

BIBLIOGRAFIA

- (1) Una parte de este trabajo fue presentada en la XX Reunión bienal de la Real Sociedad Española de Química, Castellón 24-27 de Septiembre de 1984. Resumen n° 26-127.
- (2) Autor al cual se remitirá la correspondencia relativa a este trabajo.
- (3) GRASLEY, R. y HUISGEN, R.: *Tetrahedron Lett.*, 12, 9 (1960).
- (4) TUFARIELLO, J.: *Acc. Chem. Ress.*, 12, 11 (1979).
- (5) LLAMA HURTADO, E. F. y GONZALEZ TRIGO, G.: *Ann. Quim.* 80 C, 246 (1984).
- (6) LLAMA HURTADO, E. F. y GONZALEZ TRIGO, G.: *Heterocycles*, 24, 719 (1986).
- (7) SMITH, P. y ROBERTSON, J.: *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1197 (1962).
- (8) BALAJAH, V. y JEYARAMAN, R.: *Indian J. Chem.*, 15B, 597 (1978).

Estudio de las actividades antitumorales y/o antitripanosómicas de dos

nuevas series de complejos del Pt(II): $\text{cis-Pt(L)}_2 \text{Br}_2$

(donde L = Derivado de Tiazol y/o derivado de sulfonamida)

y cis-Pt(L)(X) (Donde $n = 1$ ó 2 ; L = 1,2 Diaminociclohexanoy X^- ó X^{2-} = Aniones mono o bidentados de los

ácidos orgánicos.

por

D. CRACIUNESCU^{***}, C. MOLINA*, R.M. CARVAJAL*,
A. DOADRIO LOPEZ*, M.BERGER** y C. GHIRVU****Departamento de Química Inorgánica y Analítica
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid
28040.-Madrid. España.**Institut für Toxicologie und Chemotherapie
DKFZ Heidelberg
República Federal de Alemania***Cátedra de Química Física
Institutul Politehnic Iasi
Iasi. Rumania

RESUMEN

En este trabajo se describen las actividades antitumorales (frente a las ratas portadoras de los tumores P₃₈₈ y/o Yoshida ascítico) y antitripanosómicas (frente a las ratas infectadas con *T. brucei* y/o *T. Congolense*) desplegados por dos tipos de complejos del Pt(II):

- a) $\text{cis-Pt(L)}_2 \text{Br}_2$ (donde L = derivado de tiazol y/o de sulfonamida). Se trabajó con los siguientes ligandos (L): 2 amino-5 clorometiltiazol; 2 isopropiltiazol; 2 amino, 4,5 dimetiltiazol; 2-etilamino 1,3,4. tiadiazol; 2 amino-5,6 dihidro-4 H ciclopentatiazol; 2 amino-5 Bromotiazol; Sulfapirazina, Sulfaisomidina; Sulfamoxol; Sulfametoxipiridazina; Sulfaetidiol.

*.- Trabajo subvencionado por la CAYCYT (Proyecto 1529/82). Madrid. España

**.- Autor al que debe dirigirse toda la correspondencia.

- b) cis-Pt(L)(X) donde $L = 1,2$ diaminociclohexano y X^- ó X^{2-} ($n = 1$ ó 2), son los aniones mono o bidentados de los ácidos orgánicos siguientes: 2,5 dihidroxisulfonbenzenico; 1,3,5 benzenotricarboxílico; Bromolactobionato; Hexahidroxiheptanoato; N-metilfólico ("Methotrexate"); Glutaconico; y el anión monodentado del indicador clásico "Naranja metilo".

Se ha realizado—en el caso de la primera serie de complejos— un cálculo O.M. Huckel para las moléculas de los ligandos (L). Los complejos han sido caracterizados a través de los datos del análisis químico y de sus espectros I.R.

SUMMARY

In this paper we report the antitumoral (against mices bearing the established P_{388} and/or Yoshida ascitic tumours) and antitrypanosomic properties (against mices infected with *T. brucei brucei* and/or *T. congolense*), of the two new classes of Pt (II) complexes:

- a) $\text{cis-Pt(L)}_2(\text{Br})_2$ where $L =$ thiazole and/or sulphonamide derivatives. The following ligands (L) were employed: 2 amino-5 chloromethylthiazole; 2 isopropylthiazole; 2 amino-4 methylthiazole; 2 amino-5,6 dihidro-4 H-cyclopentathiazole; 2 amino-4 chlorobenzothiazole; 2 amino-4,5 dimethylthiazole; 2 ethylamino 1,3,4 thiadiazole; 2 amino-5 Bromothiazole; Sulphapyrazine; Sulphaisomidine; Sulphamoxole; Sulphametoxypyridazine; Sulphaethidole.
- b) cis-Pt(L)(X) (where $n = 1$ or 2), $L = 1,2$ diaminociclohexano, and X^- or X^{2-} are the anions of the mono or bidentate organic acids. The following organic acid were employed: 2,5 dihidroxybenzenesulphonic; 1,3,5 benzenetricarboxylic; Bromolactobionate; Hexahidroxiheptanoic; N methylpholic acid ("Methotrexate"); Glutaconic acid; and the mono anion of the well known indicator "Methyl orange".

M.O. Huckel's calculations were performed for the ligands molecules (L) of the first series of complexes were characterized by chemical analysis and by I.R. spectroscopy.

