

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.607

REQUERENTE: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, norte-americana com sede em 345 Park Avenue, New York, New York 10154, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados axiais de hidróxi-ácidos e de ácidos mono- e dicarboxílicos solúveis em água e em outros dissolventes com acção antitumoral e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Murray Arthur Kaplan,
Robert Kevin Perrone,
Joseph Ballard Bogardus,
Kenneth J. Wilcox,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

U.S.A., 17 de Outubro de 1989, sob o N.º.: 422,843

4.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS AXIAIS DE HIDROXI-ÁCIDOS
E DE ÁCIDOS MONO- E DICARBOXILICOS SOLÚVEIS EM ÁGUA E EM OUTROS
DISSOLVENTES COM ACÇÃO ANTITUMORAL E DE COMPOSIÇÕES
FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM

1. Campo da invenção

A presente invenção refere-se a derivados axiais de platina (IV) hidroxilados e carboxilados com actividade anti-tumoral. Alguns dos compostos da presente invenção possuem excelente solubilidade na água, o que os torna mais eficazes para as formas posológicas farmacêuticas do que os derivados de platina conhecidos como quimicamente eficazes; outros compostos são lipossolúveis, o que indica a sua utilização potencial nos lipossomas, para incorporação numa fase oleosa interna numa emulsão óleo/água para administração oral ou parenteral, para soluções oleosas injectáveis directamente em tumores sólidos ou para utilização tópica, sob a forma de pomadas, geles, etc. Os compostos de acordo com a presente invenção exibem melhores propriedades relativamente a outros compostos de platina conhecidos, tais como menor toxicidade renal e medular acompanhantes de grande actividade tumoral,

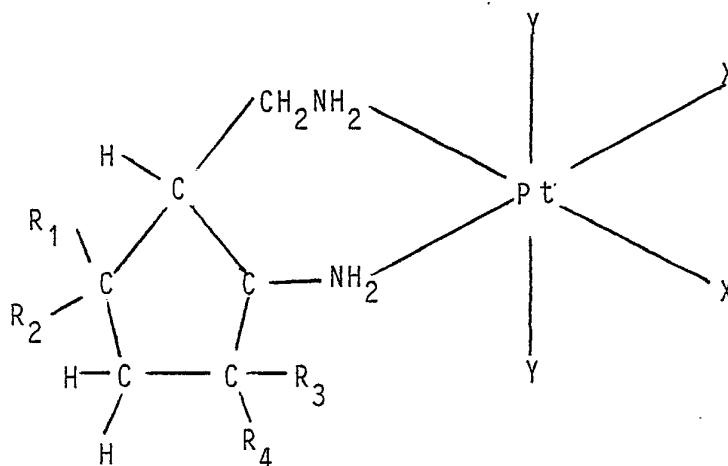
2. Descrição da técnica anterior

Estudou-se um grande número de complexos de platina (II) e platina (IV) para a sua aplicação como agentes anti-tumorais.

Muitos destes derivados exibiram actividade sobre as células neoplásicas in vitro e in vivo. Um composto de platina (II) (cis-diclorodiamina-platina (II)) está comercializado e disponível para o tratamento de certos tumores humanos. Contudo, a maioria destes derivados têm efeitos indesejáveis quando são administrados in vivo ou não são muito solúveis nos líquidos aquosos.

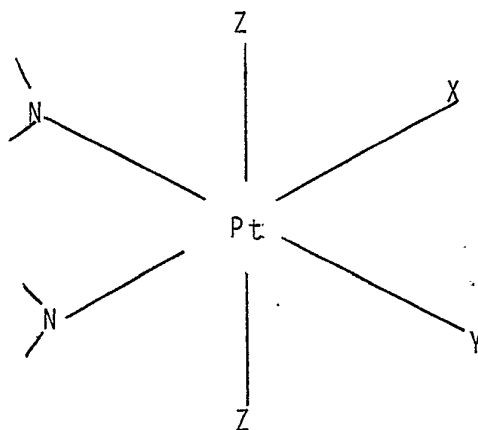
As patentes de invenção publicadas, pedidos de patente de invenção, e documentos em publicações técnicas relacionados com os derivados de platina (IV) são os seguintes:

Patente de invenção norte-americana nº 4466924 refere-se a compostos de platina de fórmula geral



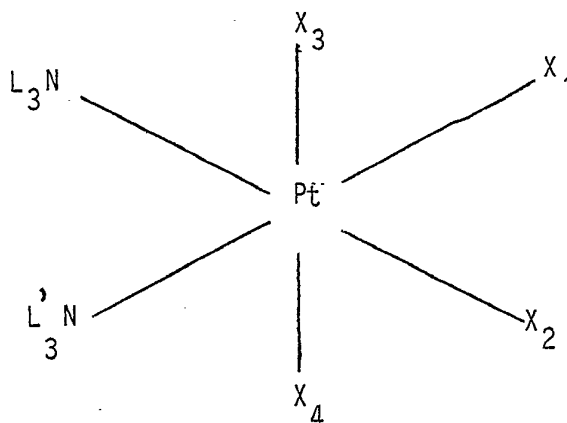
na qual X representa um átomo de hidrogénio, um radical sulfato, um radical carboxilato eventualmente substituído e Y representa um halogenóide ou um grupo hidroxilo, nitrato ou carboxilato. Contudo, apenas os derivados tetra-halogenados e di-halogeno-di-hidroxi são referidos como espécies particulares destes compostos.

A patente de invenção norte-americana nº 4250189 refere-se a compostos de platina de fórmula geral



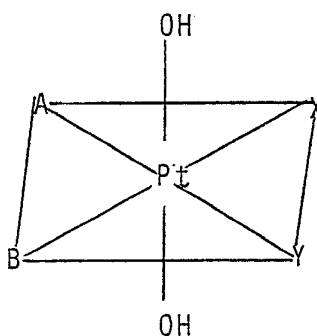
na qual Z ou está ausente ou representa um átomo de halogéneo, um pseudo-halogéneo (por exemplo cianeto, cianato, tiocianato e azida) ou um grupo hidroxilo; X e Y, iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo sulfato, fosfato, nitrato, carboxilato eventualmente substituído, uma molécula de água, um átomo de halogéneo ou um pseudo-halogéneo. Os derivados carboxilato axiais não estão descritos ou reivindicados.

As patentes de invenção norte-americanas nº 4581224 e nº 4594238 referem-se ao processo para a utilização de compostos ditiocarbâmicos para reduzir os efeitos nocivos provocados pela administração dos complexos de platina. Entre outros compostos de platina geralmente citados na página 11 em cada uma das patentes anteriormente referidas consideram-se os compostos de fórmula geral

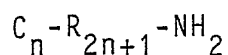


na qual os substituintes para os símbolos X_1 , X_2 , X_3 e X_4 são geralmente descritos, mas de preferência X_1 e X_2 representam átomos de halogênio e os símbolos X_3 e X_4 representam grupos -OH ou moléculas de água. Os compostos de platina são geral e amplamente descritos e não estão descritos exemplos de compostos ou de derivados sub-genéricos em que os substituintes equatoriais sejam átomos de halogênio quando pelo menos um dos substituintes axiais for um derivado carboxilato.

A patente de invenção norte-americana nº 4119654 refere compostos de platina de fórmula geral

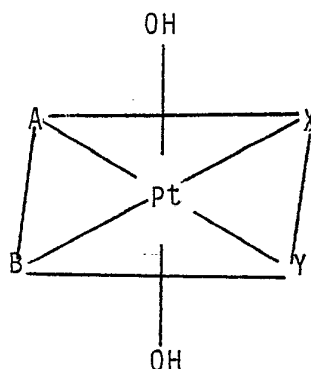


na qual X e Y representam, cada um, um halogenóide e A e B representam cada um, independentemente, um grupo amina alifática de cadeia ramificada de fórmula geral

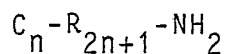


na qual n representa um número inteiro de 3 a 9 e todos os grupos representados por R, iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo, arilo, alcanoilo, aralquilo, pseudo-halogéneo, hidroxil, carbonilo, formilo, nitro, amido, amino, ácido sulfónico, sal de ácido sulfónico, ácido carboxílico ou sal de ácido carboxílico.

A patente de invenção norte-americana nº 4119653 refere compostos de platina de fórmula geral

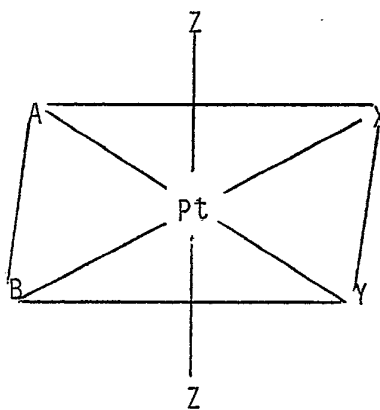


na qual X e Y representam cada um, um halogenóide e A e B representam, cada um, independentemente, uma amina (NH_3) ou um grupo de amina alifática de cadeia linear de fórmula geral

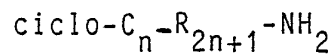


na qual n representa um número inteiro de 3 a 9 e R tem os significados definidos na patente de invenção norte-americana nº 4119654, anteriormente citada.

O pedido de patente de invenção britânica nº 2 006213A descreve compostos de platina de fórmula geral

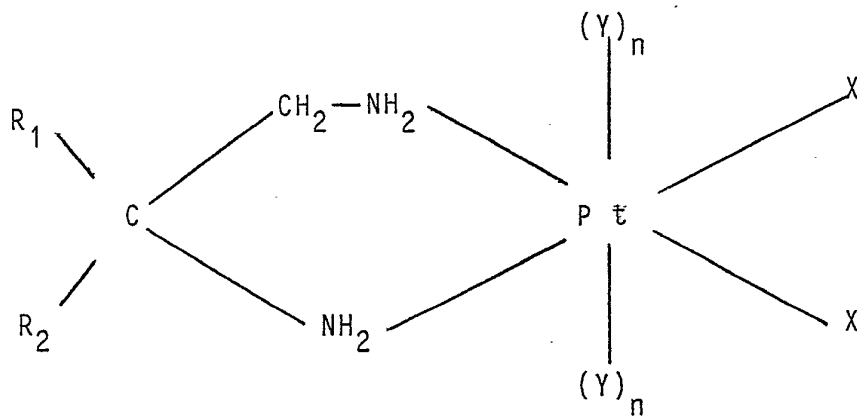


na qual, entre outros, Z representa um grupo hidroxí e X e Y representam, cada um um grupo halogenóide e A e B representam, cada um um grupo amina alicíclica ou amina alicíclica C-substituída de fórmula geral

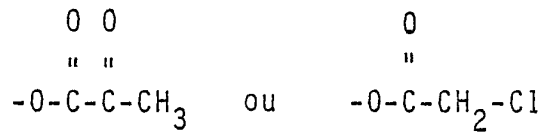


na qual n representa um número de 3 a 7 e R tem os significados de finidos na patente de invenção norte-americana nº 4119654, anteriormente citada.

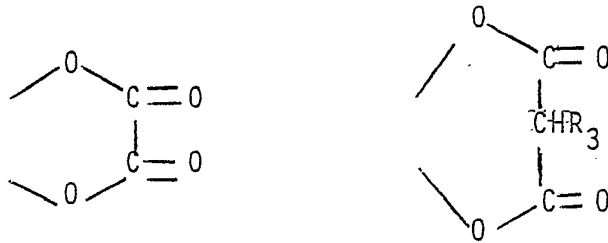
O pedido de patente de invenção britânica nº 2148819A refere-se aos compostos de fórmula geral



na qual R₁ e R₂ representam, cada um, um grupo alquilo C₁-C₃ ou, considerados conjuntamente, representam um grupo alquilenos C₃-C₆, X representa um átomo de halogéneo, um grupo de fórmula

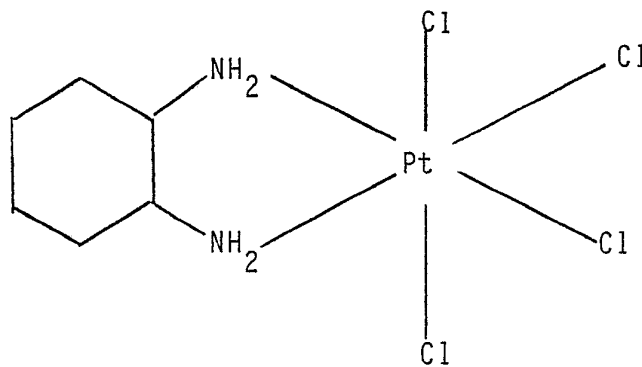


ou representam conjuntamente um grupo de fórmula geral



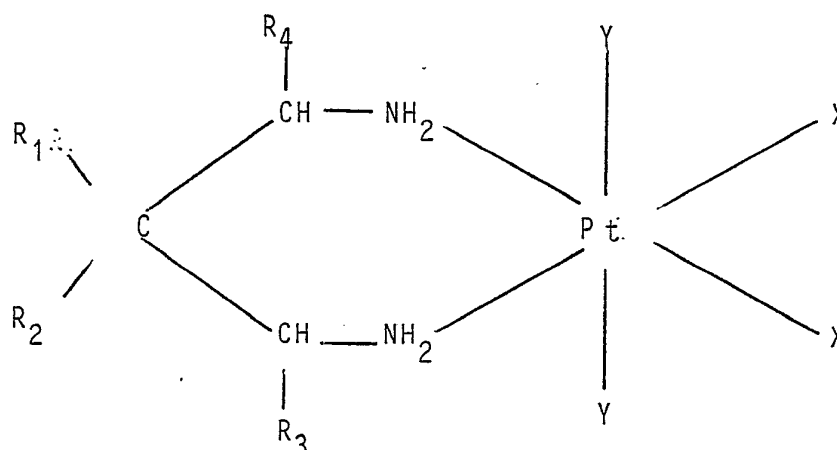
em que R₃ representa um grupo alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral -OM, na qual M representa um catião monovalente; Y representa um átomo de halogéneo ou um grupo OH e n representa 0 ou 1.

