}_{10}\text{NH}_2) \right] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$. On effectue la synthèse de ce composé d'une manière

analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 16. A titre de réactif pour l'obtention du mélange de complexes dihalogénés du platine on utilise la méthyl-3 cyclohexylamine.

On obtient le produit final avec un rendement de 61%, calculé par rapport à $\text{K} \left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$.

Trouvé, %: Pt 42,0; N 6,1; C 28,0; H 5,2.



Calculé, %: Pt 41,8; N 6,0; C 28,3; H 5,0.

EXEMPLE 18.

Préparation de S(-)-malatoammine(méthyl-4 cyclohexylamine)platine(II)

$\left[\text{Pt}(\text{S}(-)\text{-OOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO})\text{NH}_3(\text{CH}_3\text{-4-cyclo-C}_6\text{H}_{10}\text{NH}_2) \right] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

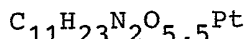
On effectue la synthèse de ce composé d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 16.

A titre de réactif pour la préparation du mélange de

complexes dihalogénés du platine on utilise la méthyl-4 cyclohexylamine.

On obtient le produit final avec un rendement de 65%, calculé par rapport à $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$.

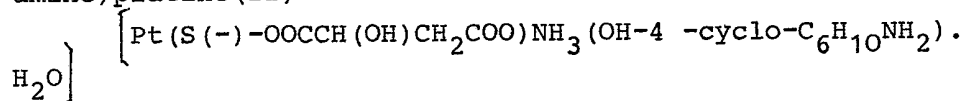
5 Trouvé, %: Pt 42,1; N 5,9; C 27,9; H 5,1.



Calculé, %: Pt 41,8; N 6,0; C 28,3; H 5,0.

EXEMPLE 19.

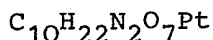
10 Préparation de S(-)-malatoammine(hydroxy-4 cyclohexyl-amine)platine(II)



On effectue la synthèse de ce composé d'une manière analogue à celle de la synthèse décrite dans l'exemple 16. 15 A titre de réactif pour la préparation du mélange de complexes dihalogénés du platine on utilise l'hydroxy-4 cyclohexylamine.

On obtient le produit final avec un rendement de 58% calculé par rapport à $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$.

20 Trouvé, %: Pt 40,6; N 5,8; C 25,4; H 4,7.

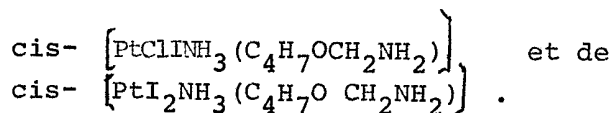


Calculé, %: Pt 40,9; N 5,9; C 25,2; H 4,6.

EXEMPLE 20.

25 Préparation de malonatoammine(tétrahydrofurfurylamine)platine(II) $\left[Pt(OOCH_2COO)NH_3(C_4H_7OCH_2NH_2) \right]$

On ajoute à une solution de 4,00 g de $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$ (11,2 mmoles) dans environ 25 ml d'eau 8,36 g de KI (50,4 mmoles, rapport en moles 1/4,5). On abandonne la solution à l'abri de la lumière pendant 20 minutes et on 30 y ajoute, tout en agitant, 1,36 g de tétrahydrofurfurylamine (13,4 mmoles) dans 5 ml d'eau. On agite le mélange réactionnel pendant 5 minutes. On sépare le précipité jaune par filtration, on le lave à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, on sèche dans un dessiccateur sous vide en 35 présence de P_2O_5 . On obtient en définitive un mélange de



Le rendement en mélange desdits complexes est de
 4,91 g, avec une teneur en platine de 40,7%; rendement
 5 calculé en platine 91,5%.

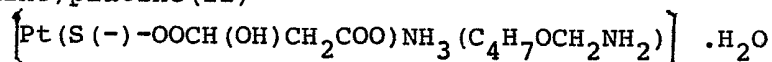
On ajoute à 4,60 g de mélange de complexes de
 platine (9,60 mmoles) en suspension dans environ 70 ml
 d'eau 3,05 g de malonate d'argent (9,60 mmoles). On
 agite le mélange réactionnel à l'abri de la lumière tout
 10 en le chauffant à 40°C pendant 6 heures. On sépare par
 filtration le mélange déposé de AgCl et de AgI. On agite
 le filtrat avec du charbon actif. Après séparation du
 charbon actif par filtration on réduit le volume du
 filtrat par évaporation sous vide et on précipite le
 15 produit final par addition d'alcool et d'acétone. On lave
 à l'éther sec la substance séparée et on la sèche
 dans un dessiccateur sous vide en présence de P₂O₅. Le
 rendement en produit est de 3,16 g, soit 68% calculé par
 rapport à K $\left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$,

20 Trouvé, %: Pt 46,6; N 6,6; C 23,4; H 4,0.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Pt}$
 Calculé, %: Pt 47,0; N 6,8; C 23,1; H 3,9.