I.—INTRODUCCION

En los últimos años, hemos diseñado varios complejos del Pt(II), de simetría molecular *cis*, análogos del medicamento clásico de acción anticancerosa $\text{cis-Pt(NH}_3)_2(\text{Cl})_2$ "Neoplatin" (1-8), con el fin de encontrar complejos del Pt(II) de elevada actividad antitumoral y que presenten a la vez menores efectos nefrotóxicos y/o hepatotóxicos, respecto al medicamento de referencia "Neoplatin" (1, 2, 3, 4, 6, 8).

Recientemente (6) hemos encontrado que los complejos del Pt(II), pertenecientes a la estructura general $\text{cis-Pt(L)}_2(\text{X})_2$ (donde $X = \text{Cl}^-$; $n = 1$ ó 2 , $L =$ derivado de tiazol, piridina, sulfonamida), presentaban bajos efectos nefrotóxicos, y a la vez con una moderada actividad antitumoral "in vivo" (ratas portadoras de tumores L_{1210} , P_{388} , S-180), una marcada actividad antitripanosómica (frente a las ratas infectadas con *T. brucei brucei*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. venezuelense*).

Hay que recordar, que, según N. Farrell (9), algunos complejos del Pt(II) de simetría molecular "cis" desplegaban un intenso efecto antitripanosómico frente a las ratas infectadas con *T. rhodesiense* (10). Ercoli y Craciunescu (11) postularon un mecanismo de acción no específico (de los complejos del Pt(II) y del Rh(III)) sobre las ratas infectadas con *T. cruzi* y/o con

T. venezuelense, Osuna y Craciunescu (12,13) pusieron de relieve las interesantes actividades "in vivo" desplegadas por los complejos del Pt(II), Pt(IV), Rh(III) sobre las ratas infectadas con *T. cruzi*. Parece que la idea de buscar nuevos agentes antitripanosómicos entre los complejos metálicos de comprobada acción antitumoral puede llevar a una interesantes observaciones y al diseño no sólo de las interacciones ADNK (es decir, el ADN Kineto-plasto del parásito *T. cruzi*) sino también (14) hacia el diseño de medicamentos de baja toxicidad renal y/o hepática, y de elevada acción frente a las infecciones producidas por los distintos tipos de Tripanosomas (Tripanosomas "Africanos" y también Tripanosomas "Americanos").

Nos pareció, por tanto, oportuno estudiar nuevas series de complejos $\text{cis-Pt(L)}_2(\text{Br})_2$ (donde $L =$ derivado de tiazol y/o derivado de sulfonamida), análogos de los complejos de gran actividad antitripanosómica y moderada actividad antitumoral, descritos recientemente por Craciunescu, es decir $\text{cis-Pt(L)}_2(\text{Cl})_2$, donde $L =$ derivado de tiazol y/o derivado de sulfonamida (8).

La segunda serie de complejos descritos en este trabajo, pertenecen a la estructura general cis-Pt(L)(X)_2 , $n = 1$ ó 2 ; $L = 1,2$ diaminociclohexano y X^- ó $X^{2-} =$ aniones de los ácidos orgánicos mono o bidentados. Estos complejos son interesantes (15,16), porque, presentan una solubilidad en el agua elevada (superior a la del "Neoplatin"), baja toxicidad renal, falta de resistencia cruzada con el "Neoplatin" y una actividad antitumoral y/o antitripanosómica igual o superior a la del "Neoplatin" (frente a las ratas portadoras de tumores leucémicos L_{1210}) y respectivamente frente a *T. brucei brucei*.

En el presente trabajo, se describen las actividades antitumorales (frente a las ratas portadoras de tumores P_{388} y Yoshida ascítico), y las actividades antitripanosómicas (frente a las ratas infectadas con *T. brucei brucei* y/o *T. congolense*) de los siguientes complejos cis-Pt(L)(X)_2 , donde $L = 1,2$ diaminociclohexano, $n = 1$ ó 2 y X^- ó X^{2-} aniones de los ácidos orgánicos monodentados o bidentados; todos ellos (8, 15, 16) presentan una solubilidad en el agua superior a la de 2 mg/ml (la solubilidad en el agua del "Neoplatin" es de solamente 1 mg/ml).

PARTE EXPERIMENTAL

1. — Síntesis de los nuevos complejos.

Los complejos pertenecientes a la primera serie (es decir $\text{cis-Pt(L)}_2(\text{Br})_2$ donde $L =$ derivado de tiazol y/o derivado de sulfonamida), han sido obtenidos por la reacción entre K_2PtBr_4 disuelto en el agua y los ligandos (L) disueltos en mezclas 1:1 (Etanol-agua). Se ha trabajado siempre con estequiometría $\text{Pt}^{2+} : L = 1:2$. Las mezclas de reacción, se han agitado (con calentamiento suave a 30–60 °C) durante 3–4 horas. Los complejos precipitan en forma de polvos microcristalinos de color marrón-rojizo o marrón.

Se han filtrado sobre crisoles G4, y se han lavado con Etanol y Eter. Luego se han guardado en un desecador sobre CaCl_2 . Estos complejos neutros del Pt(II) son estables a la exposición de la luz y el aire. Son poco solubles en agua (<0.5 mg/ml), pero muy solubles en DMSO, DMF y en piridina.