A patente de invenção norte-americana nº 4658047 descreve isómeros de 1,2-diaminociclo-hexano-tetracloro-platina (IV) do tipo



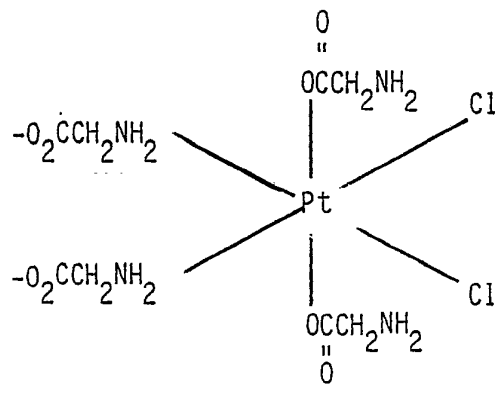
em que os compostos são cis-, trans (d,l), trans-l ou trans-d.

A patente de invenção norte-americana nº 4431666 descreve compostos de fórmula geral

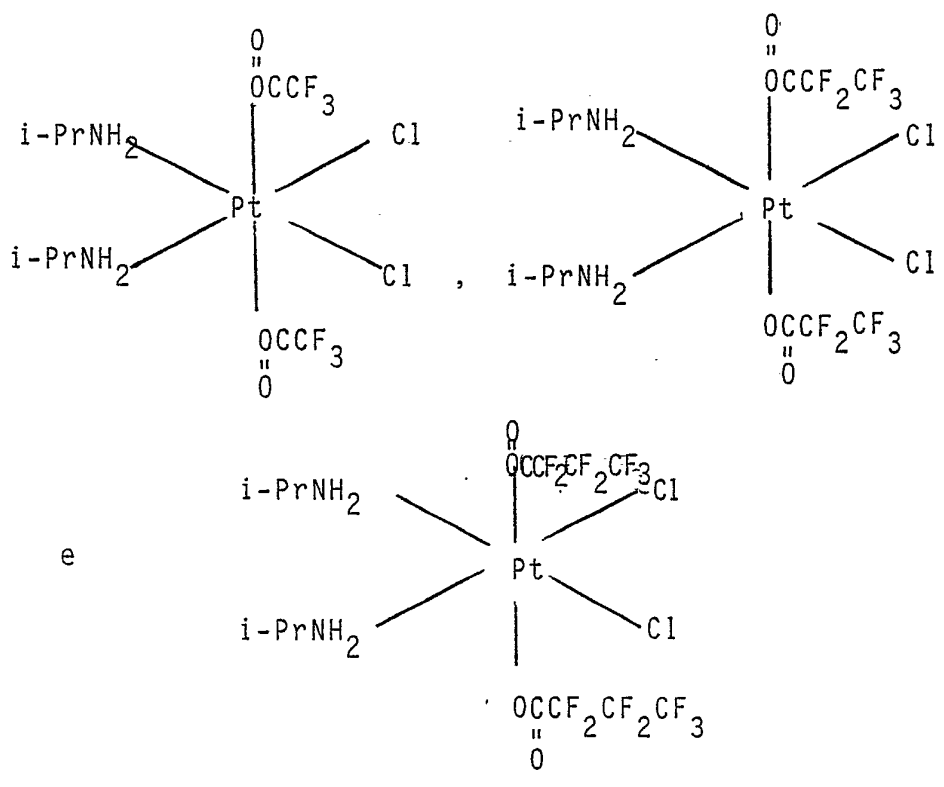


na qual R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, arilo ou arálquilo com 1 a 20 átomos de carbono ou cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, podendo R_1 e R_2 conjuntamente representar um grupo cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, R_3 e R_4 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, arilo ou arálquilo com 1 a 20 átomos de carbono e X e Y representam, cada um, independentemente, um grupo aniónico.

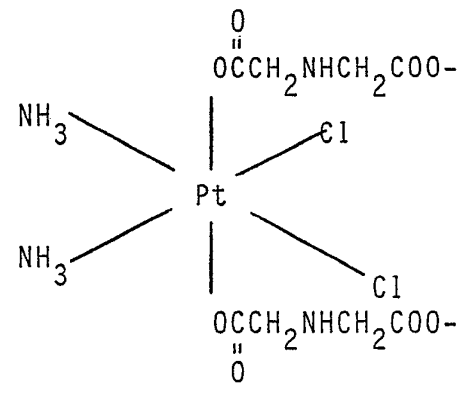
Alguns derivados acilados de platina (IV) estão descritos na literatura. Por exemplo Zh. Neorg. Khim 27 (5) (1982) 1234-1238 descreve um complexo de platina de fórmula



Int. J. Mass. Spectrom. Ion. Phys., 48, (1983) 177-180 descreve complexos de platina de fórmulas gerais

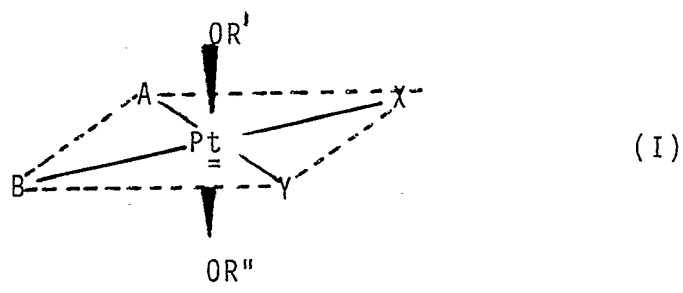


e Chemical Abstracts 101 (20) 182625s, refere-se a complexos de platina de fórmula

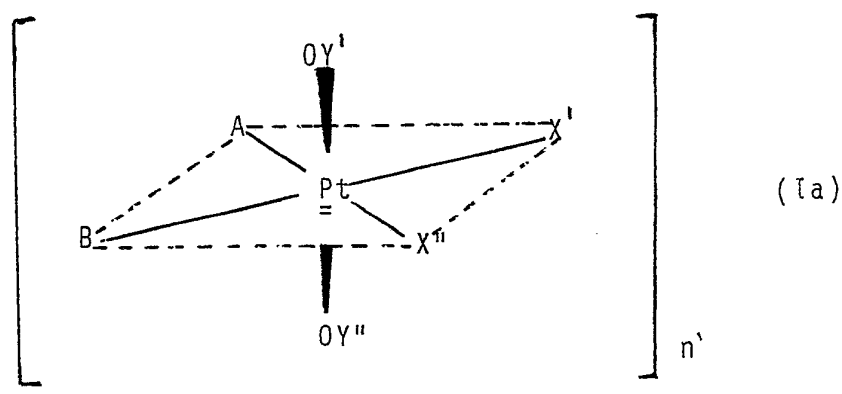


Sumário da Invenção

Descobriram-se compostos axiais hidroxilados ou carboxilados que apresentam as fórmulas gerais



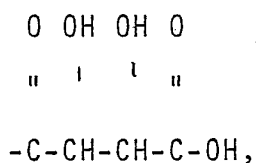
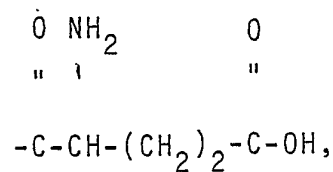
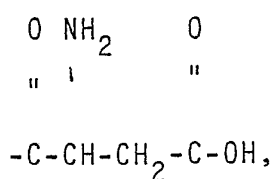
e



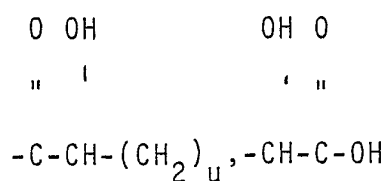
em que na fórmula geral I A e B representam, cada um, independentemente, uma amina ou uma amina monodentada ou A e B representam, considerados conjuntamente, uma amina bidentada e A e B se coordenam ao átomo de platina através do seu átomo de azoto;

X e Y representam, cada um, independentemente, um átomo de halogéneo; e

R e R" representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanoilo C₁-C₂₀, aroílo, heteroarólo ou um grupo escolhido entre

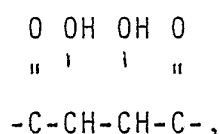
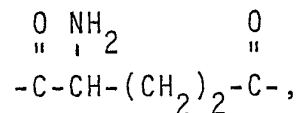
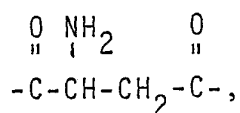


ou um grupo de fórmula geral

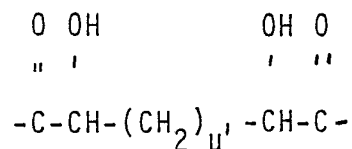


na qual u' representa um número inteiro de 1 a 5 com a condição de um dos símbolos R' e R'' não representar um átomo de hidrogénio e ainda de os símbolos A, B, X e Y representarem substituintes estruturalmente equatoriais em relação ao grupo de fórmula geral $OR -Pt-OR''$; e

em que na fórmula geral Ia, A e B representam, cada um independentemente, uma amina ou uma amina monodentada, ou A e B representam conjuntamente uma amina bidentada; n' representa 1 ou 2, e quando n' representa 1, um dos símbolos X' e X'' representa um átomo de halogéneo e o outro representa um grupo aciloxi C_1-C_{10} , Y' e Y'' representam, cada um, independentemente, um grupo acilo C_1-C_{10} , com a condição de A, B, X' e X'' representarem substituintes estruturalmente equatoriais e quando n' representa 2, X' e X'' representarem, cada um, independentemente, um átomo de halogéneo; e pelo menos dois dos grupos representados por Y' e Y'' se ligam para formarem um dímero, mediante uma ponte constituída por um grupo derivado de um ácido carboxílico, sendo o referido grupo em ponte escolhido entre



ou por um grupo de fórmula geral



na qual u' representa um número inteiro de 1 a 5 e os restantes grupos representados por Y' e Y'' , representam cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo alcanóilo C_1-C_{10} , aroílo ou heteroaróílo, com a condição de A, B, X' e X'' representarem substituintes estruturalmente equatoriais relativamente ao grupo de fórmula geral $OY'-Pt-OY''$.

As designações "equatorial" e "axial" utilizadas neste pedido de patente de invenção servem para designar as relações estéricas tridimensionais dos grupos substituintes ligados ao núcleo de platina (IV), uns em relação aos outros, no mesmo complexo de platina. Assim, por exemplo, na fórmula geral I, $(A,B)=Pt=(X,Y)$ formam o plano equatorial "relativamente a um plano axial formado por $OR'-Pt-OR''$ ".

Inesperadamente, descobriu-se que os compostos de acordo com a presente invenção são úteis para o tratamento de tumores. Designadamente, os complexos de platina de acordo com a presente invenção têm grande actividade anti-tumoral e são, portanto, utilizáveis no tratamento de mamíferos e outros animais com doen-

ças provocadas por tumores, para inibir o desenvolvimento de tumores nos mamíferos. Os compostos da presente invenção, portanto, são utilizáveis num método terapêutico para tratar um animal hospedeiro portador de um tumor maligno, que consiste em administrar uma dose eficaz para inibir o tumor, de um composto de acordo com a presente invenção ou de uma composição farmacêutica que o contenha.