EXEMPLE 21.

Préparation de S(-)-malatoammine(tétrahydrofurfuryl-
 25 amine)platine(II)



On effectue la synthèse de ce composé d'une manière
 analogue à la synthèse décrite dans l'exemple 20. On
 introduit dans la réaction d'échange avec le mélange de
 30 complexes dihalogénés du platine le S(-)-malate d'argent.
 On obtient le produit final avec un rendement de 59%,
 calculé par rapport à K $\left[\text{PtCl}_3\text{NH}_3 \right]$.

Trouvé, %: Pt 41,6; N 5,9; C 23,9; H 4,1.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7\text{Pt}$
 35 Calculé, %: Pt 42,1; N 6,0; C 23,3; H 4,4.

L'activité anticancéreuse des composés revendiqués a été étudiée sur plusieurs souches transplantables de tumeurs solides dures et de leucoses de la Souris: plasmocytome MOPC-406, leucose lymphoïde L-1210, hémocytoblastose La, hépatome 22a, adénocarcinome de la glande mammaire Ca 755.

On a utilisé comme critère de l'activité anticancéreuse dans les leucoses et les formes ascitiques des tumeurs l'accroissement de la durée de vie des animaux traités (ADV, %)

$$ADV, \% = \frac{T - S}{S} \cdot 100$$

T étant la durée de vie moyenne des animaux traités, S étant la durée de vie moyenne des animaux témoins, et pour une tumeur solide l'inhibition de la croissance de ladite tumeur (ICT, %)

$$ICT, \% = \frac{O - K}{K} \cdot 100$$

O étant le volume des tumeurs dans le groupe d'animaux traités,

K étant le volume des tumeurs dans le groupe témoin.

On a effectué les recherches sur des Souris linéaires et sur leurs hybrides de la première génération. A titre de comparaison on a analysé l'activité anticancéreuse du cis-dichlorodiammineplatine(II) (DDP). On a administré les composés aux animaux par voie intrapéritonéale en solution de glucose à 5% une seule fois ou quotidiennement pendant 5 jours à des délais adoptés dans les recherches sur les tumeurs respectives. On a administré le DDP par le même procédé dans une solution à 0,9% de NaCl. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-après.

TABLEAU

Activité anticancéreuse des complexes mixtes
carboxylatoplatine(II)

Nom du composé		Gamme optimale des doses, mg/kg	Jours de traitement
1	2	3	4
1	Malonatoammine (cyclo- propylamine)platine(II) suivant l'exemple 1	60-70 60 15-25	2 7 2-6
2	(Hydroxymalonato)ammine- (cyclobutylamine)plati- ne(II) suivant l'exemple 3	60 25 20	2 2-6 2-6
3	Malonatoammine (cyclo- pentylamine)platine(II) suivant l'exemple 6	40-60 50 15-25	2 7 2-6
4	S(-)-malatoammine (cyclo- pentylamine)platine(II) suivant l'exemple 4	60-80 20 15-25	2 7-11 2-6
5	RS-malatoammine (cyclo- pentylamine)platine(II) suivant l'exemple 5	20-25	2-6
6	Succinatoammine (cyclo- hexylamine)platine(II) suivant l'exemple 15	150 30	2 2-6
7	S(-)-malatoammine (tétrahydrofurfurylamine)platine(II) suivant l'exemple 21	20-40	2-6
8	Cis-dichlorodiammine- platine(II) (composé connu DDP)	3 8 2 5 8	1-5 1 2-5 3 2