La segunda serie de complejos, es decir cis-Pt(L)(X)_n , $n = 1$ ó 2 $L = 1,2$ diaminociclohexano y X^- ó X^{2-} aniones de los ácidos orgánicos mono o bidentados, se han obtenido a partir del complejo cis-Pt(L)(Cl)_2 (donde $L = 1,2$ diaminociclohexano), obtenido según el método de Gale (17). A través de la hidrólisis en presencia de Ag NO_3 de este complejo, se obtienen las especies iónicas $\text{cis-Pt(L)(H}_2\text{O)}_2^{2+}(\text{NO}_3)_2^-$, que se han hecho reaccionar con los ácidos orgánicos (H_2X ó HX) disueltos en el agua según los procedimientos descritos por Gale (17) y por Craciunescu (2). Estos complejos, de color marrón (e incluso naranja-rojizo), son solubles en el agua (>2 mg/ml). Se filtraron sobre crisoles G4, y se lavaron con etanol y éter. Se han guardado en un desecador con CaCl_2 . Son estables a la exposición a la luz, y son también muy solubles en DMSO, y/o en DMF o piridina.

Algunos de ellos son extremadamente solubles en el agua (>15 mg/ml): los casos donde X^- son los aniones de los ácidos 2,5 dihidroxibencensulfónico; el anión del indicador clásico "Naranja de metilo"; y el anión del ácido hexahidroxihexanoico.

2.—Análisis químicos

Los complejos del Pt(II) han sido atacados con agua regia y el contenido en Pt % valorado por gravimetría; también se ha valorado el contenido en Pt % previa calcinación de las muestras en un horno eléctrico ($t = 950^\circ\text{C}$) y ulterior pesada del platino como Pt(O).

Los contenidos en N %, se han encontrado empleando el método clásico de Kjeldhal; el contenido en C %, O %, S % se ha encontrado por técnicas microanalíticas standard previa combustión de los complejos. El contenido en Br % se ha hallado, finalmente, en forma de Ag Br.

Los análisis químicos han sido realizados en los Laboratorios "Galbraith Laboratories" (Knoxville, TN, USA) y respectivamente "ABIC Lab" (Israel).

En todos los casos los resultados del análisis químico, no difieren en más de un 0,4 % de los contenidos teóricos, hecho que apunta claramente hacia la correcta formulación de estos complejos del Pt(II), en las dos series $\text{cis-Pt(L)}_2(\text{Br})_2$ ($L =$ derivado de tiazol y/o derivado de sulfonamida), y respectivamente cis-Pt(L)(X)_n (donde $L = 1,2$ diaminociclohexano y X^- ó X^{2-} aniones de los ácidos orgánicos, siendo $n = 1$ ó 2).

3.—Espectro I.R.

Los espectro I.R. de los nuevos complejos del Pt(II) y de los ligandos puros (respectivamente L , HX y H_2X) han sido realizados en pastillas de K Br con la ayuda de un espectrofotómetro U.R. 10 Zeiss Jena (rango $4000-600\text{ cm}^{-1}$), Perkin Elmer 457 (rango $4000-250\text{ cm}^{-1}$) o bien Perkin Elmer 657 (rango $4000-200\text{ cm}^{-1}$).

4.—Cálculos de O.M. Huckel.

Los cálculos de O.M. Huckel para los ligandos puros (L) —de la primera serie de los complejos— han sido realizados en el "Centrul de Calcul" Iasi, Rumania (Véase Tabla III).

TABLA III

Resultados de los cálculos de O.M. Huckel para los ligandos L
(derivados de tiazol y derivados de sulfonamida)

Ligando	$Q \geq N$	$Q-NH_2$	$Q-S$	grupo $Q-O$ SO_2	grupo $Q-N$ $-NH-R$
2 Isopropiltiazol	1,8114	—	1,8371	—	—
2 amino—4,5 dimetiltiazol	1,2525	1,9346	1,8511	—	—
2 amino—5,6 dihidro—4H ciclopentotiazol	1,2617	1,9336	1,8788	—	—
2 amino 4 clorobenzotiazol	1,2566	1,9322	1,8697	—	—
2 amino—5 clorometiltiazol	1,2450	1,9351	1,8458	—	—
Sulfaetidiol	1,4288	1,9484	0,6781	1,6742	1,8201
	1,1098				
Sulfapirazina	1,5554	1,9484	0,6781	1,6790	1,8985
	1,0892				
Sulfametoxipiridazina	1,0975	1,9484	0,6783	1,6799	1,9069
	1,0687				
Sulfaisomidina	1,2136	1,9484	0,6780	1,6798	1,9087
	1,2254				
Sulfamoxol	1,2683	1,9484	0,6785	1,6789	1,8892
	1,1976				

5.—Ensayos antitumorales y antitripanosónicos.

Los ensayos antitumorales "in vivo" sobre las ratas portadoras de tumores P_{388} se han realizado en colaboración con el "National Cancer Institute" (Bethesda, USA) (Véase Tabla I)

Los complejos antitumorales "in vivo" (frente a las ratas portadoras de tumores Yoshida ascítico) se han realizado en colaboración con el DKFZ, Heidelberg, Alemania Federal (Véase Tabla II). Los ensayos "in vivo" frente a las ratas infectadas con *T. brucei brucei* y/o *T. congolense*, se han realizado en colaboración con el "Institute of Veterinary Medicine" (Berlín, Alemania Federal) (Véase Tabla IV).