De acordo com um outro aspecto, os compostos da presente invenção são utilizáveis para a preparação de composições farmacêuticas que contenham uma quantidade eficaz, inibidora do tumor, de um composto de acordo com a presente invenção em associação com um veículo ou dissolvente inertes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

As propriedades físicas dos compostos de acordo com a presente invenção são particularmente adequadas para o tratamento de tumores. Por exemplo, os derivados acilados com menor número de átomos de carbono são, de um modo geral, solúveis na água e alguns destes compostos são muito solúveis na água. Os compostos com excelente solubilidade na água são mais eficazes para inclusão em formas farmacêuticas, por exemplo soluções injectáveis endovenosas ou composições para administração oral, do que os derivados de platina quimicamente activos conhecidos.

Surpreendentemente, os derivados acilados com maior número de átomos de carbono são, de um modo geral, solúveis em óleo

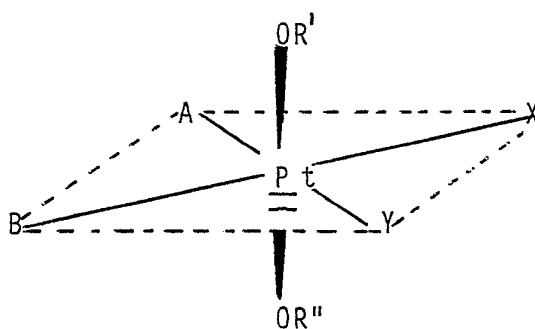
e apresentam vantagem quando solúveis em óleo e/ou lipossolúveis, dado que são muito adequados para inclusão em lipossomas ou para a fase oleosa interna de uma emulsão óleo/água ou para formas poso-lógicas parentéricas.

Também são úteis para injeção directa em tumores sólidos, sob a forma de soluções oleosas ou ainda para aplicação tópica sob a forma de pomadas, geles, etc.

Descrição de Aspectos Preferidos

Os compostos de acordo com a presente invenção, tal como indicado anteriormente, são aplicáveis como agentes anti-tumorais. Contudo, certos sub-gêneros ou espécies, desta invenção, têm maior preferência. Estes compostos e sub-gêneros mais preferidos são em seguida indicados.

Os compostos preferidos, de acordo com a presente invenção, são os que apresentam a fórmula geral

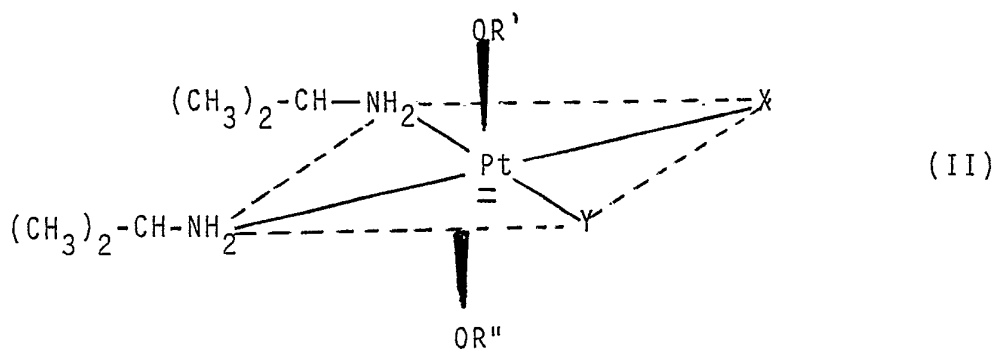


(I)

na qual A e B representam, cada um, independentemente, um grupo amino ou amino alicíclico C₃-C₇ coordenado com átomo de platina através do seu átomo de azoto.

Também são compostos preferidos os compostos de fórmula geral I, na qual A e B, considerados conjuntamente, formam um grupo diamino alicíclico C₃-C₇. Ainda mais preferidos são os compostos substituídos de tal modo que A e B representam, considerados conjuntamente, um grupo 1,2-diamino-ciclo-hexano, especialmente cis-, trans (d,l)-, trans (l) ou trans (d)-1,2-diamino-ciclo-hexano.

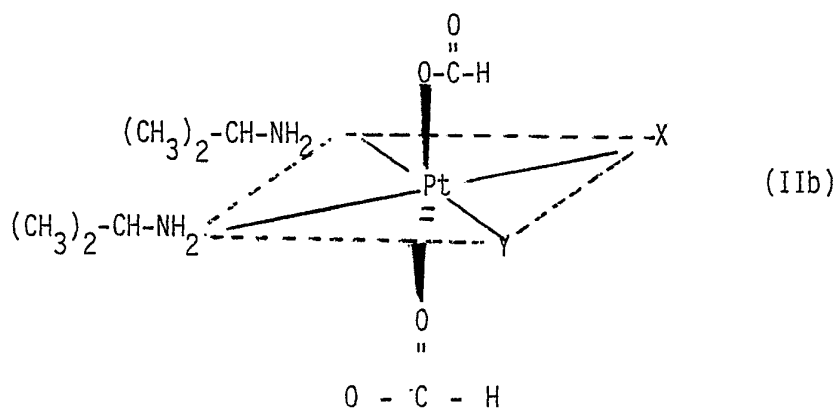
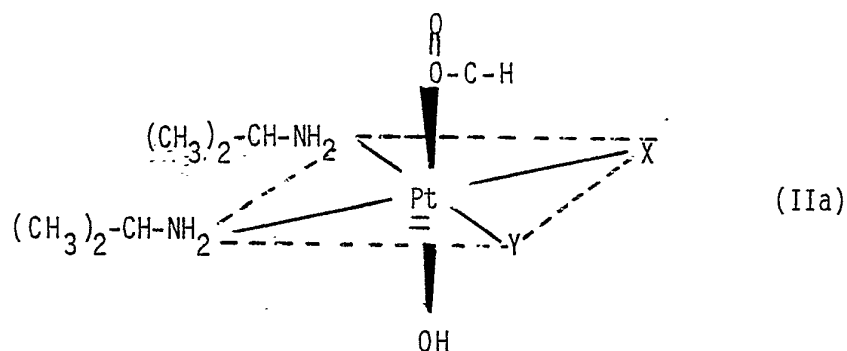
também são compostos preferidos os compostos de fórmula geral I na qual A e B representam, cada um, independentemente, uma amina ou um grupo amino alifático, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono, coordenada com o átomo de platina através do seu átomo de azoto. São particularmente preferidos entre os compostos assim substituídos os que apresentam a forma geral

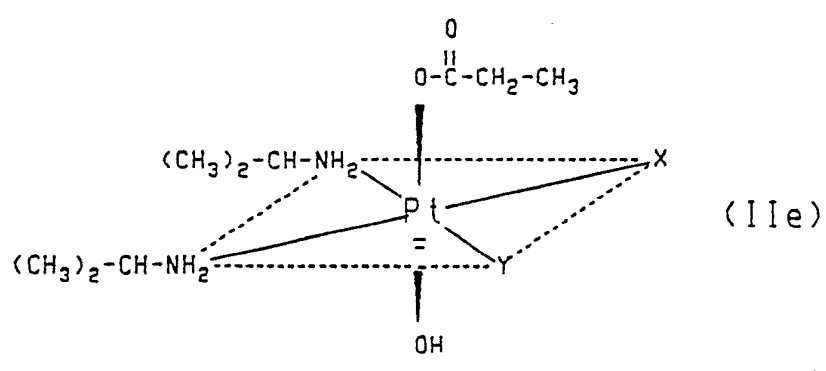
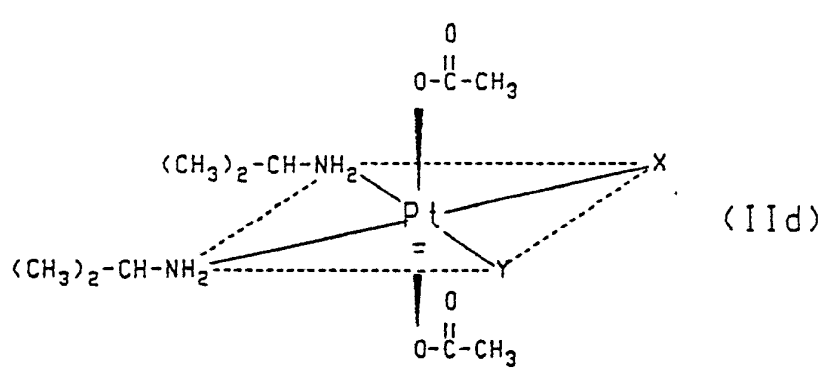
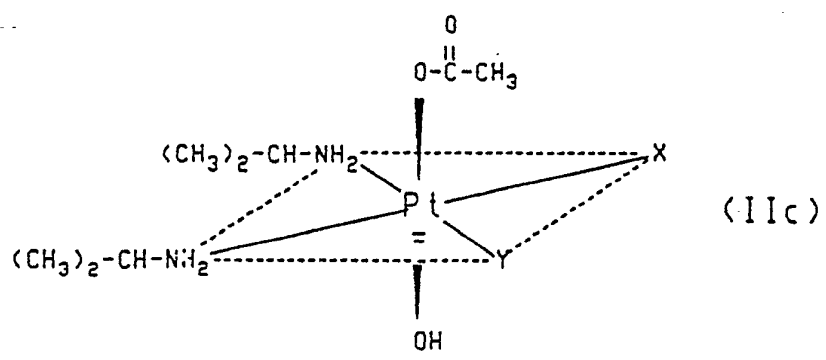


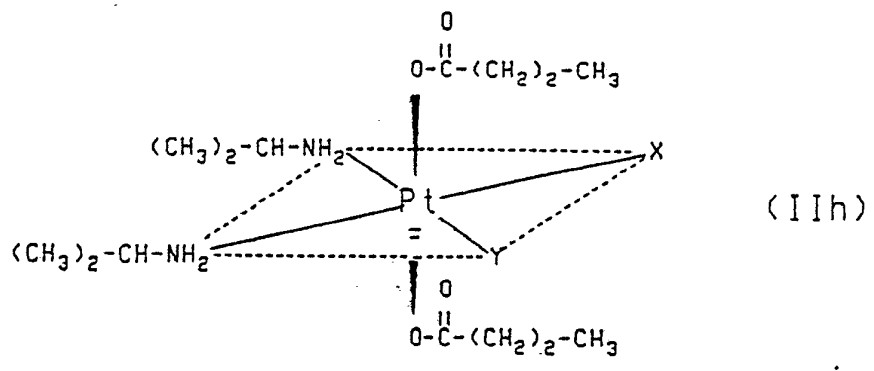
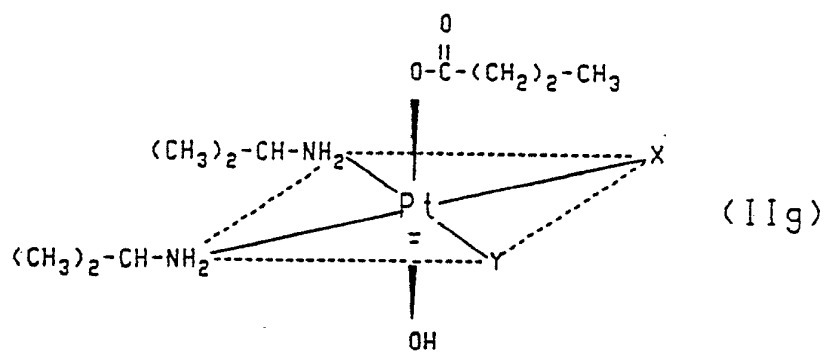
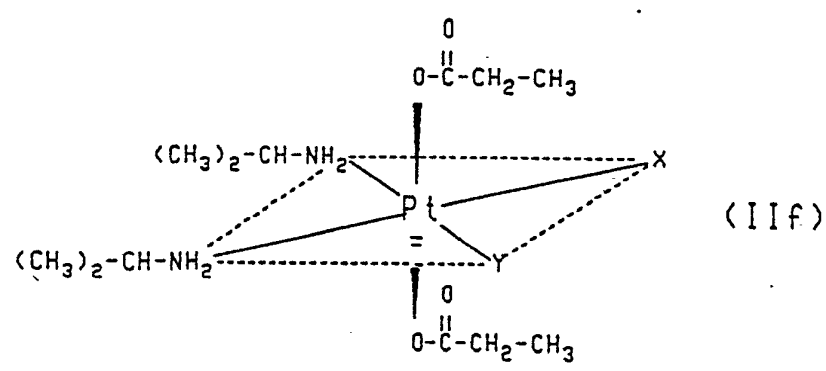
4

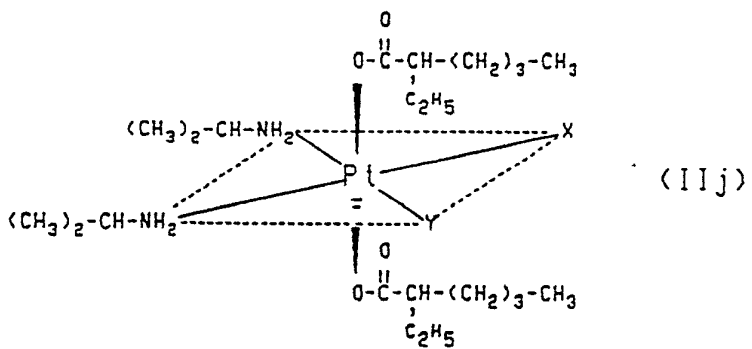
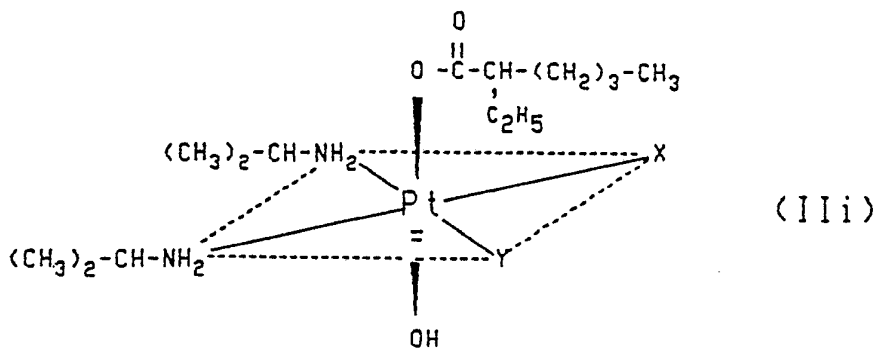
na qual X e Y representam, cada um, independentemente um átomo de halogéneo e R' e R'' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo C₁-C₂₀, benzoílo ou nicotinoílo com a condição de um dos símbolos R' e R'' não representar um átomo de hidrogénio ou ainda com a condição de A, B, X e Y representarem, substituintes e estruturalmente equatoriais relativamente ao grupo de fórmula geral OR'-Pt-OR''.