Suite du tableau

Accroissement de la durée de vie, %					Inhibition de l'accrois- sement de la tumeur Ca-755, %
Hepat, 22a	L-1210	MOPC- -406	La		
1	5	6	7	8	9
1	-	48	177 (1/6)	-	
	-	-	150 (1/6)	-	
	85 (0/6)	39	268 (2/6)	29	89
2	-	71	-	-	
	-	100	-	-	
	-	-	-	-	70
3	-	45	300 (5/6)	-	
	-	-	329 (3/6)	-	
	140 (2/6)	36	286 (3/6)	21	76
4	-	101	310 (5/6)	-	
	-	-	356 (3/6)	-	
	225 (4/6)	195	327 (6/6)	113	96
5	322 (2/6)	156	350 (4/6)	-	95
6	-	120	-	-	
	-	108	-	-	72
7	340 (2/6)	120	280 (3/6)	-	95
	-	116	-	-	
	-	-	-	200	
8	-	-	140 (0/6)	-	95
	120 (0/6)	-	-	-	
	-	-	-	-	

Notes: On a indiqué entre parenthèses le nombre d'animaux guéris/le nombre d'animaux pris dans les tests. Le tiret signifie que le test n'a pas été effectué.

Comme le montre le tableau ci-dessus, tous les composés revendiqués présentent une forte activité anticancéreuse, ce qui se traduit par un accroissement considérable de la durée de vie des souris atteintes de leucose L-1210, MOPC-406, d'hépatome 22a, et par une forte inhibition de la croissance de la tumeur solide de l'adénocarcinome Ca-755; en outre, le composé suivant l'exemple 4 accroît sensiblement la durée de vie des animaux en cas d'hémocytoblastose La. Il convient de noter que les composés suivant les exemples 1, 4, 6, 5, 11 permettent d'obtenir la guérison d'un nombre déterminé d'animaux (jusqu'à 100%) en cas de plasmocytome MOPC=406, alors que les composés suivant les exemples 4, 6, 5, 21 guérissent une partie des animaux dans l'hépatome 22a. Dans les tests avec le DDP, une guérison des animaux atteints de ces tumeurs n'est pas observée. Les doses maximales tolérées de tous les complexes étudiés sont sensiblement plus élevées que dans le cas du DDP, ce qui prouve leur toxicité plus faible. Les doses maximales tolérées pour une administration unique sont comprises entre 50 et 150 mg/kg (pour le DDP: 8 mg/kg), tandis que pour un traitement de cinq jours elles sont comprises entre 20 et 40 mg/kg (pour le DDP: 3 mg/kg).

Ainsi, le groupe de composés revendiqués manifeste une haute activité anticancéreuse et des particularités antitumorales.

Il convient de noter qu'un avantage important des composés revendiqués consiste en leur forte solubilité dans l'eau et dans les solutions aqueuses pour injections, alors que la plupart des complexes connus du platine qui manifestent une activité anticancéreuse sont peu solubles ou presque insolubles dans l'eau.

Les complexes mixtes carboxylatoplatine (II) suivant la présente invention peuvent être utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour l'obtention de compositions pharmaceutiques à base desdits complexes, servant en médecine pour le traitement des tumeurs malignes et des leucoses.

- 1) une réaction entre le trichloroammineplatinate (II) de potassium répondant à la formule $K \left[PtCl_3NH_3 \right]$ avec l'iodure de potassium dans un milieu aqueux, dans un rapport en moles de 1 : 4 à 6, respectivement
- 5 2) une réaction entre le mélange réactionnel obtenu et la tétrahydrofurfurylamine ou une amine répondant à la formule cyclo- $C_nR'^{2n-1}-NH_2$, dans laquelle n est un nombre entier de 3 à 6, R' est H, un alcoyle, un groupe hydroxyle, avec obtention d'un mélange de complexes
- 10 de platine cis- $\left[PtI_2NH_3A \right]$ et cis- $\left[PtIClNH_3A \right]$,
ou A est l'amine précitée;
- 3) une interaction entre le mélange de complexes obtenu avec un sel d'argent d'un acide dicarboxylique répondant à la formule $Ag_2(OOC-R-COO)$, dans laquelle
- 15 R' représente $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$,
 $-CH(OH)-CH(OH)-$, dans un milieu aqueux.
6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que l'on effectue l'interaction entre le trichloroammineplatinate(II) de potassium avec l'iodure de
- 20 potassium à la température ambiante.
7. Procédé suivant l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que l'on effectue l'interaction entre le mélange de complexes du platine avec le sel d'argent au stade (3) ci-dessus à une température de 20 à 45°C.
- 25 8. Procédé suivant l'une des revendications 5, 6 et 7, caractérisé en ce que l'on effectue l'interaction entre le mélange de complexes du platine et le sel d'argent au stade (3) ci-dessus dans un rapport en moles égal au rapport stoechiométrique ou voisin de celui-ci.