Respecto a los ensayos antitumorales (tumores P_{388} , L_{1210} , Yoshida

TABLA I

Actividades antitumorales "in vivo" de los complejos $\text{cis-Pt}(L)_2(\text{Br})_2$
(L = derivado de tiazol y/o derivado de sulfonamida)

Complejo	Dosis mg/Kg	Vehículo	Tumor	T/C %	Núm. de inyecciones
$\text{cis-Pt}(2 \text{ amino}-4\text{-clorobenzotiazol})_2(\text{Br})_2$	200	Salino	P ₃₈₈	133	3
	100	(0,1 % NaCl)		152	3
	50			120	3
$\text{cis-Pt}(2 \text{ amino}-4\text{-clorobenzotiazol})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	112	1
	100			140	1
	50			110	1
$\text{cis-Pt}(2 \text{ amino}-5\text{-clorometilbenzotiazol})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	125	3
	100			117	3
	50			106	3
$\text{cis-Pt}(2 \text{ amino}-4\text{-metiltiazol})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	120	3
	100			115	3
	50			108	3
$\text{cis-Pt}(2\text{-Isopropiltiazol})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	118	3
$\text{cis-Pt}(2 \text{ amino},5,6 \text{ dihidro}-4 \text{ H ciclo- pentatiazol})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	150	3
	100			120	3
	50			115	3
$\text{cis-Pt}(2 \text{ amino},4,5 \text{ dimetiltiazol})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	130	3
	100			160	3
	50			120	3
$\text{cis-Pt}(2 \text{ etilamino}-1,3,4 \text{ tiadiazol})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	132	3
	100			128	3
	50			115	3
$\text{cis-Pt}(\text{sulfametoxipiridazina})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	103	3
	400			108	3
	600			109	3
$\text{cis-Pt}(\text{sulfaetidiol})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	109	3
	400			112	3
	600			118	3

TABLA I (continuación)

Complejo	Dosis mg/Kg	Vehículo	Tumor	T/C %	Núm. de inyecciones
$\text{cis-Pt}(\text{Sulfamoxol})_2(\text{Br})_2$	200	Salino	P ₃₈₈	107	3
	400	0,1 % NaCl		118	3
	600			109	3
$\text{cis-Pt}(\text{Sulfapirazina})_2(\text{Br})_2$	200	"	"	105	3
	400			Inactivo	
	600			Inactivo	
$\text{cis-Pt}(2 \text{ amino}, 5,6 \text{ dihidroxi } 4\text{H} \text{ ciclopentatiazol})_2(\text{Br})_2$	50		L ₁₂₁₀	130	3
	100			120	3
	200			115	3

TABLA II

Actividades antitumorales (tumores P₃₈₈ y tumores Yoshida ascíticos)
de los complejos $\text{cis-Pt}(L)(X)$ ($n = 1 \text{ ó } 2$, $X^- \text{ ó } X^{2-}$ = aniones de los ácidos orgánicos)

Complejos	Dosis mg/Kg	Vehículo	Tumor	T/C %	Núm. de inyecciones
$\text{cis-Pt}(1,2 \text{ diaminociclohexano}) (2,5 \text{ dihidroxibencenosulfónico})_2$	12,5	Salino	Yoshida	25	1
	20	(0,1 % NaCl)	ascítico	30	
	31,5	"		40	
	50	"		30	
	125	"		150	
	199	"		22	
$\text{cis-Pt}(1,2 \text{ diaminociclohexano}) (1, 3, 5 \text{ bencenotricarboxílico})$	37,6	"	"	30	"
	59,6	"		82,6	
	94,5	"		73	
	150	"		126	
	237	"		17	
$\text{cis-Pt}(1,2 \text{ diaminociclohexano}) (\text{Bromolactobionato})$	21,6	"	"	22	"
	34,2	"		74	
	86,1	"		57	
	136,4	"		48	
	54,3	"		65	

TABLA II (continuación)

Complejos	Dosis mg/Kg	Vehículo	Tumor	T/C %	Núm. de inyecciones
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) (Hexahidroxihexanoato) ₂	56,1 88,9 140,9 222,3 354	"	Yoshida ascítico	4 74 120 120 44	1
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) ("Methotrexate")	54,7 86,7 137,4 13,7 21,6	"	"	0 27 34 5 9	1 1 1 3 3
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano/glutaco- mato)	50 79 125,6 199,0 12,6 7,9	"	"	11 30 39,1 35 8 15	1
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) ("Naranjametilo") ₂	16,8 26,7 42 67	"	"	-15 -19 -31 -39	1
cis-Pt(NH ₃) ₂ (Cl) ₂ ("Neoplatin").	7 11	"	"	152 152	1
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) (2,5 dihidroxibencenosulfónico)	25 50 100 200	5% Dextrosa en agua	P ₃₈₈ "	25 186 272 350	3
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) (1,3,5 Bencenotricarboxílico)	25 50 75 100 150	1% NaHCO ₃ en agua	" "	140 162 180 362 395	3

TABLA II (continuación)

Complejos	Dosis m/Kg	Vehículo	Tumor	T/C %	Núm. de inyecciones
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano)	25 50 75 100	5% Dextrosa en el agua	P ₃₈₈	152 175 230 360	3
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) (Hexahidroxihexanoato)	25 50 100 150	"	"	152 170 335 362	3
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) ("Methotrexate")	50 100 150 200	"	"	170 175 210 290	3
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) (Glutacomato)	25 50 100 200	"	"	170 220 370 tóxico	3
cis-Pt(1,2 diaminociclohexano) ("Naranjametilo") ₂	25 50 75 100	"	"	170 230 360 tóxico	3
cis-Pt(NH ₃) ₂ (Cl) ₂	5 5	0,1 % NaCl	"	288 340	1 3

OBSERVACIONES

Para los tumores Yoshida ascítico, T/C % es el llamado "Increase in Life Span",
T/C = 0 % para los controles

ascítico), los complejos fueron administrados por vía i.p. como disolución/o suspensión en 0,1 % NaCl en el agua o bien en 5 % Dextrosa en el agua. Se emplearon dos esquemas de administración: una única inyección el día 1, o bien tres inyecciones los días 1, 5, 9 siendo el día 0 el día del implante del tumor. Los valores de T/C > 0 % indican actividad antitumoral (tumores de