São ainda mais preferidos os compostos de fórmula geral II com as estruturas seguintes



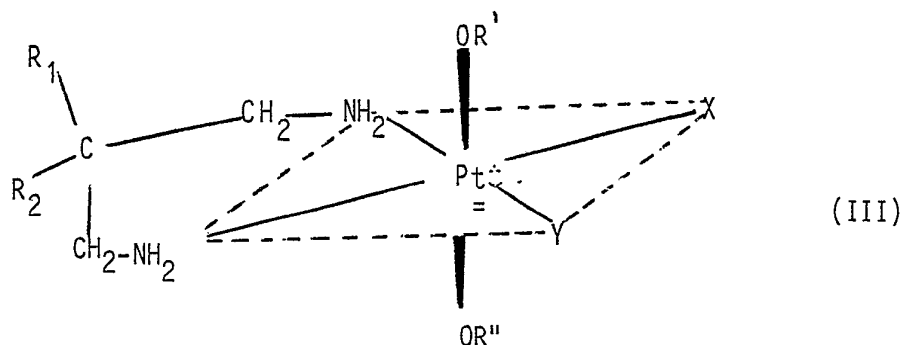






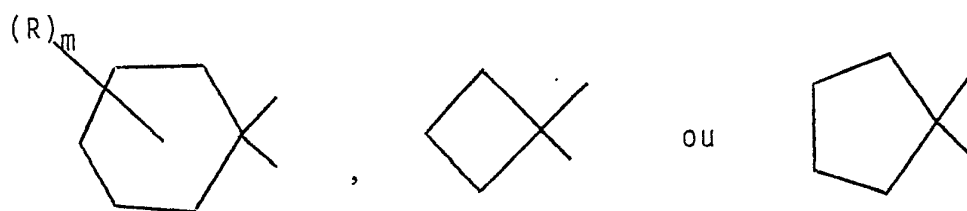
4.

São também preferidos os compostos de fórmula geral



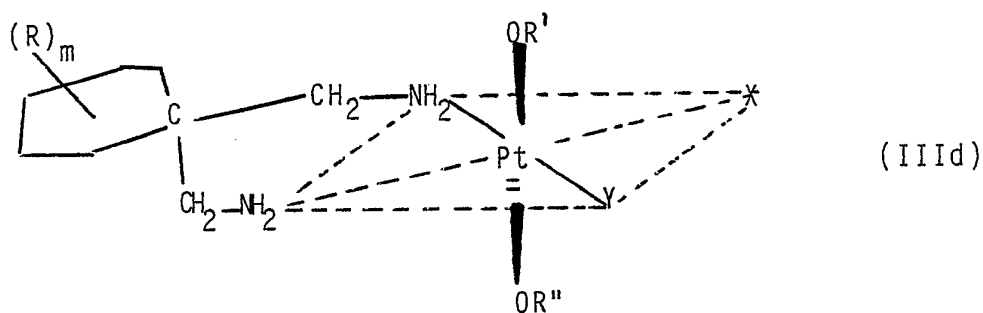
na qual R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} , ou aril (C_6-C_{10})-alquilo C_1-C_6 ou R_1 e R_2 , considerados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, representam um grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; R' e R'' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alcanóilo C_1-C_{20} , benzóilo ou nicotinóilo, com a condição de um dos símbolos R' e R'' não representar um átomo hidrogênio e ainda com a condição de A, B, X e Y representarem substituintes estruturalmente equatoriais relativamente ao grupo de fórmula geral $OR'-Pt-OR''$. São particularmente preferidos, entre os compostos assim substituídos, aqueles em que X e Y representam, cada um, um átomo de cloro. Ainda mais preferidos são os com

postos deste tipo em que R_1 e R_2 representam, cada um, um grupo $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ou em que R_1 e R_2 considerados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, representam um grupo de fórmula geral



em que R representa um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ e m representa um número inteiro de 0 a 10.

Ainda mais preferidos são os compostos de fórmula geral III na qual R representa um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ e m representa um número inteiro de 0 a 10 e que apresentam a fórmula geral

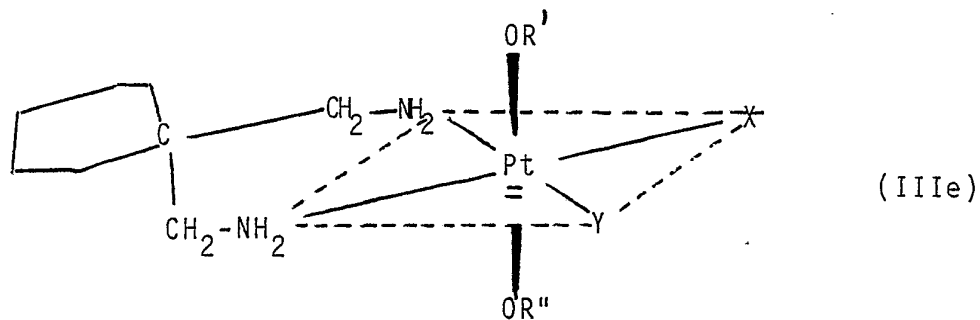


4

na qual X, Y, R' e R'' têm os significados definidos antes para a fórmula geral III.

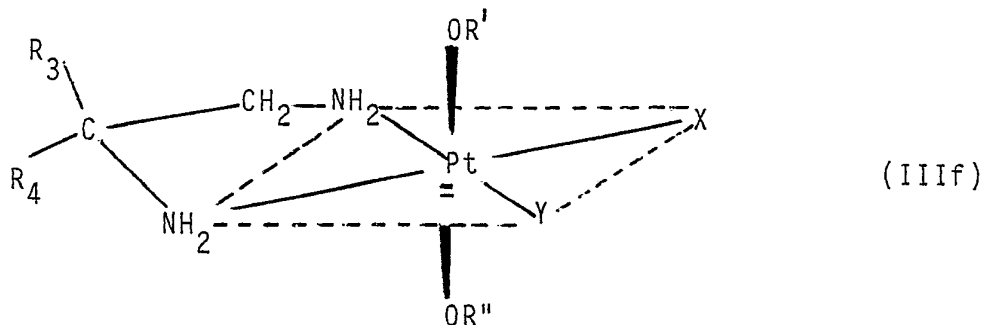
Particularmente preferidos são os compostos em que X e Y representam, cada um, um átomo de cloro, R' representa um grupo -C(=O)-CH₃, R'' representa um átomo hidrogênio e m representa 0 ou em que X e Y representam, cada um, um átomo de cloro, R' e R'' representam, cada um, um grupo -C(C=O)-CH₃ e m representa 0.

Ainda mais preferidos são os compostos de fórmula geral III que apresentam a fórmula geral



na qual X, Y, R' e R'' têm os significados definidos antes para a fórmula geral III.

São ainda preferidos os compostos representados pela fórmula geral

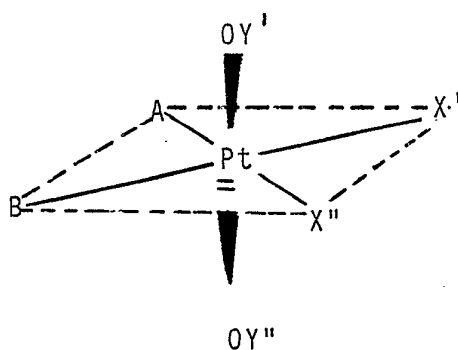


4.

na qual R_3 e R_4 representam, cada um, um grupo alquilo C_1-C_6 ou R_3 e R_4 , considerados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, representam um grupo cicloalquilo C_3-C_7 ;

R' e R'' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo C_1-C_{20} , benzóilo ou nicotinoílo com a condição de um dos símbolos R' e R'' não representar um átomo de hidrogénio e ainda com a condição de A, B, X e Y representarem substituintes estruturalmente equatoriais em relação ao grupo de fórmula geral $OR'-Pt-OR''$

São ainda preferidos os compostos de fórmula geral Ia na qual n' representa 1 e que apresentam a fórmula geral



na qual A e B representam, cada um, independentemente, um grupo amino ou um grupo alicíclico C_3-C_7 coordenado com o átomo de platina através dos seus átomos de azoto, e em que um dos símbolos X' e X'' representa um átomo de cloro e o outro representa um grupo aciloxi C_1-C_{10} ;

L.

Y' e Y'' representam, cada um, independentemente, um grupo acilo C_1-C_{10} .

Entre os compostos assim substituídos são particularmente preferidos os compostos em que um dos símbolos X' e X'' representa um átomo de cloro e o outro representa um grupo 2-etil-hexanoílo. Ainda entre os compostos assim substituídos são também preferidos os compostos em que Y' e Y'' representam, cada um, um grupo 2-etil-hexanoílo. Ainda mais preferidos, entre estes compostos são aqueles em que o átomo de halogéneo é um átomo de cloro.

Também são compostos preferidos os compostos de fórmula geral I na qual n' representa 2, A e B representam, cada um, independentemente, um grupo amino, aminoalifático C_1-C_5 , ou aminoalíclico C_3-C_7 coordenado com os átomos de platina através dos seus átomos de azoto, e em que X' e X'' representam cada um, um átomo de cloro.

São ainda preferidos os compostos de fórmula geral I na qual X e Y representam, cada um, um átomo de cloro; R' representa um grupo formilo, acetilo, propinilo, butanoílo, pentanoílo, hexanoílo, 2-etil-hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo ou 2,3-di-hidroxi-4-carboxi-1-butanoílo; R'' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo, hexanoílo, 2-etil-hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo ou 2,3-di-hidroxi-4-carboxi-1-butanoílo.

L.

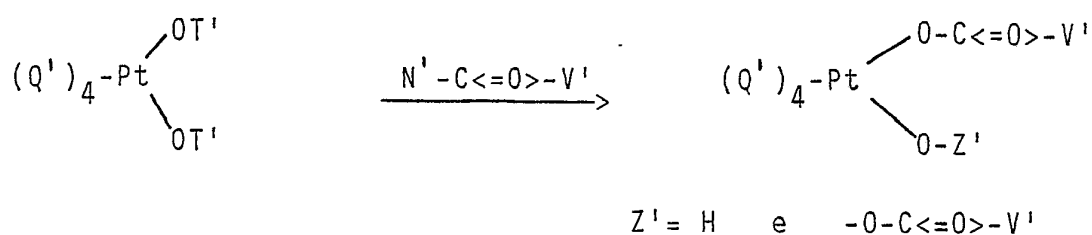
lo e A e B representam, cada um, um grupo isopropilamino ou A e B, considerados conjuntamente, representam um grupo 1,2-diaminopropano, 1,1-bis(aminometilo)-ciclobutano, 1,1-bis(aminometilo)-ciclopentano, 1,1-bis(aminometilo)-ciclo-hexano ou 1,2-diaminociclo-hexano com a condição de A, B, X, e Y representarem, grupos substituintes estruturalmente equatoriais relativamente ao grupo de fórmula geral $OR^1-Pt-OR^2$.

Os compostos de acordo com a presente invenção de fórmula geral I e Ia podem preparar-se por acilação dos compostos intermédios correspondentes que contêm grupos hidroxí ou grupos hidroxí protegidos (tais como os grupos hidroxí que foram acilados, colocados sob a forma de sal de um ião metálico (tal como um ião de sódio) e similares) seguida de separação e/ou purificação dos derivados acilados resultantes. Por exemplo, os compostos intermédios podem dissolver-se num ácido carboxílico apropriado e a solução conter, eventualmente, um dissolvente apropriado tanto para os compostos intermédios como para o ácido carboxílico; ou os compostos intermédios podem ser acilados com um derivado dum ácido carboxílico, tal como um halogeneto de acilo ou um anidrido, capazes de realizar a acilação dos grupos hidroxí desses compostos intermédios.

Podem ainda adicionar-se grupos substituintes de derivados de ácidos carboxílicos ou substituírem-se mediante aplicação de métodos convencionais, tais como os processos de transesterificação.

O esquema reaccional é o seguinte:

Esquema Reaccional I



e que $(\text{Q}')_4$ representa grupos múltiplos não reactivos ou protegidos também complexados com o núcleo de platina; T' representa um átomo hidrogénio ou um grupo removível, isto é, um grupo acilo, um ião metálico etc.; e $\text{N}'\text{-C}(=\text{O})\text{-V}'$ representa um resíduo de um ácido carboxílico em que N' representa um grupo removível apropriado, isto é, um grupo hidroxil, um grupo halogenado ou um derivado de um anidrido, etc.

Mais particularmente, os compostos de acordo com a presente invenção podem preparar-se seguindo o processo geral descrito em seguida, que consiste em dissolver cerca de 1 g do composto intermédio [equatorial]-dicloro-[axial]-di-hidroxi-diisopropilamina-platina (daqui em diante designado por "3D-Pt) ou ou

tro composto apropriado [equatorial]-dicloro-[axial]-di-hidroxi-(amina, amina monodentada ou amina bidentada)-platina, em cerca de 10 a 50 ml de ácido e conservar na ausência da luz a uma temperatura compreendida entre cerca de 15^o e 95^o C, durante até cerca de 5 semanas, de preferência à temperatura de 25^oC durante cerca de 1 a 3 semanas ou a uma temperatura compreendida entre cerca de 50^oC e 70^oC durante cerca de 1 dia a cerca de 1 semana.

A solução pode ser opcionalmente analisada durante a reacção por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) e/ou cromatografia em camada fina (TLC) por exemplo, (num aparelho para cromatografia BOWMAC Bridgewater, N.J.). A uma temperatura de cerca de 25^oC durante 1 a 3 semanas, formam-se os mono e diésteres com predominância do monoéster. Contudo, para períodos mais longos ou a temperaturas mais altas para períodos mais curtos parece predominar o diéster. Subsequentemente, o derivado de ácido ou acilo em excesso que reage pode ser removido sob vácuo a uma temperatura compreendida entre cerca de 25^o e 60^oC num aparelho de destilação sob vácuo, por exemplo num aparelho ROTOVAPOR (Brinkmann Instruments Company, que é uma divisão da Sybron Corp., Cantiague Road, Westbury, NY), de preferência a uma temperatura de banho compreendida entre 35^o e 40^o C. Em seguida, trata-se o resíduo para se concentrar e/ou purificar os compostos resultantes.

Por exemplo, extraí-se o resíduo com cerca de 35 a 200 ml de um dissolvente apropriado durante cerca de 15 minutos

4.

a 2 horas, de preferência com 50 a 100 ml de éter etílico durante 30 a 60 minutos. Pode então recolher-se o monoéster cristalizado (Cr-1) por filtração, aproveitando o filtrado do dissolvente (F-1) que se põe de parte para novos processos de tratamento. Os cristais recolhidos anteriormente (Cr-1) podem depois tratar-se por lavagem com um dissolvente apropriado, por exemplo com 25 ml de éter etílico para se obterem cristais (Cr-2) e o filtrado do dissolvente (F-2) que se adiciona ao dissolvente anterior (F-1) para se obter uma mistura de filtrados (F-3).

Os cristais (Cr-2), obtidos pela anterior filtração podem ser eventualmente purificados, por exemplo, lavando-se com 25 ml dum dissolvente apropriado, tal como um dissolvente constituído por uma mistura de alcanos inferiores e nafta, por exemplo, SKELLYSOLVE-B (uma mistura de hexanos, heptanos, octanos e nafta dissolvente, comercializada pela Skelly Oil Company), seguida de secagem dos cristais sob vácuo a uma temperatura compreendida entre cerca de 30^o e 65^o C, de preferência entre 40^o e 50^o c durante até cerca de 24 horas. Em seguida, pode obter-se o derivado monoéster.

A mistura de dissolventes (F-3) pode ser eventualmente tratada mediante concentração sob vácuo, por exemplo, num ROTOVAPOR a uma temperatura de preferência compreendida entre 35^o e 45^o C. Os compostos obtidos podem ser eventualmente purificados posteriormente, por exemplo, por trituração com cerca de 50 ml de

4

SKELLYSOLVE-B a uma temperatura de cerca de 25^oC, durante cerca de 2 horas, sob agitação.

Os derivados diéster podem recolher-se por filtração e, em seguida, purificarem-se eventualmente por lavagem com mais 20 ml de um agente de lavagem, por exemplo, SKELLYSOLVE-B, seguido de secagem dos cristais sob vácuo, a uma temperatura compreendida entre cerca de 30^o e 65^oC, de preferência entre 40^o e 50^oC durante um período de até cerca de 24 horas. Em seguida, podem-se obter os di-derivados.

Além disso, pode facilmente demonstrar-se que os compostos de acordo com a presente invenção são utilizáveis com agentes para o tratamento de tumores. As propriedades físicas dos compostos de acordo com a presente invenção são particularmente adequadas ao tratamento dos tumores. Por exemplo, os derivados acilados com menos átomos de carbono são, de um modo geral, solúveis na água e nos dissolventes, tais como nos álcoois inferiores, por exemplo, no etanol e similares, e os exemplos de compostos de 1 a 4 cujas estruturas se indicaram anteriormente são muito solúveis na água, nos dissolventes alcoólicos e similares. Os compostos que apresentam boa solubilidade na água são potencialmente mais eficazes quando sob formas posológicas farmacêuticas do que os derivados de platina quimicamente activos já conhecidos, por exemplo, nas soluções endovenosas, soluções injectáveis e composições orais.



Além disso, são vantajosos os outros compostos solúveis em óleo e/ou lipossolúveis, dado que são muito adequados à sua total utilização nos lipossomas, para incorporação na fase oleosa interna de uma emulsão de óleo/água para aplicação de doses orais ou parentéricas, para soluções oleosas para injeção directa na matéria sólida ou aplicação tópica sob a forma de pomadas, geles, etc. Os ésteres dipropionato, butirato e 2-etil-hexanoato são particularmente preferidos para estas soluções oleosas.

Os compostos solúveis em óleo são úteis para:

- a) incorporação na fase lipídica dos lipossomas;
- b) incorporação na fase oleosa interna das emulsões de óleo/água para uso endovenoso, intramuscular, intraperitoneal e oral;
- c) injeções directas das soluções oleosas nos tumores sólidos;
- d) injeção de soluções oleosas por via intraperitoneal;
- e) para alcance dos tecidos gordos, lipomas, transporte através de membranas gordas; e
- f) para aplicação de soluções oleosas tópicas, tal e qual ou por incorporação como parte de um óleo ou de pomadas de fase lipídica, geles etc.

4

As surpreendentes propriedades biológicas dos compostos de acordo com a presente invenção são facilmente avaliadas nos ensaios de citotoxicidade in vitro e em tumores experimentais in vivo.

Citotoxicidade in vitro

Avaliou-se a actividade citotóxica de complexos de platina in vitro utilizando células de melanoma murino B16-F10 e células de carcinoma de cólon humano HCT-116. manteve-se a cultura de linha de células B16-F10 em Meio Essencial Mínimo de Eagle (MEM) com sais de Earle (Gibco, Grand Island, NY) enriquecido com 2 mmoles de L-glutamina, 2,06 mmoles de piruvato de sódio, insulina (0,26 unidade/ml), penicilina/estreptomicina (10 unidades/ml e 10 microgramas/ml respectivamente), aminoácidos não essenciais MEM (0,6% Gibco, Grand Island, NY) e 10% de soro de bovino fetal (Hyclone; Logan, UT). Desenvolveram-se as células HCT-116 em meio de McCoy 5A (Gibco modificado, Grand Island, NY) suplementado com 2 mmoles de L-glutamina, 0,12 mmoles de L-serina, 0,17 mmoles de asparagina, 1,5 mmoles de piruvato de sódio, aminoácidos essenciais MEM (0,67 Gibco, Grand Island, NY), vitaminas MEM (0,6 % Gibco, Grand island, NY), soro de vitela fetal (10% Hyclone; Logan, UT) e penicilina/estreptomicina (10 unidades/ml e 10 microgramas/ml, respectivamente). Incubaram-se ambas as linhas de células à temperatura de 37⁰ C em ar equilibrado com dióxido de carbono a 5%, num incubador de grande humidade.

Recolheram-se as células na fase de desenvolvimento logarítmico por tripsinização moderada e adicionaram-se 4000 células em cada cavidade de uma placa de microtitulação de 96 cavidades (Costar; Cambridge, MA). Incubaram-se as placas à temperatura de 37°C sob atmosfera de dióxido de carbono a 5%, durante uma noite para permitir a ligação das células à placa. Em seguida, trataram-se as células com um complexo de platina de acordo com a presente invenção, com cisplatina ou com iproplatina e, em seguida, incubaram-se durante 72 horas.

Após incubação, inverteram-se as placas e agitaram-se para retirar o meio, o fármaco e as células desligadas. Adicionou-se formalina a 10% em solução de cloreto de sódio tamponada com fosfato e fixaram-se as células durante 10 minutos. Retirou-se, então o fixador, secaram-se as placas ao ar e coraram-se com violeta de cristal a 0,0075% durante 15 minutos, lavaram-se 2 vezes e secaram-se ao ar. Solubilizou-se o corante com 0,2 ml de uma mistura de ácido acético 0,2 M/álcool etílico (1:1) e determinaram-se as densidades ópticas num leitor de placas de microtitulação Dynatech MR600 (Dynatech; Chantilly, VA). Calcularam-se os valores de Cl_{50} por análise de regressão linear dos dados de absorção.



Actividade sobre Leucemia Murina L1210

Os complexos de platina de acordo com a presente invenção foram ensaiados para determinação da actividade anti-tumoral sobre leucemia murina L1210. Inocularam-se por via intraperitoneal ou intracerebral murganhos CDF1 com pesos de 20 g com 10^6 ou 10^5 células ascíticas de leucemia L1210, respectivamente.

Iniciou-se a administração do fármaco no dia seguinte à implantação intraperitoneal do tumor ou 3 dias após a implantação intracerebral. Administraram-se os complexos com doses diversas por injeção intraperitoneal. Utilizaram-se grupos de 4 a 6 murganhos para cada dose e trataram-se com uma dose única de complexo, no dia do início do tratamento. Incluiu-se em cada experiência um grupo de controlo constituído por 10 murganhos tratados com solução de cloreto de sódio. Em cada experiência os grupos de controlo positivo eram constituídos por grupos tratados com cisplatina ou com iproplatina.

Pesaram-se os murganhos antes do tratamento e novamente no 5º ou 6º dias e utilizou-se a variação média de peso como medida de toxicidade. Observaram-se os animais diariamente para verificação da mortalidade e deram-se as experiências por terminadas após 30 dias. Determinou-se a actividade anti-tumoral com base na relação T/C em percentagem, que é a relação entre o tempo médio de sobrevivência no grupo tratado com o fármaco e o tempo mé-

dio de sobrevivência do grupo de controlo tratado com solução de cloreto de sódio, multiplicada por 100.

De um modo geral, os murganhos tratados com solução de cloreto de sódio apresentaram um tempo de sobrevivência médio de 7 dias. Considerou-se o complexo activo se a relação T/C obtida era maior ou igual a 125%.

Actividade sobre o sarcoma M5076

Os complexos de platina de acordo com a presente invenção foram também avaliados para a actividade anti-tumoral sobre o sarcoma M5076. Inocularam-se por via subcutânea com um fragmento de sarcoma M5076 grupos de 8 murganhos BDF1.

Decorridos 5 dias após a implantação, iniciou-se o tratamento com os complexos por via intraperitoneal ou endovenosa e continuou-se nos dias 9º, 13º e 17º dias com um total de 4 tratamentos. Avaliaram-se entre 4 a 6 doses de cada composto em estudo.