TABLA IV

Resultados de los ensayos antitripanosómicos "in vivo" (*T. brucei brucei* y/ o *T. congolense*) con complejos pertenecientes a las series *cis*-Pt(L)₂(Br)₂ y *cis*. Pt(L)(X)_n (n = 1 ó 2, L = 1,2 diaminociclohexano

Complejos	Parásito	Dosis mg/Kg	Nº inyecciones	Código	Resultado
<i>cis</i> -Pt(1,2 diaminociclohexano) (2,5 dihidroxibenceno sulfónico) ₂	<i>T. brucei</i>	400	1	5	Tóxico
		200	"	4	Activo
		100	"	4	"
		50	"	4	"
<i>cis</i> -Pt (1,2 diaminociclohexano) (2,5 dihidroxibenceno sulfónico) ₂	<i>T. congolense</i>	400	"	5	Tóxico
		200	"	3	Ligeramente activo
		100	"	3	"
		50	"	3	"
<i>cis</i> -Pt(1,2 diaminociclohexano) (1,2,5 benceno tricarboxílico)	<i>T. brucei</i>	400	"	5	Tóxico
		200	"	3	Ligeramente activo
		100	"	4	Activo
		50	"	2	Inactivo
<i>cis</i> -Pt (1,2 diaminociclohexano) (Hexahidroxihexanoato)	<i>T. brucei</i>	400	"	5	Tóxico
		200	"	4	Activo
		100	"	4	Activo
		50	"	4	Activo
<i>cis</i> -Pt (1,2 diaminociclohexano) ("Methotrexate")	<i>T. brucei</i>	400	"	5	Tóxico
		200	"	4	Activo
		100	"	3	Ligeramente activo
		50	"	2	Inactivo

TABLA IV (Cont.)

Complejos	Parásito	Dosis mg/Kg	Nº inyecciones	Código	Resultado
<i>cis</i> -Pt (1,2 diaminociclohexano) (Glutanato)	<i>T. brucei</i>	400	1	4	Activo
		200	"	3	Ligeramente activo
		100	"	3	Ligeramente activo
		50	"	2	Inactivo
<i>cis</i> -Pt(1,2 diaminociclohexano) ("Naranja metilo") ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	5	Tóxico
		200	"	4	Activo
		100	"	4	Activo
		50	"	4	Inactivo
		25	"	2	Inactivo
<i>cis</i> -Pt (2 amino-4 Clorobenzotiazol) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	5	Tóxico
		200	"	4	Activo
		100	"	4	Activo
		50	"	4	Activo
<i>cis</i> - Pt (sulfaisomidina) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	2	Inactivo
		200	"	2	Inactivo
		100	"	2	Inactivo
		50	"	2	Inactivo
<i>cis</i> -Pt(sulfamoxol) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	3	Ligeramente activo
		200	"	2	Inactivo
		100	"	2	Inactivo
		50	"	2	Inactivo

TABLA IV (Cont.)

Complejos	Parásito	Dosis mg/Kg	Nº inyecciones	Código	Resultado
cis-Pt(sulfaetidiol) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	1	3	Ligeramente activo
		200	"	3	Ligeramente activo
		100	"	3	Ligeramente activo
		50	"	2	Inactivo
cis-Pt(sulfaetidiol) ₂ (Br) ₂	<i>T. congolense</i>	400	"	3	Ligeramente activo
		200	"	2	Inactivo
		100	"	2	Inactivo
		50	"	2	Inactivo
cis-Pt (2 amino-4 clorobenzoiazol) ₂ (Br) ₂	<i>T. congolense</i>	400	"	5	Tóxico
		200	"	5	Tóxico
		100	"	2	Inactivo
		50	"	2	Inactivo
cis-Pt(2amino-5,6 dehidro 4 H ci- clopentatiazol) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	4	Activo
		200	"	3	Ligeramente activo
		100	"	3	Ligeramente activo
		50	"	2	Inactivo
cis-Pt(2-amino-5,6 dehidro 4H ci- clopentatiazol) ₂ (Br) ₂	<i>T. congolense</i>	400	"	2	Inactivo
		200	"	3	Ligeramente inactivo
		100	"	2	Inativo
cis-Pt(2 amino-4 metiltiazol)(Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	3	Ligeramente activo
		200	"	2	Inactivo
		100	"	2	Inactivo
		50	"	2	Inactivo

TABLA IV (Cont.)

Complejos	Parásito	Dosis	Nº inyecciones mg/Kg	Código	Resultado
cis-Pt(2 isopropiltiazol) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	1	5	Tóxico
		200	"	3	Ligeramente activo
		100	"	3	Ligeramente activo
		50	"	2	Inactivo
cis-Pt(2 etilamino 1,3, 4 tiodiazol) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	3	Ligeramente activo
		200	"	3	Ligeramente activo
		100	"	3	Ligeramente activo
		50	"	2	Inactivo
cis-Pt (2 amino-5 bromotiazol) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	3	Ligeramente activo
		200	"	2	Inactivo
		100	"	2	Inactivo
		50	"	2	Inactivo
cis-Pt (sulfametoxipiridazina) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	3	Ligeramente activo
		200	"	2	Inactivo
		100	"	2	Inactivo
		50	"	2	Inactivo
cis-Pt(sulfapiridazina) ₂ (Br) ₂	<i>T. brucei</i>	400	"	3	Ligeramente activo
		200	"	2	Inactivo
		100	"	2	Inactivo
		50	"	2	Inactivo

Yoshida ascíticos); los cocientes $T/C \% > 125$ indican actividad antitumoral en el caso de los tumores leucémicos P_{388} . T = tiempo de supervivencia de los animales "tratados" con los complejos y C = tiempo de supervivencia de las ratas portadoras de tumores, (animales control) que no recibieron ningún tratamiento con los complejos del Pt(II). Según M. J. Cleare (18), no obstante cualquier valor $T/C \% > 100$ indica actividad antitumoral (en el caso de los tumores leucémicos P_{388} y/o L_{1210}).