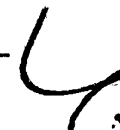
Em cada experiência incluíram-se um grupo de controlo tratado com solução de cloreto de sódio e grupos tratados com cisplatina. Observaram-se diariamente os murganhos para determinação dos sobreviventes e deram-se as experiências por concluídas 75 a 80 dias depois.

Os murganhos tratados com solução de cloreto de sódio, que constituíam o controlo, apresentaram um tempo de sobrevivência médio compreendido entre 44,5 e 50 dias. Determinou-se a actividade anti-tumoral com base em: a) o tempo de sobrevivência médio dos murganhos tratados com o fármaco relativamente ao tempo de sobrevivência médio dos controlos (T/C em percentagem); e b) o tempo médio para os tumores alcançarem 1 g nos murganhos tratados com o fármaco relativamente aos controlos (T-C). Considerou-se um complexo como activo se o valor T-C obtido era igual ou superior a 13 dias.

Actividade sobre Leucémia Murina P388

Ensaíram-se os complexos de platina de acordo com a presente invenção, para determinação da actividade anti-tumoral sobre leucémia murina P388. Inocularam-se murganhos CDF1 com pesos de 20 g, por via endovenosa, com 10^6 células ascíticas de leucémia P388.

A administração do fármaco sob a forma de complexos de platina iniciou-se no dia seguinte à inoculação do tumor por via endovenosa. Administraram-se os complexos com várias doses por gavagem oral. Utilizaram-se grupos de 6 murganhos para cada dose e trataram-se com uma dose única do complexo, no dia do início do tratamento. Incluiu-se em cada experiência um grupo de controlo de 10 murganhos tratados com solução de cloreto de sódio. Inclui-



ram-se para cada experiência, como controlos positivos, grupos tratados com cisplatina.

Pesaram-se os murganhos antes do tratamento e no 5^o ou no 6^o dia e utilizou-se a variação média de peso como medida de toxicidade. Observaram-se os animais diariamente para determinação da mortalidade e deram-se as experiências por terminadas após 30 dias. Determinou-se a actividade anti-tumoral com base na relação T/C em percentagem, a qual representa a relação entre o tempo médio de sobrevivência no grupo tratado com o fármaco e o tempo médio de sobrevivência do grupo tratado com solução de cloreto de sódio, multiplicado por 100.

De um modo geral, os murganhos tratados com solução de cloreto de sódio apresentaram um tempo de sobrevivência médio de 7 dias. Considerou-se um complexo como activo se a relação T/C observada era superior ou igual a 125%.

Preparação da composição com o fármaco e método para a sua utilização

Para os estudos de toxicidade in vitro anteriormente descritos dissolveram-se ou suspenderam-se os compostos, dependendo da sua solubilidade, em cloreto de sódio a 0,9% ou em etanol a 10% em cloreto de sódio a 0,9%. Preparam-se os compostos para o tratamento in vivo mediante dissolução ou suspensão em água

4.

(quantidades mínimas de Tween 80), solução de cloreto de sódio a 0,9% ou etanol a 10% em cloreto de sódio a 0,9%. Utilizou-se azeite ou óleo de sementes de algodão para o estudo in vivo quando os compostos eram solúveis em óleo (ver, por exemplo, no Quadro 8, um composto solúvel em azeite, exemplo 9 (derivado 2-etil-hexanoato), a seguir).

Os complexos de platina de acordo com a presente invenção possuem grande actividade anti-tumoral (ver, por exemplo os Quadros 7 a 9, seguintes). Assim, os compostos de acordo com a presente invenção são utilizáveis na terapêutica de mamíferos ou de outros animais, com doenças provocadas por tumores, devido à sua capacidade para inibir o desenvolvimento de tumores nos mamíferos.

Portanto, a presente invenção proporciona um método para o tratamento terapêutico de um animal hospedeiro portador de um tumor maligno, que consiste em administrar a esse hospedeiro uma quantidade eficaz inibidora de tumor de um composto de acordo com a presente invenção, tal como se referiu anteriormente ou de uma composição farmacêutica que o contenha.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas que contêm uma quantidade eficaz inibidora de tumor de um composto de acordo com a presente invenção, referido anteriormente, em associação com um veículo ou um dissol-



vente inertes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Estas composições podem preparar-se sob qualquer forma farmacêutica apropriada para o modo de administração anteriormente indicado.

As preparações de acordo com a presente invenção ou para administração farmacêutica, incluem soluções, suspensões ou emulsões estéreis, aquosas ou não aquosas (por exemplo óleo ou álcool). Podem também preparar-se sob a forma de composições sólidas que se podem dissolver num dissolvente apropriado, tal como água estéril, soro fisiológico, álcool, PEG-400, óleo etc., ou em outros meios estéreis apropriados para aplicação tópica, oral ou administração injectável, antes do uso da composição.

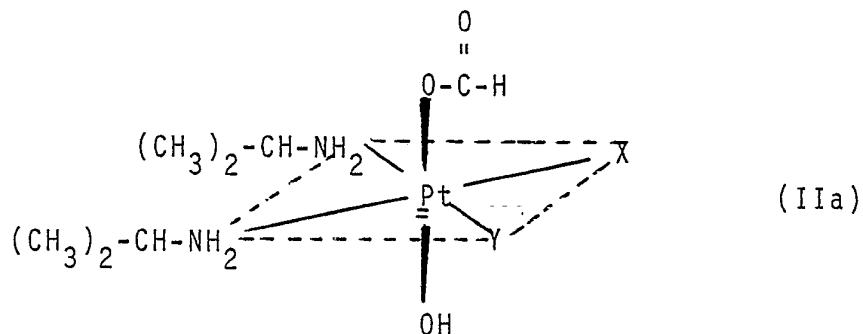
Será de considerar que as quantidades preferidas reais dos complexos de platina a utilizar variarão de acordo com o componente em causa, a composição, o modo de aplicação e o local, hospedeiro e doença a tratar. Muitos factores modificam a acção do fármaco e devem ser considerados pelos técnicos, como, por exemplo, a idade, a massa corporal, o sexo, o regime dietético, o tempo e a via de administração, a taxa de excreção, a doença do hospedeiro, a associação de fármacos, as reacções de sensibilidade e a gravidade da doença. Pode realizar-se a administração de forma contínua ou periódica, de acordo com a dose máxima tolerada. As taxas de aplicação óptimas para um dado conjunto de condições podem ser facilmente determinadas por um técnico, utilizando-se testes para de terminação de posologia convencionais, tendo em vista as directivas anteriormente apresentadas.

4

Em seguida, proporcionam-se exemplos não limitativos para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção e exemplos que demonstram a sua utilização.

Exemplo 1

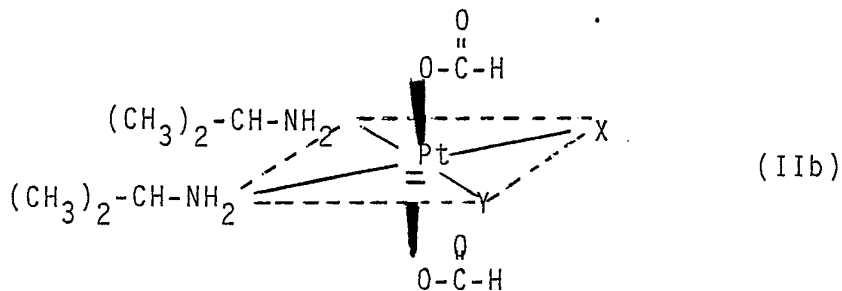
Dissolveram-se 500 mg do complexo [equatorial]-dicloro-[axial]-di-hidroxi-di-isopropilamina-platina "3D-Pt", em 10 ml de ácido fórmico e conservou-se na ausência de luz durante uma semana à temperatura de 25⁰C. Em seguida, retirou-se o excesso de ácido num aparelho ROTOVAPOR, a uma temperatura compreendida entre 35⁰ e 40⁰ C e depois dissolveu-se o resíduo proveniente do processo sob vazio em 10 ml de acetona e filtrou-se a mistura. Em seguida, extraiu-se o filtrado com 100 ml de éter etílico e recolheu-se por filtração os cristais (Cr-1) do derivado monoéster do ácido fórmico (formato). Separou-se o filtrado etéreo (F-1) para eventual tratamento e/ou purificação subsequente e lavaram-se os cristais (Cr-1) com 15 ml de éter etílico, após o que se adicionou o líquido de lavagem (F-2) à mistura F-1 para se obter uma mistura (F-3). Lavaram-se os cristais do monoéster (Cr-1) com 25 ml de SKELLYSOLVE-B e depois secou-se sob vazio dos cristais a uma temperatura compreendida entre 40⁰ C e 50⁰ C durante 24 horas. Obtiveram-se cerca de 430 mg dos derivados monoéster do ácido fórmico puros de 3D-Pt de fórmula geral



Exemplo 2

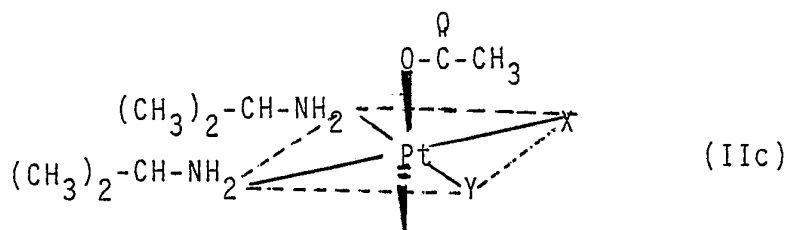
Dissolveram-se 100 mg de 3D-Pt em 4 ml de ácido fórmico e conservou-se na ausência de luz durante uma semana, formando-se um precipitado que se separou por filtração e se guardou.

Retirou-se o excesso de ácido fórmico por meio de um aparelho ROTOVAPOR, à temperatura de 50°C sob vazio e extraiu-se o resíduo com 15 ml de acetona e em seguida evaporou-se a acetona por meio de um aparelho ROTOVAPOR. Em seguida, ressuspendeu-se o resíduo em 20 ml de éter etílico e recolheu-se por filtração um sólido cristalino. Secou-se o sólido cristalino à temperatura de 50°C sob vazio durante 24 horas para se obterem 70 mg de um composto de fórmula geral



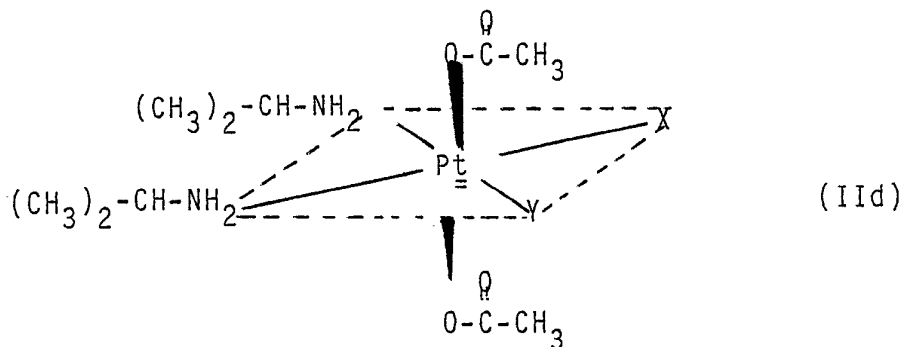
Exemplo 3

Adicionaram-se 650 mg de 3D-Pt a 20 ml de ácido acético glacial e agitou-se essa mistura durante 2 horas. Conservou-se a mistura durante 10 dias à temperatura de 25^o C na ausência da luz e tratou-se de acordo com o método descrito no Exemplo 1. Este processo permitiu obter cerca de 550 mg de um composto de fórmula geral



Exemplo 4

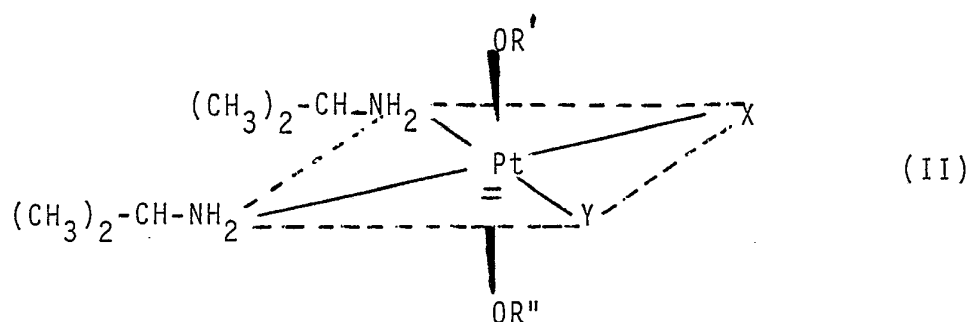
Adicionaram-se 650 mg de 3D-Pt a 20 ml de ácido acético glacial e agitou-se a mistura durante 2 horas, seguido de 3 dias à temperatura de 70^oC, na ausência da luz. Após transformação substancialmente de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 2 anterior, a mistura deu cerca de 550 mg de um composto de fórmula geral



4.

Exemplos 5-10

Obtiveram-se os compostos dos Exemplos de 5 a 10 de fórmula geral



cujos substituintes se apresentam no Quadro 1, mediante a aplicação dos procedimentos descritos nos Exemplos de 1 a 4 e por reação do correspondente derivado de ácido carboxílico com 3D-Pt.

QUADRO 1

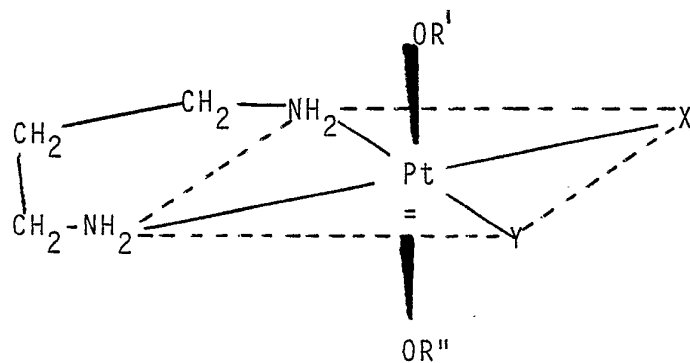
Ex. No.	X	Y	R'	R''
5	-Cl	-Cl	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$	-H
6	-Cl	-Cl	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$
7	-Cl	-Cl	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$	-H

QUADRO I (Continuação)

Ex.No.	X	Y	R [']	R ^{''}
8	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$
9	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H
10	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$

Exemplos 11-23

Também para ilustrar a realização prática da presente invenção podem preparar-se os compostos dos Exemplos 11 a 23 de fórmula geral



L.

e cujos substituintes se indicam no Quadro 2, seguindo substancialmente os procedimentos indicados anteriormente, fazendo reagir o derivado de ácido carboxílico apropriado com os complexos de platina di-hidroxi axiais apropriados.

QUADRO 2

Ex. No.	X	Y	R'	R''
11	-Cl	-Cl	O " -C-H	-H
12	-Cl	-Cl	O " -C-H	O " -C-H
13	-Cl	-Cl	O " -C-CH ₃	-H
14	-Cl	-Cl	O " -C-CH ₃	O " -C-CH ₃
15	-Cl	-Cl	O " -C-CH ₂ -CH ₃	-H
16	-Cl	-Cl	O " -C-CH ₂ -CH ₃	O " -C-CH ₂ -CH ₃
17	-Cl	-Cl	O " -C-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-H

QUADRO 2 (Continuação)

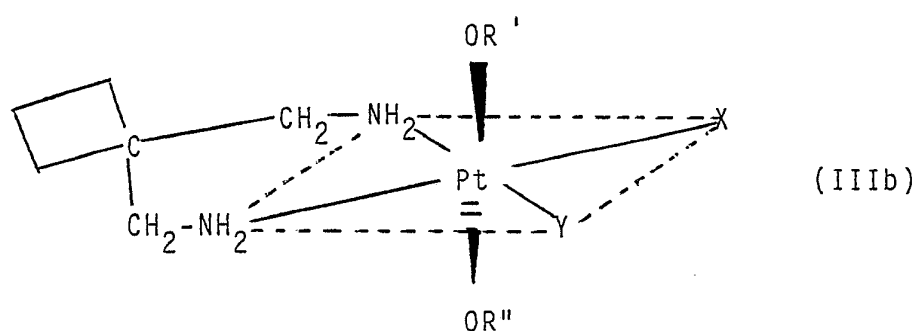
Ex. No.	X	Y	R'	R''
18	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$
19	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H
20	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
21	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \text{"} \text{ ' } \text{ ' } \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	-H
22	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \text{"} \text{ ' } \text{ ' } \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \text{"} \text{ ' } \text{ ' } \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$
23	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \text{"} \text{ ' } \text{ ' } \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$	

QUADRO 3 (Continuação)

Ex. No	X'	X''	R _Q	R _V	R _W	R _Z
27	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O NH}_2 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O NH}_2 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}- \end{array}$
28	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O NH}_2 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}- \end{array}$	-H	-H
29	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O NH}_2 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O NH}_2 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}- \end{array}$
30	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O OH OH O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$		-H	-H
31	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O OH OH O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{O OH OH O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$	
32	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O OH} \quad \text{OH O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$		-H	-H
33	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O OH} \quad \text{OH O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{O OH} \quad \text{OH O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$	

Exemplos 34-46

Também para ilustrar a realização prática da presente invenção, podem preparar-se os compostos dos Exemplos 34 e 46 de fórmula geral



cujos substituintes se indicam no Quadro 4 seguinte, seguindo substancialmente os procedimentos descritos anteriormente, fazendo reagir os derivados de ácido carboxílico apropriados com os complexos de platina di-hidroxi axiais apropriados

QUADRO 4

Ex. No.	X	Y	R'	R''
34	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-H} \end{array}$	-H
35	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-H} \end{array}$

4.

QUADRO 4 (Continuação)

Ex. No.	X	Y	R'	R''
			O	
			"	
36	-Cl	-Cl	-C-CH ₃	-H
			O	O
			"	"
37	-Cl	-Cl	-C-CH ₃	-C-CH ₃
			O	
			"	
38	-Cl	-Cl	-C-CH ₂ -CH ₃	-H
			O	O
			"	"
39	-Cl	-Cl	-C-CH ₂ -CH ₃	-C-CH ₂ -CH ₃
			O	
			"	
40	-Cl	-Cl	-C-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-H
			O	O
			"	"
41	-Cl	-Cl	-C-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-C-(CH ₂) ₂ -CH ₃
			O	
			"	
42	-Cl	-Cl	-C-CH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-H
			C ₂ H ₅	

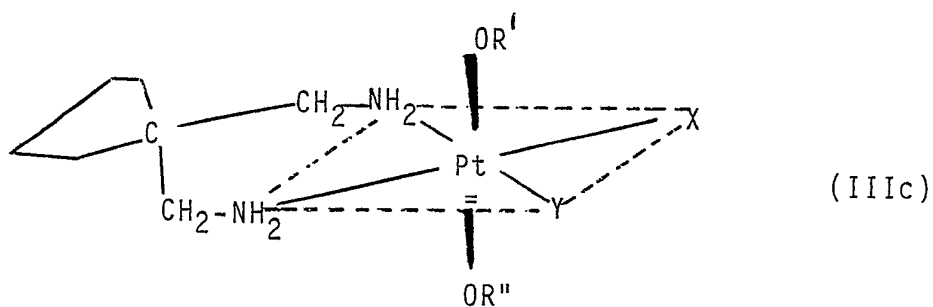
4.

Quadro 4 (continuação)

Ex. No.	X	Y	R'	R''
43	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
44	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	-H
45	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$
46	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$	

Exemplo 47-59

Também para ilustrar a realização prática da presente invenção, podem preparar-se os compostos dos Exemplos 47 a 59 de fórmula geral



4.

que são substituídos de acordo com a lista apresentada no Quadro 5 seguinte, seguindo substancialmente os procedimentos descritos anteriormente, fazendo reagir os derivados de ácido carboxílico apropriados com os complexos de platina di-hidroxi axiais apropriados

QUADRO 5

Ex. No.	X	Y	R'	R''
47	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{H} \end{array}$	-H
48	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{H} \end{array}$
49	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	-H
50	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$
51	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	-H
52	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$

4

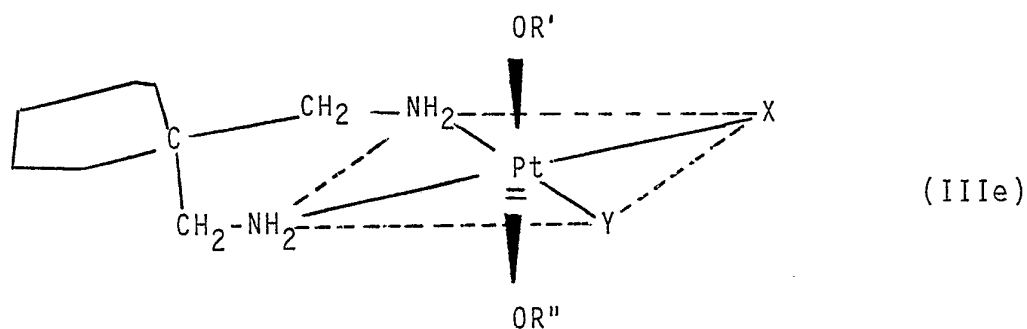
QUADRO 5 (Continuação)

Ex. No.	X	Y	R'	R''
53	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$	-H
54	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$
55	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \end{array}$	-H
56	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \end{array}$
57	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	-H
58	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$
59	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$	

4.

Exemplos 60-72

Também para ilustrar a realização prática da presente invenção, podem preparar-se os compostos dos Exemplos 60 a 72 de fórmula geral



cujos substituintes se indicam a seguir no Quadro 6, seguindo substancialmente os procedimentos descritos anteriormente, fazendo reagir os derivados de ácido carboxílico apropriados com os complexos de platina di-hidroxi axiais apropriados

QUADRO 6

Ex. No.	X	Y	R	R''
60	-Cl	-Cl	$\begin{matrix} O \\ \\ -C-H \end{matrix}$	-H
61	-Cl	-Cl	$\begin{matrix} O \\ \\ -C-H \end{matrix}$	$\begin{matrix} O \\ \\ -C-H \end{matrix}$

L.

Quadro 6 (Continuação)

Ex. No.	X	Y	R'	R''
62	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	-H
63	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$
64	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	-H
65	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$
66	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$	-H
67	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$
68	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{"} \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H

4.

Quadro 6 (Continuação)

Ex. No.	X	Y	R'	R''
69	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
70	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	-H
71	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$
72	-Cl	-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \text{ OH} \text{ OH} \text{ O} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$	

Os compostos e os procedimentos descritos anteriormente são meramente ilustrativos da presente invenção que não é limitada aos compostos e aos procedimentos descritos.

Outros exemplos de procedimentos equivalentes e compostos serão evidentes para os especialistas na matéria, com base nos exemplos ilustrativos anteriores. Deste modo, esses procedimentos e composições equivalentes são abrangidos pelo âmbito da presente invenção e pelas correspondentes reivindicações.

Ensaio In Vitro e In Vivo

Ensaíram-se compostos representativos da presente invenção de acordo com o ensaio de citotoxicidade in vitro e com experiências sobre tumores in vivo, de acordo com os procedimentos indicados anteriormente. Os resultados destas avaliações apresentam-se nos Quadros 7-10.

QUADRO 7

CITOTOXICIDADE IN VITRO

COMPOSTO	C ₁₅₀ (microgramas/ml)	
	B16	HCT116
Cisplastina	5,4-7,3	4,2-4,5
Iproplatina	66,8-243	20,2-31,2
Exemplo 1	5,6	11
Exemplo 3	5	3,2
Exemplo 4	5,5	6,2
Exemplo 5	5,3	1,6
Exemplo 6	15,2	12,8
Exemplo 8	NT	0,3
Exemplo 9 ^a	NT	NT

NT = Não testado

^a/Solúvel em óleo, portanto, não ensaiado in vitro.

L.

Inibição de Leucemia Murina L210

O quadro 8 contém um resumo das avaliações para alguns dos compostos exemplificativos relativamente à actividade anti-tumoral sobre a leucemia murina L210. Apresenta-se para cada composto a percentagem máxima da relação T/C alcançada e a dose que produz esse efeito.

QUADRO 8

INIBIÇÃO DA LEUCEMIA MURINA L1210

COMPOSTO	MAXIMO% T/C	DOSE ^a
<u>A. Tumor implantado por via intraperitoneal</u>		
Cisplatina	143-207	8-10
Iproplatina	143-171	40
Exemplo 1	136	40
Exemplo 3	164	32
Exemplo 4	143	60
Exemplo 5	143	16
Exemplo 6	129	40
Exemplo 8	143	16
Exemplo 9	100	120
<u>B. Tumor implantado por via intracerebral</u>		
Cisplatina	114	10
Iproplatina	157	40
Exemplo 3	129	60
Exemplo 4	114	60

4.

a/ Dose em mg/kg administrada por via intraperitoneal 1 vez por dia a murganhos com um tumor implantado por via intraperitoneal ou no 3^o dia a murganhos com implantação tumoral por via intracerebral.

Inibição do Sarcoma M5076

Os resultados do ensaio de alguns complexos de platina de acordo com a presente injeção estão resumidos no Quadro 9 que indica a percentagem máxima de T/C e o valor de T-C alcançado por cada complexo e a dose que produz esse efeito.