La valoración de la actividad antitripanosómica se ha hecho mediante la administración (vía s.c.) de los complejos suspendidos en "Tween" como única inyección (dosis respectivamente de 400, 200, 100 y 50 mg/Kg) a las ratas Swiss infectadas con 10^5 parásitos (*T. brucei brucei* y/o *T. congolense*). Los complejos se han administrado a los 60 minutos de realizada la inoculación. El criterio de valoración ha sido el tiempo de supervivencia de los animales tratados y la parasitemia. Las ratas infectadas mueren el día $T = 4$ (es decir el cuarto día de realizada la infección con 10^5 parásitos administrados por vía i. p.). Las claves de la actividad antitripanosómica (véase la Tabla IV) son:

- a) 4 (activo). Tiempo de supervivencia $2T$ o más; ningún parásito detectable el día 8°.
- b) 3 (ligéramente activo). Tiempo de supervivencia $T \pm 2$ días.
- c) 2 (inactivo). Tiempo de supervivencia cercano al tiempo de supervivencia de los testigos ($T \pm 1$ día).
- d) 4. Tiempo de supervivencia de los testigos: T (4 días).
- e) 5 (Tóxico).

III.— RESULTADOS Y DISCUSION

Los espectros I. R. y los resultados de los análisis químicos confirman la formulación de la primera serie de complejos, como pertenecientes a la estructura general $\text{cis-Pt(L)}_2(\text{Br})_2$ (dónde L = a derivado de tiazol y/o derivado de sulfonamida) los espectros I. R. de estos complejos presentan las mismas características que las series de complejos $\text{Pt(L)}_2(\text{X})_2$, $\text{X} = \text{Cl}^-$ o Br^- , descritos por Craciunescu y colaboradores (6).

En el caso donde L = derivado de tiazol, los datos de espectroscopia I.R. nos indican una acción coordinadora de los ligandos, de tipo monodentado, a través de:

- a) Grupos exocíclicos $-\text{NH}_2$ en el caso de derivados de Aminotiazol. Las vibraciones νNH_2 asim y νNH_2 asim se desplazan hacia menores frecuencias ($10 - 40 \text{ cm}^{-1}$) respecto a los ligandos libres (rango de frecuencias $3300 - 3200 \text{ cm}^{-1}$).

- b) Las vibraciones de tensión $\nu \text{C-S}$ (rango de frecuencias $670 - 710 \text{ cm}^{-1}$ en los ligandos puros), no experimentan ningún desplazamiento en el caso de los complejos.
- c) Tampoco aparecen desplazamientos hacia menores frecuencias de las vibraciones $\nu \text{C=N}$ (rango de frecuencias $1660 - 1630 \text{ cm}^{-1}$ en los ligandos puros).
- d) Los complejos presentan una banda de intensidad moderada ($640 - 680 \text{ cm}^{-1}$), ausente en el espectro de los ligandos puros, y asignada a las vibraciones $\nu \text{Pt-N}$.
- e) Los complejos presentan dos bandas de mediana intensidad en el rango de frecuencias $200 - 250 \text{ cm}^{-1}$ y asignada a las vibraciones $\nu \text{Pt-Br}$.

Esto confirma la estructura *cis* de los nuevos complejos; ya que para los complejos de simetría molecular "trans" del Pt(II) (de mayor simetría) es de esperar que se manifieste una única banda $\nu \text{Pt-X}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$ o Br^-).

En el caso en el cual el ligando L = derivado de tiazol (*no* de aminotiazol) o de benzotiazol (*no* de aminobenzotiazol I.R. (lo mismo que lo mencionado arriba en los apartados b, d, e) pero las vibraciones de tensión $\nu \text{C=N}$ (que aparecen en los ligandos puros en el rango de las vibraciones $1660 - 1630 \text{ cm}^{-1}$, como una banda de alta intensidad) se desplazan hacia menores frecuencias.

En el caso de los complejos $\text{cis-Pt(L)}_2(\text{Br})_2$ donde L = derivado de sulfonamida, volveremos a encontrar en sus espectros I. R. las mismas características que los descritos por nosotros en estos Anales (6). Hechos que nos hacen pensar en una actuación monodentada de los derivados de sulfonamida, exclusivamente a través de los grupos $-\text{NH}_2$ exocíclicos, colocados en la posición para de los anillos bencénicos.

En efecto, el espectro I.R. de estos complejos presentaba las siguientes características generales:

- 1) Dos bandas de mediana intensidad en el rango de las bajas frecuencias ($1200 - 230 \text{ cm}^{-1}$) y asignamos a las vibraciones de tensión $\nu \text{Pt-Br}$. Esto apuntaría claramente hacia una simetría molecular "cis" de estas estructuras cuadroplanas cis-Pt(L)Br_2 .
- 2) Una banda de mediana intensidad, ausente en el espectro I.R. de los ligandos puros, que aparece en el rango de frecuencias ($670 - 730 \text{ cm}^{-1}$) y asignadas a las nuevas vibraciones de tensión $\nu \text{Pt-N}$.
- 3) Las bandas de tensión νNH_2 sim y νNH_2 asim (rango de frecuencias en ligandos puros $3400 - 3200 \text{ cm}^{-1}$), experimentan, en los espectros de los complejos, desplazamientos de $20 - 40 \text{ cm}^{-1}$ hacia menores frecuencias.

- 4) Las bandas de tensión $\nu S = O$, $\nu S-N$ de los espectros I.R. de los ligandos puros no experimentan ningún desplazamiento hacia menores frecuencias (véase para más detalles los trabajos de Craciunescu, y de Shafranski (19-20).

Estos datos de espectroscopia I. R. coinciden con los resultados de los cálculos O.M. Huckel (sobre los ligandos L = derivados de tiazol y/o de sulfonamida). (Véase la Tabla III).

En efecto las cargas π electrónicas más elevadas, quedan situadas siempre sobre los grupos $-NH_2$ exocíclicos de los anillos bencénicos (de los derivados de sulfonamida) y también sobre los grupos $-NH_2$ (de los derivados de aminoatiazol y/o amino benzotiazol). En el caso de los derivados de tiazol (que no llevan ningún grupo $-NH_2$), las mayores cargas π electrónicas están siempre localizadas sobre los átomos de nitrógeno terciario.

En el caso de los espectros I.R. de los complejos que pertenecen a la segunda serie de complejos descritos en este trabajo, esto es, $cis-Pt(L)(X)_n$, donde $n = 1$ ó 2 , $L = 1,2$ diaminociclohexano y X^- ó X^{2-} los aniones mono o bidentados de los ácidos orgánicos HX o H_2X , se pueden observar las siguientes características, muy parecidas a las observadas por Craciunescu (2, 5) y colaboradores en el caso de otras series de complejos $cis-Pt(L)(X)_n$ ($n = 1$ o 2 , $L = 1,2$ diaminociclohexano y X^- o X^{2-} aniones mono o bidentados de los derivados del ácido ftálico, dialquilaitiocarbamatos y/o xantatos):

- 1) Un desplazamiento hacia menores frecuencias (del orden de $30 - 40 \text{ cm}^{-1}$) de las vibraciones νNH_2 sim y νNH_2 asim del ligando L (1,2 diaminociclohexano) coordinado hacia el Pt (II).
- 2) La existencia de una banda débil, situada entre $600 - 620 \text{ cm}^{-1}$ y originada a las vibraciones de tensión $\nu Pt-O$. Esta banda confirma el establecimiento de los nuevos enlaces $Pt-O$ en los complejos mencionados.
- 3) Desplazamientos hacia menores frecuencias de las vibraciones $\nu C = O$ (de los grupos de carboxílicos de los ligandos X^- X^{2-}), en el rango de las frecuencias $1630 - 1660 \text{ cm}^{-1}$.

Respecto a las actividades antitumorales y antitripanosómicas desplegadas, por los complejos de la primera serie, es decir $cis-Pt(L)_2(Br)_2$, frente a los tumores P_{388} y respectivamente frente a los parásitos (*T. brucei brucei* y/o *T. congolense*) (véase las Tablas I, II, IV), podemos observar los siguientes aspectos:

- 1) No hay ninguna relación entre la actividad antitumoral (o la actividad antitripanosómica) y por otra parte la fuerza del enlace $Pt - N$ (es decir

las cargas π electrónicas calculadas a través de los diagramas O. M. Huckel para los ligandos L).

- 2) La administración en dosis fraccionada (los días 1, 5, 9) induce mejores valores T/C % respecto a la administración mediante una sola inyección.
- 3) Parece que hay una relación dual: cuanto mayor actividad antitumoral despeja un complejo, mayor actividad antitripanosómica posee dicho complejo.
- 4) Las infecciones por *T. congolense* son más resistentes al tratamiento con complejos del Pt(II), que las infecciones causadas por *T. brucei brucei*.
- 5) Los complejos de los ligandos L = derivados de tiazol, presentan mayores efectos antitripanosómicos respecto a los complejos donde L = derivado de sulfonamida.
- 6) Respecto a la serie análoga de complejos del Pt(II), descritos recientemente (6) $cis-Pt(L)_2(Cl)_2$, los complejos $cis-Pt(L)_2(Br)_2$ son los menos activos, tanto como agentes antitumorales como del punto de vista de su actividad antitripanosómica.

Respecto a los complejos $cis-Pt(L)(X)_n$ (donde $n = 1$ ó 2 , $L = 1,2$ diaminociclohexano, X^- ó X^{2-} son aniones de los ácidos orgánicos bidentados o monodentados). Véase Tabla parece que estos complejos presentan mayor actividad frente a los tumores P_{388} que el medicamento de referencia "Neoplatin". Desde luego su actividad es muy superior a la de los complejos $cis-Pt(L)_2(Br)_2$ descritos en este trabajo (a excepción del complejo $cis-Pt(1,2 \text{ diaminociclohexano})$ ("Methotrexate")).

Los mencionados complejos, son no obstante menos activos que el "Neoplatin" respecto a los tumores ascíticos Yoshida; ninguno de ellos alcanza el valor T/C % = 152 %, inducido por la administración de 5 mg/Kg del "Neoplatin" frente a los tumores Yoshida ascíticos (siendo la LD 50 = 13mg/Kg para el "Neoplatin").