QUADRO 9

INIBIÇÃO DO SARCOMA M5076

COMPOSTO	TRATAMENTO		DOSE ^a	MÁXIMO	
	VIA	MÁXIMO % T/C		T-C (DIAS)	DOSE ^a
Cisplatina	ip ^a	126	4,8	33	4,8
	iv ^a	114-126	3,6-4,8	25-27,3	4,8
Iproplatina	ip	160+ ^b	48	34,5	36
Exemplo 3	ip	140	24	38,5+	24
Exemplo 4	ip	97	36	29,6	36
Exemplo 5	iv	124	16	16,3	24

a/ Dose em mg/Kg administrada nos 5^o, 9^o, 13^o e 17^o dias em que "ip" e "iv" representam a administração intraperitoneal e intravenosa, respectivamente.

4

b/ Sobreviventes a longo prazo, com tumor.

Inibição de Leucemia Murina P388

Os resultados do ensaio de alguns complexos de platina de acordo com a presente invenção estão resumidos no Quadro 10, o qual apresenta a percentagem máxima de T/C conseguida para cada complexo e a dose que produz esse efeito.

QUADRO 10

INIBIÇÃO DE LEUCEMIA P388

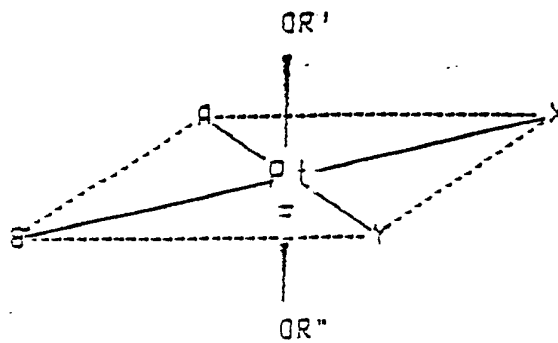
COMPOSTO	TRATAMENTO	
	MAXIMO % T/C	DOSE ^a
Cisplatina	173	12
Exemplo 1	127	120
Exemplo 3	144	96
Exemplo 5	167	120

a/ Dose em mgs/kg, administrada por via oral (por gravagem),
1 vez no 1º dia.

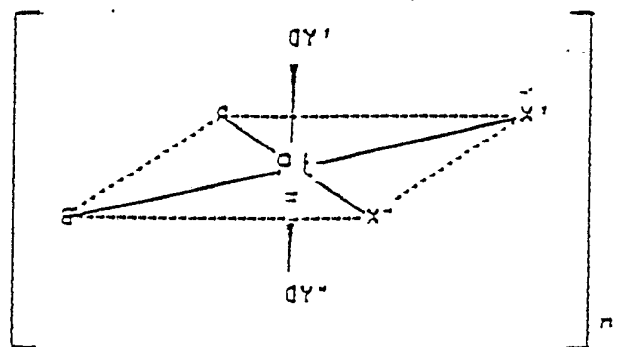
4.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



4.

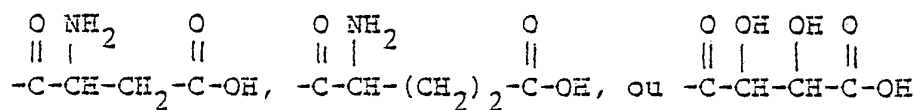


em que:

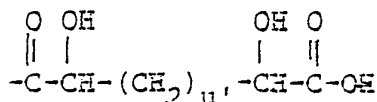
A e B representam, cada um, independentemente, uma amina ou uma amina monodentada ou A e B representam, considerados conjuntamente, uma amina bidentada, apresentando-se, na fórmula geral I, os símbolos A e B ligados ao átomo de platina através dos seus átomos de azo to mediante uma ligação coordenada;

X e Y representam, cada um, independentemente, um átomo de halogênio;

R' e R'' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um grupo alcanoílo C₁₋₂₀, aroílo, hetero-aroílo,



ou um grupo de fórmula geral

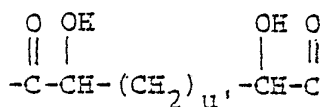
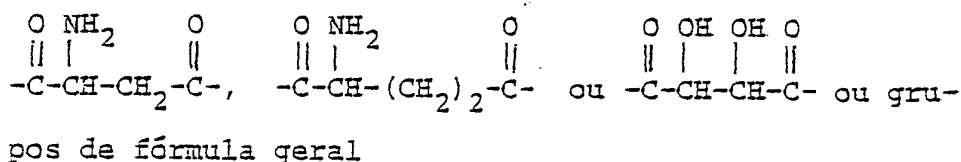


4.

na qual u' representa um número inteiro de 1 a 5, com a condição de um dos símbolos R' e R" não representar um átomo de hidrogênio e ainda de os símbolos A, B, X e Y representarem, estruturalmente, substituintes equatoriais relativamente a OR'-Pt-OR";

n' representa o número inteiro 1 ou 2;

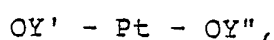
um dos símbolos X' e X" representa um átomo de halogênio e o outro representa um grupo aciloxi C₁₋₁₀ e Y' e Y" representam, cada um, independentemente, um grupo acilo C₁₋₁₀ quando n' representa o número inteiro 1, com a condição de A, B, X' e X" representarem substituintes equatoriais sob o ponto de vista estrutural; ou X' e X" representam, cada um, independentemente, um átomo de halogênio e Y' e Y" representam 4 grupos disponíveis dos quais, pelo menos, 2 se ligam formando um dímero, mediante uma ponte constituída por um grupo derivado de um ácido dicarboxílico escolhido entre grupos



na qual u' representa um número inteiro de 1 a 5; e os restantes são, independentemente, átomos de hidrogênio

4.

ou grupos alcanóilo C_{1-10} , aroílo ou hetero-aroílo quando n' representa o número inteiro 2, com a condição de A, B, X' e X" representarem, estruturalmente, substituintes equatoriais relativamente a



caracterizado pelo facto de se acilar, na presença de um dissolvente apropriado e dissolvido em um ácido carboxílico apropriado, um composto intermédio correspondente comportando grupos hidroxí eventualmente protegidos como, por exemplo, grupos hidroxí previamente acilados transformados em sais com um ião metálico, tal como um sal sódico, ou outros similares, utilizando um derivado de um ácido carboxílico e de se separar e/ou purificar, seguidamente, os derivados acilados resultantes.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R' e R" representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo C_{1-20} , aroílo ou hetero-aroílo com a condição de um dos símbolos R' e R" não representar um átomo de hidrogénio e A, B, X e Y representarem, estruturalmente, substituintes equatoriais relativamente a $OR' - PT - OR''$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a pre

4.

paração de compostos de fórmula geral I na qual A e B representam, cada um, independentemente, um grupo escolhido entre grupos amina, amina alicíclica C_{3-7} ou amina de cadeia ramificada ou linear C_{1-6} ; ou A e B representam, considerados conjuntamente, um grupo diamino aliciclíco C_{3-7} , diamino-alquilo C_{3-7} , ou bis(aminometil)-cicloalquilo C_{3-7} ; e R' e R" representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo C_{1-20} , aroílo ou hetero-aroílo com a condição de um dos símbolos R' e R" não representar um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R' e R" representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo C_{1-10} com a condição de um dos símbolos R' e R" não representar um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R' e R" representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo C_{1-10} com a condição de um dos símbolos R' e R" não representar um átomo de hidrogénio, caracterizado

4.

pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A e B representam, considerados conjuntamente, um grupo 1,2-diaminociclohexano, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de o 1,2-diaminociclohexano se apresentar sob a configuração cis, trans(d,l), trans(l) ou trans(d).

8.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A e B representam, cada um, um grupo isopropilamina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 8, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual um dos símbolos R' e R" representa um grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo ou 2-etil-hexanoílo e o outro representa um átomo de hidrogénio ou um grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo ou 2-etil-hexanoílo, caracterizado pelo facto de se utilizarem

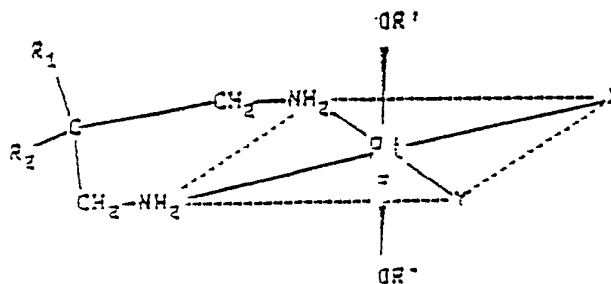
4.

compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 9, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual um dos símbolos R' e R'' representa um átomo de hidrogênio e o outro representa um grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo ou 2-etil-hexanoílo e X e Y representam, cada um, um átomo de cloro, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 9, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R' e R'' representam ambos um grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo ou 2-etil-hexanoílo; e X e Y representam, cada um, um átomo de cloro, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

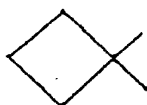
12.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral



4.

na qual R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-6} , ciclo-alquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} ou aril (C_{6-10})-alquilo C_{1-6} ou R_1 e R_2 representam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, um grupo ciclo-alquilo C_{3-7} , caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 12, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, cada um, um grupo CH_3-CH_2- ou R_1 e R_2 representam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, um grupo



ou



ou um grupo de fórmula geral



na qual R representa, independentemente, um átomo de halogênio ou um grupo alquilo C_{1-6} e m representa zero ou um número intei-

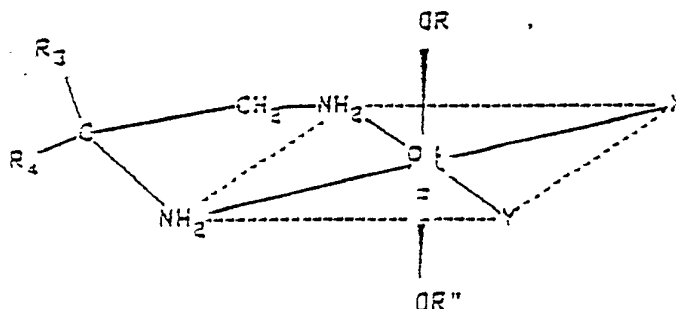
4.

ro de 1 a 10, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 12, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, um grupo ciclo-hexilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 14, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual um dos símbolos R' e R'' representa um grupo acetilo e o outro representa um átomo de hidrogénio ou um grupo acetilo e X e Y representam, cada um, um átomo de cloro, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

16.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral



4.

na qual R_3 e R_4 representam, cada um, um grupo alquilo- C_{1-6} ou R_3 e R_4 representam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, um grupo ciclo-alquilo C_{3-6} , caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X e Y representam ambos um átomo de cloro e A e B representam, considerados conjuntamente, uma propanodiamina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral Ia na qual n' representa o número inteiro 1, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19.- Processo de acordo com a reivindicação 18, para a preparação de compostos de fórmula geral Ia na qual um dos símbolos X' e X'' representa um átomo de cloro e o outro um grupo 2-etil-hexanoiloxi e Y' e Y'' representam, cada um, um grupo 2-etil-hexanoílo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

...

4.

20.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas utilizadas no tratamento de tumores malignos, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade eficaz sob o ponto de vista farmacêutico de um composto de fórmula geral I ou Ia, como ingrediente activo, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, com um veículo ou diluente inerte aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

© Agente Oficial da Propriedade Industrial

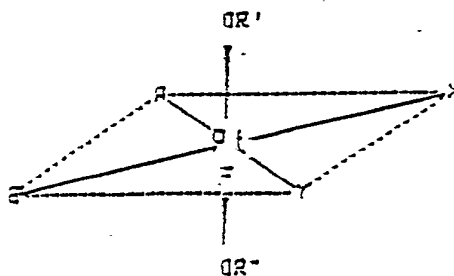
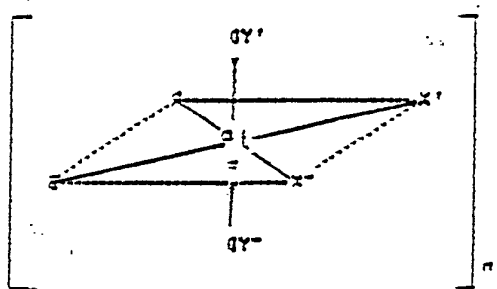
Agente

4.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS AXIAIS DE HIDROXI-ÁCIDOS E DE ÁCIDOS MONO- E DICARBOXÍLICOS SOLÚVEIS EM ÁGUA E EM OUTROS DISSOLVENTES COM ACÇÃO ANTITUMORAL E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



que consiste em acilar um composto intermédio correspondente

4.

comportando grupos hidroxí e em separar e/ou purificar, seguidamente, os derivados acilados resultantes.

Estes compostos, que exibem intensa acção antitumoral, são úteis no tratamento de tumores malignos em mamíferos e outros animais.

© Agente Oficial da Propriedade Industrial

Agente Oficial