Su interés potencial (8, 15, 16) reside en su elevada solubilidad en el agua (superior a la del "Neoplatin" que era de solamente 1 mg/ml), menores efectos nefrotóxicos y hepatotóxicos respecto al medicamento standard de comparación ("Neoplatin") y también en el no presentar resistencia cruzada con el "Neoplatin" respecto a los tumores P_{388} y/o L_{1210} que han adquirido resistencia de tratamiento con "Neoplatin"; extremos estos últimos descritos en unos recientes trabajos de Craciunescu y colaboradores (8, 15, 16). Respecto a la actividad antitripanosómica, (frente a las ratas infectadas con *T. brucei brucei* y/o *T. congolense*), los complejos de la segunda serie, es decir $cis-Pt(L)(X)_n$ (donde $n = 1$ ó 2 , X^- o X^{2-} = aniones de los ácidos orgánicos y $L = 1,2$ diaminociclohexano) son más activos que la serie de complejos $cis-Pt(L)_2(Br)_2$ descritos en este trabajo. También parece que no hay relación bien

clara entre la actividad antitumoral y la actividad antitripanosómica desplegada por estos complejos. Esto se podría interpretar si tomáramos en cuenta el hecho de que estos análogos del cis-Platino son inmunosupresores muy fuertes.

Concluiremos sugiriendo que se debería extender el estudio de las actividades duales (antitripanosómicas y antitumorales) al menos para el caso de la serie cis-Pt(L)(X)_n (n = 1 ó 2 L = 1,2 diaminociclohexano) tanto frente a otros tumores (particularmente ADJ/PC 6, sarcoma sólido (S-180), B-16) así como frente a las infecciones producidas por *T. cruzi*.

Es también interesante mencionar el hecho de que los complejos de la primera serie (cis-Pt(L)₂(Br)₂) son más activos como agentes antitripanosómicos cuando L = derivado de tiazol, que en el caso en el cual L = derivado de sulfonamida (tanto frente a la infección producida por *T. brucei* como por *T. congolense*).

AGRADECIMIENTOS

El Prof. Dr. D. G. Craciunescu, agradece a la "CAICYT" (Madrid, España). Proyecto 1529/82, para la ayuda recibida. Asimismo agradece a la compañía "Platinum Rustenburg Mines" (Sur Africa) y "Johnson Matthey Chemicals Ltd" (Inglaterra) por las sales del Pt(II) recibidas gratuitamente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) CRACIUNESCU D. Y COLAB.: *Inorg Persp. Biol. & Med.* 1 (4), 223 (1974).
- (2) CRACIUNESCU D. Y COLAB.: *Chem. Biol. Int.* 53, 45 (1985).
- (3) CRACIUNESCU D. Y COLAB.: *Europ. J. Med. Chem.* 4, 353 (1984).
- (4) CRACIUNESCU D. Y COLAB.: *J. Pharm. Belg.* 40, 79 (1985).
- (5) CRACIUNESCU D. Y COLAB.: *Chem. Biol. Int.* 42, 153 (1982).
- (6) CRACIUNESCU D. Y COLAB.: *An. Real Acad. Farmacia* 50, 389 (1984).
- (7) CRACIUNESCU D. Y COLAB.: *An. Real Acad. Farmacia* 51, 33 (1985).
- (8) CRACIUNESCU D. Y COLAB.: Ponencias al "The fourth Int. Congress on Platinum Complexes in Cancer Chemotherapy" (Vermont, USA, Junio. 1983).
- (9) FARRELL, N.: Comunicación al "The fourth Int. Congress on Platinum complexes in Cancer Chemotherapy" "Vermont, USA, Junio, 1983).
- (10) FARRELL, N.: Comunicación privada al Prof. Dr. D. G. Craciunescu (Junio 1983).
- (11) CRACIUNESCU, D., ERCOLI, N., IUDICE, G., D'ALLOYA, M. G., y DOADRIO LOPEZ A.: Comunicación presentada al "Congreso Internacional de Química Terapéutica" (Septiembre 1983, Pamplona, España).
- (12) RUIZ PEREZ, L. M., OSUNA, A., CRACIUNESCU, D., GAMARRO, F.: Ponencia presentada al "Congreso Int. de Química Terapéutica" (Septiembre, 1983, Pamplona, España).
- (13) RUIZ PEREZ, L. M., OSUNA, A., CRACIUNESCU, D., CASTANYS, M., GAMARRO, F. DOADRIO LOPEZ.: *Drug. Research* (en imprenta, 1986).

- (14) OSUNA, A., CRACIUNESCU, D. RUIZ PEREZ, L. M., GAMARRO, F., CASTANYS, F.: Ponencia presentada al "Congreso Internacional de Parasitología" (Ankara, Turquía, Noviembre 1984).
- (15) DOMINGO, A., CRACIUNESCU, D. Y COLAB.: Ponencia presentada al "Primer Congreso Latino-americano sobre el Cáncer" (Madrid, España, Noviembre, 1985).
- (16) GOMEZ, A., CRACIUNESCU Y COLAB.: Ponencia presentada al "Primer Congreso Latino-Americano sobre el Cáncer" (Madrid, España, Noviembre 1985).
- (17) GALE, G. Y COLABORADORES: *J. Clin. Hematol. Oncol.* 11, 4 (1981).
- (18) CLEARE, M. J.: *Coord. Chem. Rev.* 12: 349 (1974).
- (19) SHAFRANSKY, V. Y COLABORADORES: *Russian J. Inorg. Chem.* 19 (8) 1202 (1974).
- (20) SHFRANSKII, I. FUSU J.: *Russian J. Inorg. Chem.* 19 (8), 1202 (1974).